

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMINT-LETROZOLE

(Comprimés de létrazole USP)

2,5 mg

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

Mint Pharmaceuticals Inc
6575 Davand Drive
Mississauga, ON, L5T 2M3
Canada

Date de préparation
le 17 novembre 2020

Numéro de contrôle de la soumission : 239927

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
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	34
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	35
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	35
ESSAIS CLINIQUES	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	52
TOXICOLOGIE	59
RÉFÉRENCES	63
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	65

PrMINT-LETROZOLE

Comprimés de létrazole USP

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Ingrédients non médicamenteux
Orale	Comprimés, 2,5 mg	Lactose (monohydrate) Pour une liste complète, voir section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MINT-LETROZOLE (létrazole) est indiqué 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**).

- 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 létrazole que chez celles du groupe placebo (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ET ESSAIS CLINIQUES**).

- 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 récidive 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 antioestrogénique.

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

Hommes

L'emploi de létrazole chez les hommes atteints d'un cancer du sein n'a pas été étudié (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Fonction sexuelle/reproduction).

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au létrazole, 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**.
- Femmes en préménopause (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Femmes enceintes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Femmes qui allaitent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- En l'absence d'expérience clinique sur l'emploi de létrazole chez les enfants et les adolescentes (âgées de moins de 18 ans), le létrazole ne doit pas être employé chez de telles patientes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

MINT-LETROZOLE augmente le risque d'ostéoporose et de fractures osseuses.

Généralités

Les effets de létrazole 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 létrazole, il est conseillé d'être prudent lors de la conduite d'un véhicule ou lors de l'utilisation de machines tant que ces symptômes sont présents.

On doit éviter l'administration concomitante de MINT-LETROZOLE avec du tamoxifène, d'autres antioestrogènes ou des traitement contenant des oestrogènes, car ces substances peuvent nuire à l'efficacité du létrazole (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il faut évaluer avec soin les bienfaits et les risques avant de prescrire MINT-LETROZOLE comme traitement adjuvant prolongé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce présentant un faible risque de récidive. 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 létrazole 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 létrazole, 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 létrazole et à 11,4% pour le tamoxifène. La fréquence de l'insuffisance cardiaque était significativement plus élevée chez les patientes sous létrazole (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 létrazole). Un nombre plus élevé (écart non significatif) de cas d'infarctus du myocarde a été observé lors du traitement par létrazole (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 létrazole ou le tamoxifène d'une durée médiane de 60 mois et au cours d'un suivi médian de 96 mois s'établissait à 15,3% et à 16,3%, respectivement (différence non significative). En cours de traitement ou dans les 30 jours qui ont suivi l'arrêt de celui-ci, on a relevé un risque significativement plus élevé d'infarctus du myocarde chez les patientes sous le létrazole 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 létrazole 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 létrazole 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 létrazole (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 létrazole (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 létrazole 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 létrazole [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 létrazole après la levée de l'insu, et 7 dans le groupe des 1551 patientes qui étaient passées au létrazole. Au total, 7 patientes sont mortes d'un AVC – 6 du groupe létrazole et 1 à la suite du passage du placebo au létrazole après la levée de l'insu.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperlipidémie : L'emploi d'inhibiteurs de l'aromatase, y compris le létrazole peut accroître la lipidémie. Au cours de l'étude sur le traitement adjuvant (BIG 1-98) d'une durée médiane de 60 mois, une hypercholestérolémie a été signalée chez 52,3 % des patientes traitées par létrazole comparativement à 28,6 % des patientes sous tamoxifène. Au cours d'une étude de faible envergure (D2407) visant à comparer le létrazole 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 létrazole (17%) que chez celles recevant le tamoxifène (5%). Il est recommandé d'exercer une surveillance de la cholestérolémie chez les patientes qui reçoivent MINT-LETROZOLE (voir aussi **EFFETS INDÉSIRABLES, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, ESSAIS CLINIQUES et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Appareil locomoteur

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

Lors de l'étude BIG 1-98 (durée médiane du traitement de 60 mois et suivi médiane de 96 mois), la fréquence de l'ostéoporose apparue pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt de celui-ci était significativement plus élevée chez les patientes traitées par le létrazole (5,1%) que chez celles traitées par le tamoxifène (2,7%). De même, un nombre significativement plus

élevé de patientes ayant reçu le létrazole 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 létrazole (12,2%) que chez celles du groupe placebo (6,4%). Aussi, un nombre significativement plus élevé de patientes traitées par létrazole 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 MINT-LETROZOLE. 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/arthrite : On a signalé une hausse significative du risque d'arthralgie ou d'arthrite avec le létrazole (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 létrazole 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 létrazole (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 létrazole (9,0%) que chez celles sous tamoxifène (8,7%). Lors d'une étude de faible envergure (D2407), on a signalé après 2 ans de traitement adjuvant des cas de myalgie chez 3,8% des patientes traitées par le létrazole 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 de létrazole (9,5%) qu'avec le placebo (6,7%) (durée médiane de traitement de 24 mois).

Fonction sexuelle/reproduction

Toxicité pour la reproduction : On a évalué la toxicité du létrazole envers la mère ainsi que le potentiel embryotoxique, fœtotoxique et tératogène de cette substance chez des rates et lapines. L'administration de létrazole par voie orale à des rates S pr a gue - Da wl e y 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 foetus 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 foetus. Les effets embryotoxiques et foetotoxiques comprenaient la mortalité intra-utérine, une augmentation du taux de résorption, une hausse des pertes après implantation, une diminution du nombre de foetus vivants et la présence d'anomalies foetales, notamment l'absence ou le raccourcissement de la médullaire rénale, une dilation de l'uretère, de même qu'un oedème et une ossification incomplète de l'os frontal et des métatarsiens. Chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande, le létrazole s'est révélé embryotoxique à des doses $\geq 0,002$ mg / kg et foetotoxique 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 foetales comprenaient une ossification incomplète du crâne, des sternères 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 de létrazole (inhibition de la biosynthèse des oestrogènes) ou d'un effet direct du médicament.

Fertilité : L'effet pharmacologique du létrazole consiste à réduire la production d'oestrogènes par l'inhibition de l'aromatase. Chez les femmes en préménopause, l'inhibition de la synthèse des oestrogènes 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 au létrazole durant la grossesse. Par conséquent, le létrazole est contre-indiqué chez les femmes en préménopause (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

D'après les études menées chez l'animal, letrozole peut altérer la fertilité chez les hommes aptes à procréer (voir **Toxicité pour la reproduction et le développement**).

Populations particulières

Insuffisance hépatique : Lors d'un essai portant sur une dose unique de 2,5 mg de létrazole, 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 létrazole 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 létrazole 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 létrazole 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 létrazole 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 létrazole et la Cl_r (plage : 22,9-211,9 mL / min). Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les sujets dont la Cl_r est ≥ 10 mL / min. On ne possède aucune donnée concernant les personnes dont la Cl_r est ≤ 9 mL / min. Il convient de soupeser soigneusement les risques et les bienfaits du traitement chez ces patientes.

Femmes enceintes : Le létrazole 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 létrazole durant la grossesse (voir aussi **Fonction sexuelle/reproduction, Toxicité pour la reproduction**).

Femmes aptes à procréer : Il n'existe pas d'essais cliniques sur l'emploi de létrazole chez la femme enceinte. Cependant, des cas d'avortements spontanés et d'anomalies congénitales ont été rapportés post-commercialisation, chez des nourrissons dont les mères ont utilisé le létrazole durant la grossesse. Le létrazole ne doit pas être administré aux femmes en préménopause (voir aussi **CONTRE- INDICATIONS**). Les femmes qui ne sont pas en préménopause, mais qui pourraient devenir enceintes, y compris les femmes en périmenopause ou ménopausées depuis peu, doivent utiliser une méthode de contraception appropriée (méthodes assorties d'un risque de grossesse inférieur à 1 %) pendant leur traitement par létrazole et pendant les 20 jours qui suivent l'arrêt du traitement par létrazole (voir **Fonction sexuelle/reproduction, Toxicité pour la reproduction**).

Femmes qui allaient : Le létrazole ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent (voir **CONTRE-INDICATIONS**). On ignore si le létrazole est excrété dans le lait maternel humain. Il n'existe pas de données sur les effets de létrazole sur l'enfant allaité, ni sur ses effets sur la production de lait; toutefois, l'exposition à létrazole de rates en période d'allaitement a entraîné une altération de la fertilité chez les rats allaités de sexe masculin (voir **Toxicité pour la reproduction et le développement**).

Femmes dont le statut ménopausique est incertain : Les femmes traitées par le létrazole 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 MINT-LETROZOLE.

et régulièrement durant les 6 premiers mois de traitement. On doit aviser les patientes d'utiliser un moyen de contraception approprié pour éviter la grossesse. Seules les femmes dont la ménopause est confirmée doivent recevoir MINT-LETROZOLE.

Gériatrie (≥ 65 ans) : On n'a observé aucun effet lié à l'âge des sujets sur les propriétés pharmacocinétiques du létrazole. 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 létrazole 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 létrazole, 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 létrazole, à 7,7% (79 / 1032) pour le placebo jusqu'au moment du passage au létrazole et à 11,2% (59 / 528) après le passage du létrazole. Au terme d'un suivi médian de 62 mois dans le groupe létrazole, 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 létrazole, à 11,5% (119 / 1032) pour le placebo et à 11,9% (63 / 528) après le passage au létrazole.

Surveillance et essais de laboratoire

Lipides : 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 Hyperlipidémie, plus haut).

Densité minérale osseuse : La surveillance de l'état général du système osseux lors d'un traitement par MINT-LETROZOLE est recommandée (voir Appareil locomoteur, plus haut).

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 MINT-LETROZOLE et régulièrement durant les 6 premiers mois de traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans toutes les études, le létrazole 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 létrazole et environ 80% des patientes recevant un traitement adjuvant (des groupes le létrazole et tamoxifène, après un traitement d'une durée médiane de 60 mois) ou un traitement adjuvant prolongé (des groupes le létrazole 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 de létrazole mis à jour en tenant compte des traitements adjuvant (suivi médian de 96 mois, durée médiane de traitement de 60 mois) et adjuvant prolongé (suivi médian de 62 mois, durée médiane de traitement de 60 mois) n'a révélé aucun nouvel effet indésirable et était comparable au profil décrit dans les analyses précédentes.

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

À l'examen des résultats de l'analyse principale, après un traitement d'un durée médiane de 25 mois, le Comité indépendant de surveillance des données et de l'innocuité a observé un écart de fréquence des infarctus du myocarde de grade 5 (9 et 2 cas dans les groupes recevant respectivement le létrazole 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 *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 reclasés dans les catégories "mort subite de cause inconnue" (9 sujets recevant le létrazole, 7 sujets, le tamoxifène) ou "autre" (3 sujets recevant le létrazole). 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 de même que sur les événements menant à l'abandon du traitement

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).

à l'essai, tout au long de l'étude (traitement d'une durée médiane de 60 mois et suivi d'une durée médiane de 96 mois).

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

Le létrazole 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 létrazole 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 (létrazole : 34%, tamoxifène : 38%), l'arthralgie ou l'arthrite

(létrazole : 20%, tamoxifène 13%), les sueurs nocturnes (létrazole: 14%, tamoxifène : 17%) et les gains pondéra (létrazole : 11%, tamoxifène : 13%). La plupart des effets indésirables signalés (81%) étaient de grade 1 ou 2 selon la version 2.0 des *Common Toxicity Criteria*.

Après une durée médiane de traitement de 60 mois et un suivi médian de 96 mois, plus de 90% des patientes de chaque groupe de traitement avaient présenté des effets indésirables, qu'on soupçonne qu'ils ont été liés ou non au médicament à l'étude. Les effets indésirables observés étaient principalement d'intensité légère ou modérée (le quart des patientes de chacun des groupes a signalé des effets indésirables de grade 3 ou 4 selon les *Common Toxicity Criteria*) et nombre d'entre eux étaient associés à une carence en œstrogènes (voir **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 létrazole (0,2 %) que durant celui par le tamoxifène (2,3 %) (RR : 0,11; IC à 95 % : 0,05, 0,24). Après un suivi d'une durée médiane de 96 mois, le risque d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre est demeuré significativement plus faible lors du traitement par létrazole (0,4%) que durant celui par le tamoxifène (2,9%) (RR : 0,15; IC à 95% : 0,08, 0,29). Hormis l'apparition de cancers de l'endomètre, aucune différence importante n'a été relevée quant à la fréquence d'apparition de deuxièmes tumeurs primitives autres qu'un cancer du sein (voir **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 létrazole 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 létrazole de 24 mois, des effets indésirables s'étaient manifestés chez 87% des patientes sous létrazole et 84% des patientes sous placebo.

Les effets indésirables observés le plus fréquemment (grades 1 à 4 selon les *Common Toxicity*

Criteria) durant le traitement sans égard à leur lien de causalité avec le médicament à l'étude, soit chez au moins 2% des patientes de l'un ou l'autre des groupes de traitement, sont présentés 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 *Common Toxicity Criteria*. Après une durée médiane de traitement par létrazole 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 létrazole. 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 létrazole, ce qui a donné lieu à des durées d'exposition médianes différentes (60 mois pour le létrazole, 28 mois en général pour le groupe placebo avant le passage au létrazole et 40 mois pour le groupe après le passage au létrazole); 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 létrazole. 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 létrazole (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 létrazole (y compris celles qui sont passées du placebo au létrazole 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 létrazole (12,2%) par rapport au placebo avant le passage au létrazole (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 létrazole (10,4%) que chez celles recevant le placebo, avant le passage au létrazole (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 létrazole, 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 létrazole [dont 77 recevaient antérieurement le placebo] et 102 sous placebo) ont révélé qu'après 2 ans, les patientes ayant reçu le létrazole 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 létrazole ($p = 0,02$). 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 létrazole 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 létrazole et 141, le placebo. Au total, 94 (67%) patientes du groupe placebo sont passées au létrazole après la levée de l'insu. Aucune des patientes ne recevait d'hypolipidémiants 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, 21% (29/141) des patientes du groupe placebo avant le passage au létrazole et 15% (14/94) des patientes passées du placebo au létrazole (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 létrazole (9,8%) que dans le groupe placebo avant le passage au létrazole (7,8%). La fréquence des manifestations thromboemboliques était significativement plus élevée chez les patientes sous létrazole (0,9%) que chez celles sous placebo avant le passage au létrazole (0,3%). La fréquence d'AVC ou d'accident ischémique transitoire était également significativement supérieure avec le létrazole (1,5%) qu'avec le placebo avant le passage au létrazole (0,8%).

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

Le létrazole 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 létrazole peuvent s'attendre à la survenue d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus souvent rapportés durant les essais cliniques ont été les bouffées de chaleur, les nausées et la fatigue. Les effets indésirables observés durant les essais cliniques sont pour le traitement de première intention et de deuxième intention par le létrazole (voir Tableaux 4 et 5).

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 létrazole (204 patientes sur 3975, 5,1%) qu'avec le tamoxifène (319 patientes sur 3988, 8,0%). Les effets indésirables survenus durant le traitement (durée médiane du traitement de 25 mois; suivi médian de 28 mois) sont résumés 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 (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 96 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 2 médicaments.

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

Après un suivi médian de 96 mois, les effets indésirables suivants ont été rapportés pour le 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 (199 patientes sur 2448, 8,1%) qu'avec le tamoxifène (270 patientes sur 2447, 11%). Les effets

indésirables graves les plus fréquents étaient: fracture (létrozole * 2,2%, tamoxifène 1,6%); manifestation thromboembolique (létrozole * 0,8%, tamoxifène 1,6%); accident ischémique transitoire (létrozole 1,0%, tamoxifène 1,0%); polype utérin (létrozole <0,1%, tamoxifène 1,2%); infarctus du myocarde (létrozole * 0,6%, tamoxifène 0,4%); angine de poitrine (létrozole * 0,5%, tamoxifène 0,4%); hyperplasie endométriale (létrozole 0%, tamoxifène 0,9%); hémorragie vaginale (létrozole 0,2%, tamoxifène 0,9%); cataracte (létrozole 0,4%, tamoxifène 0,3%); kyste ovarien (létrozole 0,1%, tamoxifène 0,4%) et hypertrophie endométriale (létrozole 0%, tamoxifène 0,3%).

Tableau 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)

Terme privilégié (%)	Durée médiane du traitement		25 mois (AP) ¹	60 mois (AGM)
			26 mois (AP)	96 mois (AGM)
	Létrozole N = 3975	Tamoxifène N = 3988	Létrozole N = 2448	Tamoxifène N = 2447
Nombre de patientes présentant ≥ 1 EI de grades 1 à 5	3659 (92,1)	3463 (86,8)	2311 (94,4)	2215 (90,5)
Nombre de patientes présentant ≥ 1 EI de grades 1 à 4	3657 (92,0)	3460 (86,8)	2309 (94,3)	2212 (90,4)
Nombre de patientes présentant ≥ 1 EI de grades 3 ou 4	752 (18,9)	754 (18,9)	636 (26,0)	606 (24,8)
Troubles vasculaires				
Bouffées de chaleur/chaleurs*	1367 (34,4)	1534 (38,5)	821 (33,5)	929 (38,0)
Hypertension* ²	131 (3,3)	121 (3,0)	138 (5,6)	139 (5,7)
Hypertension* ³	151 (3,8)	137 (3,4)	160 (6,5)	175 (7,2)
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)	113 (4,6)
Troubles généraux				
Fatigue (léthargy, malaise, asthénie)*	348 (8,8)	352 (8,8)	235 (9,6)	250 (10,2)
Oedème*	236 (5,9)	231 (5,8)	164 (6,7)	160 (6,5)
Examen physique et épreuve 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 locomoteurs et des tissus conjonctifs				
Arthralgie/arthrite*	804 (20,2)	519(13,0)	621 (25,4)	504 (20,6)
Myalgie*	265 (6,7)	236 (5,9)	221 (9,0)	212 (8,7)
Dorsalgie	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)
Ostéopenie	41 (1,0)	27 (0,7)	87 (3,6)	76 (3,1)
Osteoporose * ^{2,3}	86 (2,2)	46 (1,2)	126 (5,1)	67 (2,7)

Durée médiane du traitement Terme privilégié (%)	25 mois (AP) ¹		60 mois (AGM)	
	26 mois (AP)		96 mois (AGM)	
	Létrozole N = 3975	Tamoxifène N = 3988	Létrozole N = 2448	Tamoxifène N = 2447
Troubles cutanées et troubles des tissus cutanés				
Sueurs nocturnes*	578 (14,5)	664 (16,6)	356 (14,5)	426 (17,4)
Alopécie	121 (3,0)	113 (2,8)	83 (3,4)	84 (3,4)
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*	48 (1,2)	49 (1,2)	52 (2,1)	46 (1,9)
AVC/accident ischémique transitoire*	54 (1,4)	55 (1,4)	74 (3,4)	68 (2,8)
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)	155/1843 (8,4)	71/1840 (3,9)
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées*	394 (9,9)	424 (10,6)	284 (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 & 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)	47 (,9)
Dépression	154 (3,9)	163 (4,1)	119 (4,9)	114 (4,7)
Trouble de l'appareil reproducteur et du sein				
États prolifératifs endométriaux			14 (0,6)	86 (3,5)
Saignements vaginaux*	190 (4,8)	433 (10,9)	129 (5,3)	320 (13,1)
Irritation vaginale	145 (3,6)	124 (3,1)	112 (4,6)	77 (3,1)
Sécheresse vulvo-vaginale	111 (2,8)	73 (1,8)	88 (3,6)	41 (1,7)
Troubles de la vue				
Cataracte	46 (1,2)	38 (1,0)	49 (2,0)	54 (2,2)
Blessures, empoisonnements, complications secondaires à une intervention				
Fracture*	252 (6,3)	187 (4,7)	249 (10,2)	175 (7,2)
Fracture*	282 (7,1)	227 (5,7)	361 (14,7)	280 (11,4)
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes)				
Deuxièmes cancers*	--	--	54 (2,2)	79 (3,2)

Durée médiane du traitement Terme privilégié (%)	25 mois (AP) ¹		60 mois (AGM)	
	26 mois (AP)		96 mois (AGM)	
	Létrozole N = 3975	Tamoxifène N = 3988	Létrozole N = 2448	Tamoxifène N = 2447
Deuxièmes cancers * ^{3,6}	76/4003 (1,9)	96/4007 (2,4)	129 (5,3)	150 (6,1)

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 deuxièmes cancers ont été recueillis durant toute la vie des patientes.

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

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

³A n'importe quel moment après la répartition aléatoire. Suivi médian de 28 mois dans la mise à jour de l'analyse principale sur les données d'innocuité obtenues sur 120 jours; durée médiane de 96 mois dans l'analyse des groupes recevant la monothérapie.

⁴Sauf les femmes ayant subi une hystérectomie avant l'admission à l'étude.

⁵Dénominateur : patientes qui présentaient un taux de cholestérol total ≤ 1,5 fois la LSN au début de l'étude.

⁶Les deuxièmes cancers étaient comptabilisés en tant que manifestations touchant la survie sans maladie (SSM) d'après l'analyse principale originale, durée médiane du suivi de 26 mois; la distribution des manifestations touchant la SSM n'a pas été réalisée dans la mise à jour de l'analyse des données d'innocuité sur 120 jours.

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 létrazole 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 létrazole comparativement à 1 patiente (< 0,1%) sous tamoxifène. L'insuffisance cardiaque était cause de mortalité chez 2 patientes traitées par létrazole et 3 patientes traitées par le tamoxifène. Des décès associés à un AVC ont été relevés chez 9 patientes (5 pour le létrazole, 4 pour le tamoxifène). Aucune différence importante n'a été observée quant aux manifestations thromboemboliques mortelles et aux décès liés à un deuxième cancer autre qu'un cancer du sein.

Lors du traitement adjuvant, les taux de cholestérol total sont demeurés relativement stables pendant 6 ans (baisse médiane de 0 à 5,5%) dans le groupe traité par le létrazole, 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 létrazole (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 létrazole (8,4%) que chez celles traitées par le tamoxifène (3,9%) (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 létrazole 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 létrazole (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 létrazole, 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 létrazole 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 létrazole 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 létrazole et le placebo et de 60 mois pour le létrazole). 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 létrazole et le placebo.

La durée médiane du traitement adjuvant prolongé était de 60 mois chez les patientes recevant le létrazole et de 28 mois pour celles sous placebo. La durée médiane du traitement par le létrazole 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 létrazole était de 37 mois (suivi de même durée médiane). Après le passage au létrazole, la durée médiane du traitement était de 40 mois (suivi médian de 42 mois). La plupart des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 selon la version 2.0 des *Common Toxicity Criteria*.

Table 2 Effets indésirables, peu importe le lien avec le médicament à l'étude, signalés à 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 mois	24 months ¹ Létrozole N=2563	Placebo N=2573	60 months Létrozole N=2567 ²
Terme privilégié	n (%)	n (%)	n (%)
Nombre de patientes présentant ≥ 1 EI de grades 1 à 5	2234 (87,2)	2174 (84,5)	2431 (93,7)
Nombre de patientes présentant ≥ 1 EI de grades 1 à 4	2229 (87,0)	2170 (84,3)	2429 (94,6)
Nombre de patientes présentant ≥ 1 EI de grades 3 ou 4	419 (16,3)	389 (15,1)	672 (26,2)
Troubles vasculaires			
Bouffées de chaleur/chaleurs*	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			
Gain pondéral	52 (2,0)	38 (1,5)	85 (3,3)
Perte pondérale	55 (2,1)	51 (2,0)	75 (2,9)
Troubles locomoteurs 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)
Dorsalgie	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			
Maux de tête/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)

Durée médiane du traitement mois	24 months ¹ Létrozole N=2563 n (%)	Placebo N=2573 n (%)	60 months Létrozole N=2567 ² n (%)
Terme privilégié			
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 du sein			
Hémorragie vaginale*	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)

EI effets indésirables

¹Effets indésirables signalés après le premier mois de traitement

²Selon les dossiers, d'autres patientes avaient pris le traitement pendant au moins 1 jour.

* 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 Létrozole N=2563 n (%)	Placebo N=2573 n (%)	Mise à jour Létrozole N=2567 ¹ n (%)
En cours de traitement ou dans les 30 jours ayant suivi l'arrêt de ce dernier			
Durée médiane du traitement	24 months	24 months	60 months
Accidents 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	6 (0,2)	14 (0,5)	21 (0,8)

Période de déclaration / manifestation	Analyse initiale Létrozole N=2563 n (%)	Placebo N=2573 n (%)	Mise à jour Létrozole N=2567¹ n (%)
chirurgie			
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	94 (3,7)	83 (3,2)	156 (6,1)
Manifestation vasculaire	3 (0,1)	2 (0,1)	8 (0,3)
Manifestation cérébrale ou du SNC	24 (0,9)	20 (0,8)	53 (2,1)
Arythmie	40 (1,6)	48 (1,9)	70 (2,7)
Manifestation vasculair	13 (0,5)	6 (0,2)	22 (0,9)
Manifestation 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 > 1 fracture	19 (0,7)	14 (0,5)	44 (1,7)
Stéoporose	164 (6,4)	126 (4,9)	314 (12,2)
Après la répartition aléatoire			
Durée médiane du suivi	28 months	28 months	62 months
Accidents 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	110 (4,3)	105 (4,1)	227 (8,8)
Manifestation vasculaire	3 (0,1)	3 (0,1)	10 (0,4)
Manifestation cérébrale ou du SNC	31 (1,2)	27 (1,0)	76 (3,0)
Arythmie	50 (2,0)	58 (2,3)	104 (4,1)
Manifestation vasculaire	14 (0,5)	8 (0,3)	31 (1,2)
Manifestation 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)

Période de déclaration / manifestation	Analyse initiale		Mise à jour
	Létrozole N=2563 n (%)	Placebo N=2573 n (%)	Létrozole N=2567¹ n (%)
Ostéoporose	176 (6,9)	141 (5,5)	373 (14,5)

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

Remarque : Les patientes ne sont comptabilisées qu'une seule fois dans chaque colonne, mais elles peuvent avoir présenté plus d'une manifestation; les nombres ne peuvent donc pas être additionnés.

Les effets indésirables le plus souvent signalés 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 létrazole (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 létrazole (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 létrazole, 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 létrazole) 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 létrazole comparativement à 5,8% avec le placebo. Lorsqu'on tient compte de l'ensemble de la période suivant la répartition au hasard, cette fréquence est passée à 13,3% chez les patientes du groupe létrazole et à 7,8% chez les patientes du groupe placebo. Parmi les patientes qui sont passées du placebo au létrazole, des fractures cliniques ont été signalées à une fréquence de 7,7% durant le traitement (durée médiane du traitement par le létrazole 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 factures 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 létrazole 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; létrazole 9,6%, placebo 5,3% (aucuns antécédents d'ostéoporose); létrazole 9,5%, placebo 5,2% (aucuns antécédents de fractures). Dans le groupe de patientes qui sont passées du placebo au létrazole 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 létrazole : 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 létrazole 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 létrazole 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 létrazole et de 28 mois pour le placebo) était significativement plus élevée dans le groupe létrazole (9,8%) que dans le groupe placebo (7,0%). La différence tenait surtout aux manifestations vasculaires cérébrales (létrazole 1,5% vs placebo 0,8%), aux manifestations thromboemboliques (létrazole 0,9% vs placebo 0,3%) et aux « autres » manifestations cardiovasculaires (létrazole 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 létrazole et de 37 mois pour le placebo) était plus élevée dans le groupe létrazole (14,4%) que dans le groupe placebo (9,8%). On a observé dans le groupe létrazole une fréquence significativement supérieure d'infarctus du myocarde (létrazole 1,7% vs placebo 1,0%), de manifestations thromboemboliques (létrazole 1,3% vs placebo 0,7%) et d'AVC/accidents ischémiques transitoires (létrazole 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 (létrazole 3,0% vs placebo 3,2%; placebo sans passage au létrazole 4,5%; après le passage au létrazole 2,3%). Toutefois, on a noté des différences quant à la cause des décès : près de 2 fois plus de patientes ayant reçu le placebo sont décédées d'un cancer du sein sous-jacent (placebo sans passage au létrazole 1,3% vs létrazole 0,7% et après le passage au létrazole 0,6%); des AVC mortels sont survenus chez 6 patientes (0,2%) du groupe létrazole et 1 patiente (0,1%) après qu'elle soit passée du placebo au létrazole (0 cas avec le placebo).

Dans le groupe affecté au létrazole, 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 létrazole et à 2,3% dans le groupe létrazole après le passage au létrazole. Des 120 patientes victimes d'une fracture sur les 1551 qui avaient délaissé le placebo au profit de létrazole, 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 létrazole la DMO de la hanche et de la colonne lombaire témoignait d'une réduction médiane d'environ 1 à 3% par rapport au départ lors des première, deuxième, troisième et quatrième visites annuelles ayant suivi le passage au létrazole. La durée médiane du traitement a été de 60 mois pour le létrazole, de 22 mois pour le groupe placebo avant le passage au létrazole et de 43 mois pour le groupe placebo après le passage au létrazole .

Les résultats de la sous-étude MA-17 sur les lipides (durée médiane du traitement par le létrazole

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

Effets indésirables observés durant le traitement de première intention

Dans l'ensemble, 455 femmes ménopausées atteintes de cancer du sein localement avancé ou métastatique ont reçu le létrazole 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 de létrazole 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 létrazole 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 létrazole ou 20 mg / jour de tamoxifène) sont exposées au Tableau 4, ci-après.

Tableau 4

Réaction indésirable Système ou appareil visé / Terme privilégié	Létrazole 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
Hyperhidrose	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 l'investigateur a jugées possiblement liées aux traitements reçus durant une étude clinique contrôlée comparant l'administration de 2,5 mg / jour de létrazole et de 160 mg / jour d'acétate de mégestrol pendant une durée allant jusqu'à 33 mois, et qui sont survenus chez plus de 1,0% des patientes qui recevaient le létrazole sont exposés par ordre décroissant de fréquence au Tableau 5.

Tableau 5

Réaction indésirable	Létrazole % (N=174)	Acétate de mégestrol % (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
Baisse de l'appétit	2,3	1,1
Hémorragie vaginale	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
Hyperhidrose	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 la commercialisation

D'autres effets indésirables du médicament sont présentés ci-dessous (Tableau 6), 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 létrazole.

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

Affections du système lymphatique	Leucopénie
Troubles cardiaques	Palpitations, tachycardie, événements cardiaques ischémiques (y compris un nouveau diagnostic d'angine ou l'aggravation d'une angine existante, une angine nécessitant une chirurgie, un infarctus du myocarde 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, 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, hyperbilirubinémie, ictere, hépatite
Troubles du système immunitaire	Réaction anaphylactique
Infections et infestations	Infection urinaire
Lésions, intoxication et complications liées à une intervention	Chute ¹
Examens physiques et épreuves de laboratoires	Gain de poids, baisse 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
Troubles du système nerveux	Somnolence, altération de la mémoire, dysesthésie (incluant les paresthésies et l'hypoesthésie), dysgueusie, accident vasculaire cérébral, syndrome du canal carpien ²
Troubles psychiatriques	Anxiété (incluant la nervosité), irritabilité
Troubles rénaux et urinaires	Pollakiurie
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein	Pertes vaginales, douleur aux seins
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux
Troubles 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 cérébral.
-----------------------------	--

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Médicaments pouvant altérer les concentrations sériques de létrazole: Le létrazole est principalement métabolisé par le foie, et les isoenzymes CYP3A4 et CYP2A6 du cytochrome P450 assurent la médiation de la clairance métabolique du létrazole. Par conséquent, l'élimination générale du létrazole 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 létrazole ne s'est pas traduite par une interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique.

Médicaments pouvant augmenter les concentrations sériques de létrazole

Les inhibiteurs de l'activité des isoenzymes CYP3A4 et CYP2A6 pourraient réduire le métabolisme du létrazole et, de ce fait, en augmenter les concentrations plasmatiques. L'administration concomitante de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., le kéroconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le ritonavir, la clarithromycine et la téli-thromycine) ou de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2A6 (p. ex., le méthoxsalène) peut accroître l'exposition au létrazole. 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 de létrazole

Les inducteurs de l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 pourraient augmenter le métabolisme du létrazole 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 létrazole. Par conséquent, la prudence est de mise chez les patients qui reçoivent de puissants inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4. On ne connaît pas de médicament inducteur de l'isoenzyme CYP2A6.

L'administration concomitante de létrazole et de 20 mg de tamoxifène par jour a entraîné une réduction moyenne des concentrations plasmatiques de létrazole 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 létrazole

In vitro, le létrazole inhibe l'isoenzyme CYP2A6 du cytochrome P450 et, modérément,

l'isoenzyme CYP2C19, mais la pertinence clinique de cette constatation est inconnue. Les produits médicinaux 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 létrazole. 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 létrazole ne s'est pas traduite par une interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique.

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

Emploi concomitant d'autres anticancéreux : L'administration concomitante quotidienne de létrazole et de 20 mg de tamoxifène a donné lieu à une réduction de 38 % en moyenne des concentrations plasmatiques de létrazole. 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 de létrazole 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 létrazole peut être pris avec ou sans aliments.

Effets au médicament sur les essais 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 d'un 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 létrazole 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 de létrazole jusqu'à l'apparition de signes d'évolution tumorale.

Populations particulières

Insuffisance hépatique: Aucun ajustement de la dose de MINT-LETROZOLE 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 $\geq 10 \text{ mL / min}$). 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 (< 18 ans) : MINT-LETROZOLE est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité de létrazole chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies.

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

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

En cas de surdosage présumé, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

On a signalé des cas isolés de surdosage par 1 e 1 étrozole, 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 létrazole 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 létrazole 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 surrénaux – principalement l'androstenedione 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 saine, l'administration par voie orale d'une dose unique de 0,1, de 0,5 et de 2,5 mg de létrazole a provoqué une diminution du taux sérique d'estrone de 75 à 78% et du taux sérique d'estriadiol 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 létrazole 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'estriadiol, 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 létrazole inhibe l'aromatase de manière très spécifique. Aucune altération de la corticostéroïdogenèse n'a été observée. De plus, on n'a constaté aucune modification

cliniquement pertinente du taux plasmatique de cortisol, d'aldostérone, de 11-désoxcortisol, de 17-hydroxyprogesterone et d'ACTH (hormone corticotrope) ni de l'activité rénine plasmatique chez des femmes ménopausées traitées par du létrazole 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 létrazole, 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 létrazole n'a eu aucun effet sur le taux plasmatique d'androgènes (androstènedione et testostérone) chez des femmes ménopausées saines ayant reçu une dose unique de 0,1, de 0,5 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 létrazole 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 le létrazole, 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 létrazole 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 létrazole 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 létrazole 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 létrazole 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 le létrazole et le tamoxifène administrés comme traitement adjuvant pendant 2 ans, les taux médians de cholestérol total et de cholestérol LDL sont

demeurés stables chez les femmes sous létrozole, mais ont baissé chez celles recevant le tamoxifène. Par conséquent, les taux de cholestérol total et de cholestérol LDL, ainsi que le rapport C-HDL:C-LDL, montraient une différence significative entre les traitements, en faveur du tamoxifène (voir aussi **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 (Vd_{ss} : $1,87 \pm 0,47$ 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 P-450 pouvaient opérer la transformation du létrozole en ce métabolite. Dans le cas de l'isoenzyme 3A4, le métabolisme du létrozole n'était pas saturable jusqu'à des concentrations égales à 100 µmol / L, tandis qu'avec l'isoenzyme 2A6, il a été possible d'observer une saturation apparente à des concentrations supérieures à 12,5 µmol / 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 saines, 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 est 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 de létrozole.

Linéarité et non-linéarité du comportement

La pharmacocinétique du létrazole 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 le médicament à l'abri de la chaleur (le conserver à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C) et de l'humidité. Garder hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Un comprimé jaune, de forme ronde et biconvexe, portant l'inscription "LT" sur un côté et rien sur l'autre, contient l'ingrédient actif létrazole (2,5 mg), ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydrate, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc.

Disponible en plaquettes alvéolées contenant 30 comprimés.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

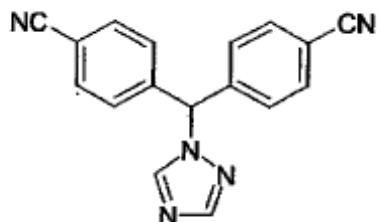
Nom propre : Létrozole

Nom chimique : 4,4'-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthylène]dibenzonitrile

Formule moléculaire: C₁₇H₁₁N₅

Masse moléculaire: 285,3 g / mol

Formule développée :



Solubilité

Solvant	Température	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 °C -185 °C

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

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

L'objectif de cette étude était d'évaluer et de comparer la biodisponibilité relative, en outre la bioéquivalence, des comprimés MINT-LETROZOLE (létrozole) à 2,5 mg et des comprimés FEMARA® (létrozole) à 2,5 mg (Novartis Pharmaceuticals Canada inc.) après une dose orale unique administrée dans des conditions de jeûne. L'étude a été effectuée chez 26 adultes volontaires sains (femmes) entre les âges de 45-65. Les résultats indiquent que MINT-LETROZOLE 2,5 mg sont bioéquivalents au létrozole 2,5 mg FEMARA® comprimés. Le résumé des résultats est présenté dans le tableau suivant.

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Létrozo le (1 x comprimé à 2,5 mg, à jeun) De données mesurées Aucune correction apportée aux puissances				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des Moyennes géométrique s (%)	Intervalle de confiance 90%
AUC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	1194.199, 1209.443 (16.5)	1153.253, 1166.652 (15.9)	103.2	101.25- 105.15%
AUC _I (ng.h/mL)	2094.331, 2146.307 (22.8)	2034.377, 2092.934 (23.6)	102.1	98.16- 106.12%
C _{max} (ng/mL)	41.040, 41.701 (18.1)	37.422, 38.045 (18.5)	109.3	102.70- 116.39%
T _{max} § (h)	1.500 (0.750– 4.000)	2.000 (0.500– 4.000)		
T _½ €(h)	61.848 (26.0)	63.860 (27.1)		

*Comprimés MINT-LETROZOLE à 2,5 mg, (Mint Pharmaceuticals Inc.)

†FEMARA est manufacturé par Novartis Pharmaceuticals Canada inc. et a été acheté au Canada

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

€Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement.

Traitements adjuvants 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 létrazole;
- C. traitement de 2 ans par le tamoxifène suivi d'un traitement de 3 ans par le létrazole.
- D. traitement de 2 ans par le létrazole suivi d'un traitement de 3 ans par le tamoxifène.

Le paramètre d'évaluation principal était la survie sans maladie (période entre la répartition aléatoire et la survenue d'une des manifestations suivantes: récidive locorégionale ou récidive 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 récidive 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). En 2005, à la lumière de données de l'AP originale démontrant un avantage significatif de létrazole 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 létrazole, 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 létrazole, dont 448 afin de terminer leur traitement adjuvant et 184, afin d'entreprendre le traitement adjuvant prolongé (de ces 184 patientes, 12 sont passées à un autre inhibiteur de l'aromatase).

L'analyse principale n'est pas conçue de manière optimale pour évaluer l'effet de létrazole après une plus longue période car, dans deux groupes de traitement, le suivi a été tronqué après environ 25 mois. En dépit de la confusion créée par le passage sélectif au traitement par le létrazole 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 létrazole et la monothérapie par le tamoxifène (Tableau 9). 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 déterminées de la population à l'étude soumise à un traitement adjuvant (population en intention de traiter)

Characteristic	Analyse principale (AP)		Analyse des groupes ayant reçu une monothérapie (AGM)	
	Létrozole N=4003 (%)	Tamoxifène N=4007 (%)	Létrozole N=2463 (%)	Tamoxifène N=2459 (%)
Âge (médian, ans)	61	61	61	61
Plage d'âges (ans)	38-89	39-90	38-88	39-90
État des récepteurs hormonaux (%) RO + et/ou RP +	99,7	99,7	99,7	99,7
Inconnu	0.3	0.3	0.3	0.3
Atteinte ganglionnaire (%)				
Aucune atteinte ganglionnaire	52	52	50	52
Atteinte ganglionnaire	41	41	43	41
Inconnue	7	7	7	7
Chimiothérapie adjuvante	24	24	24	24
Race				
Blanche	97.4	97.6	97.6	98.2
Noire	0.3	0.1	0.2	<0.1
Asiatique	0.4	0.4	0.5	0.4
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).

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

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

<i>Paramètre</i>	Analyse principale originale	Analyse principale actualisée
	Durée médiane du suivi : 26 mois	Durée médiane du suivi : 60 mois*
	Durée médiane du traitement : 24 mois	Durée médiane du traitement : 32 mois
	Risque relatif (IC à 95%); Valeur de p	Risque relatif (IC à 95%); Valeur de p
Définition de la survie sans maladie selon le protocole ¹	0,81 (0,70, 0,93); P=0,003	0,86 (0,77, 0,96); P=0,008
Survie sans maladie excluant les deuxièmes tumeurs primitives	0,79 (0,68, 0,92); P=0,002	0,85 (0,76, 0,96); P=0,008
Temps écoulé avant la survenue de métastases à distance ²	0,73 (0,60, 0,88)	0,79 (0,68, 0,92)
Survie sans métastases à distance ³	0,82 (0,70, 0,97)	0,84 (0,74, 0,95)
Survie sans maladie généralisée ⁴	0,83 (0,72, 0,97)	0,87 (0,77, 0,98)
Cancer du sein controlatéral (invasif)	0,61 (0,35, 1,08)	0,76 (0,50, 1,15)
Survie globale	0,86 (0,70, 1,06)	0,87 (0,75, 1,01)

¹Manifestations touchant la survie sans maladie: récidive locorégionale, apparition de métastases à distance, apparition d'un cancer du sein controlatéral invasif, apparition d'une deuxième tumeur primitive autre qu'un cancer du sein ou décès sans apparition antérieure d'une manifestation cancéreuse, toutes causes confondues.

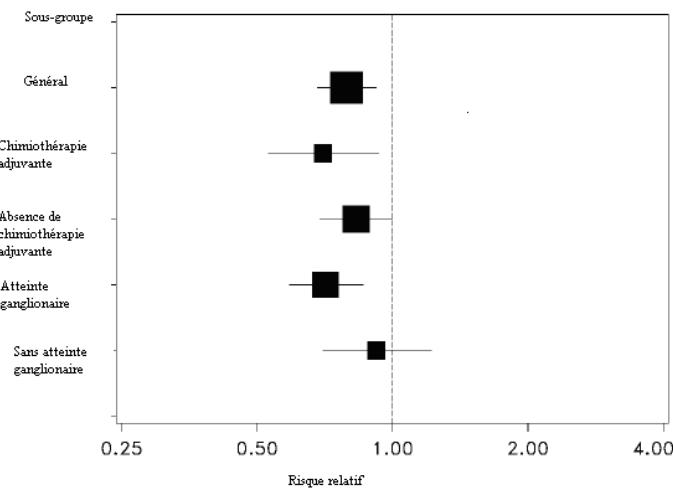
²Risque de métastases à distance seulement.

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

⁴Manifestations 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 dans les groupes ayant reçu une monothérapie, la durée médiane de traitement était de 60 mois. La troncation effectuée dans 2 groupes a donné une durée médiane globale de traitement d'environ 32 mois.

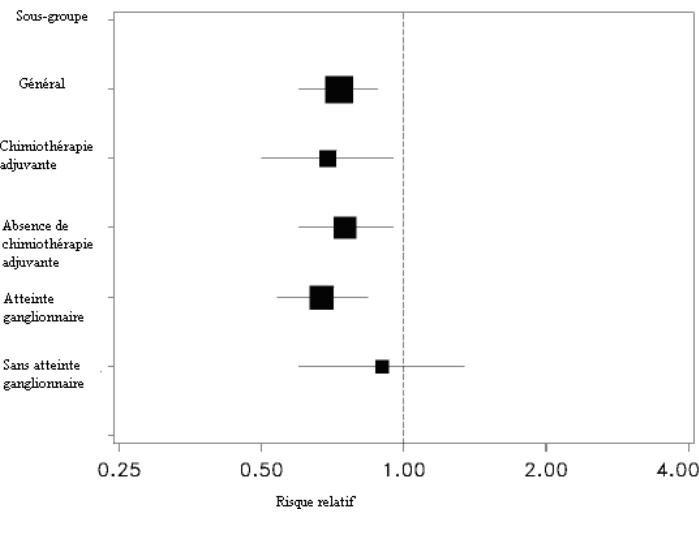
Figure 1: Graphique illustrant la survie sans maladie par sous-groupe (durée médiane du suivi : 26 mois)



Résultats favorisant le létrazole

Résultats favorisant le tamoxifène

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



Résultats favorisant le létrazole

Résultats favorisant le tamoxifène

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

Les résultats de l'analyse des groupes ayant reçu une monothérapie, durant laquelle on a comparé l'efficacité du létrazole en monothérapie à celle du tamoxifène en monothérapie après un traitement d'une durée médiane de 5 ans et un suivi d'une durée médiane de 96 mois, sont présentés au Tableau 9.

Tableau 9 Principaux résultats d'efficacité après un traitement d'une durée médiane de 60 mois et un suivi d'une durée médiane de 96 mois (population en intention de traiter de l'analyse des groupes ayant reçu une monothérapie)

	Létrozole N = 2463	Tamoxifène N = 2459	Risque relatif (IC à	Valeur de p_1
Survie sans maladie (paramètre primaire) Manifestations (définition du protocole)²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Taux de survie sans maladie à 5 ans (%)	85,5	82,5		
Manifestations (à l'exclusion de l'apparition d'une deuxième tumeur primitive autre qu'un cancer du sein)	552	619	0,87 (0,77, 0,97)	0,01
Taux de survie sans maladie à 5 ans (%)	87,4	84,7		
Survie globale (paramètre secondaire) Nombre de décès	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	
Métastases à distance	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	
Survie sans métastases à distance (paramètre)	477	525	0,89 (0,78, 1,01)	
Survie sans maladie généralisée secondaire) Définition du protocole	571	625	0,89 (0,80, 1,00)	
À l'exclusion de l'apparition d'une deuxième tumeur primitive autre qu'un cancer du sein)	496	544	0,89 (0,79, 1,01)	
Cancer du sein controlatéral (invasif) (paramètre secondaire)	45	71	0,62 (0,43, 0,90)	

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

²Manifestations touchant la survie sans maladie : récidive locorégionale, apparition de métastases à distance, apparition d'un cancer du sein controlatéral invasif, apparition d'une deuxième tumeur primitive autre qu'un cancer du sein ou décès sans apparition antérieure d'une manifestation cancéreuse, toutes causes confondues.

Traitemen^t adjuvant du cancer du sein au stade précoce chez les femmes ménopausées, l'étude D2407 (voir aussi PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE)

L'étude D2407 est un essai multicentrique de phase III, mené en mode ouvert après répartition aléatoire visant à comparer les effets sur la densité minérale osseuse (DMO), les marqueurs osseux et le bilan lipidique sérique à jeun de 2 traitements adjuvants, le létrazole et le tamoxifène. En tout, 263 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein primitif avec récepteurs hormonaux positifs ayant subi une résection ont été réparties en 2 groupes qui ont reçu soit le létrazole à raison de 2,5 mg par jour pendant 5 ans (133 femmes ménopausées), soit du tamoxifène à raison de 20 mg par jour durant 2 ans, puis le létrazole chaque jour durant 3 ans (130 patientes).

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

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

À 24 mois, la DMO de la hanche totale avait diminué de 3,0% (médiane) par rapport aux valeurs initiales dans le groupe létrazole 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 létrazole que de patientes traitées par le tamoxifène (colonne lombaire: létrazole 15,5%; tamoxifène 1,0% et hanche totale : létrazole 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 létrazole 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 létrazole et 5% des patientes sous tamoxifène.

Après 5 ans, chez les patientes du groupe létrazole on a relevé en comparaison des valeurs initiales une baisse médiane de 5,66 % de la DMO de la colonne lombaire ($n = 56$) et une baisse médiane de 5,77 % de la DMO de la hanche totale ($n = 62$). Par ailleurs, une tendance générale à la baisse a été observée pour le score T sur cette période de 5 ans. Parmi les patientes dont les résultats à

l'examen DXA ont fait l'objet d'une évaluation centralisée et qui avaient reçu un traitement par des bisphosphonates, des scores T normaux ($> 1,0$) pour la colonne lombaire et la hanche totale ont été relevés chez 51 patientes à chacun des deux sites au début de l'étude, et chez 39 et 47 patientes, respectivement, après 5 ans. Pour ce qui est des scores T de la colonne lombaire et de la hanche totale chez les femmes ostéopéniques ($\leq -1,0$ et $> -2,5$), 5 et 11 patientes, respectivement, présentaient ces valeurs initialement, tandis que le nombre de ces patientes a augmenté à 17 et à 15, respectivement, après 5 ans. Aucune des femmes ayant présenté une DMO normale (score T normal) au début de l'étude n'est devenue ostéoporotique durant cette période de 5 ans, selon l'évaluation centralisée. Une patiente chez qui une ostéopénie a été relevée au départ (score T de -1,9) a reçu un diagnostic d'ostéoporose (posé à l'issue d'une évaluation centralisée) au cours de la période de traitement, malgré l'impossibilité d'évaluer les scores T de la colonne lombaire (L2-L4) (en raison d'une discopathie dégénérative sévère) et le maintien en tout temps de scores T de la hanche supérieurs à -2,5. Au cours de la période d'étude de 5 ans, 37 % des patientes traitées par létrazole ont reçu des bisphosphonates; 18 % d'entre elles ont entrepris ce traitement après avoir commencé à prendre létrazole.

On sait que le tamoxifène abaisse le taux de cholestérol total, plus particulièrement le cholestérol LDL. Au cours des 2 premières années de l'étude, les taux médians de cholestérol LDL sont demeurés stables dans le groupe létrazole mais ont diminué dans une proportion pouvant atteindre 28 % dans le groupe tamoxifène. Les taux médians de cholestérol HDL sont demeurés relativement stables tout au long de cette période dans les 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. À 2 ans, des variations du taux de cholestérol total pertinentes sur le plan clinique ont été observées significativement plus souvent chez les patientes traitées par létrazole (17 %) que chez celles traitées par le tamoxifène (5 %). Un nombre significativement plus élevé de patientes traitées par létrazole (20 %) ont reçu des hypolipidémiants par rapport aux patientes sous tamoxifène (8 %). Des mesures diététiques visant à réduire la lipidémie ont été adoptées aussi souvent dans un groupe de traitement que dans l'autre (4 %). En 5 ans, 23 % des patientes du groupe létrazole ont présenté des variations de leur taux de cholestérol total pertinentes sur le plan clinique.

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

Traitements adjuvants prolongés 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 létrazole 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 récidive du cancer primaire (c'est-à-dire une récidive locorégionale ou l'apparition de métastases à distance) ou au développement d'un cancer du sein controlatéral (c'est-à-dire une récidive 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 de létrazole, l'insu a été levé et les femmes du groupe placebo dont le cancer était toujours en rémission ont pu passer à létrazole 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 à létrazole. Au total, 48,7% des patientes du groupe ayant, à l'origine, été affectées aléatoirement au létrazole 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 létrazole 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 létrazole, les années-patientes de suivi subséquentes comptaient pour 64% du nombre total d'années de suivi consignées chez les femmes qui avaient été affectées aléatoirement au placebo. Après le changement de traitement, la durée médiane du suivi dans le groupe de patientes étant passées au létrazole s'établissait à 42 mois, et la durée médiane du traitement par létrazole après la substitution était de 40 mois. Une fois l'insu levé, le traitement par létrazole a été poursuivi en mode ouvert dans le groupe affecté au hasard au létrazole et chez les femmes qui ont choisi de passer du placebo au létrazole. 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 létrazole) était de 37 mois.

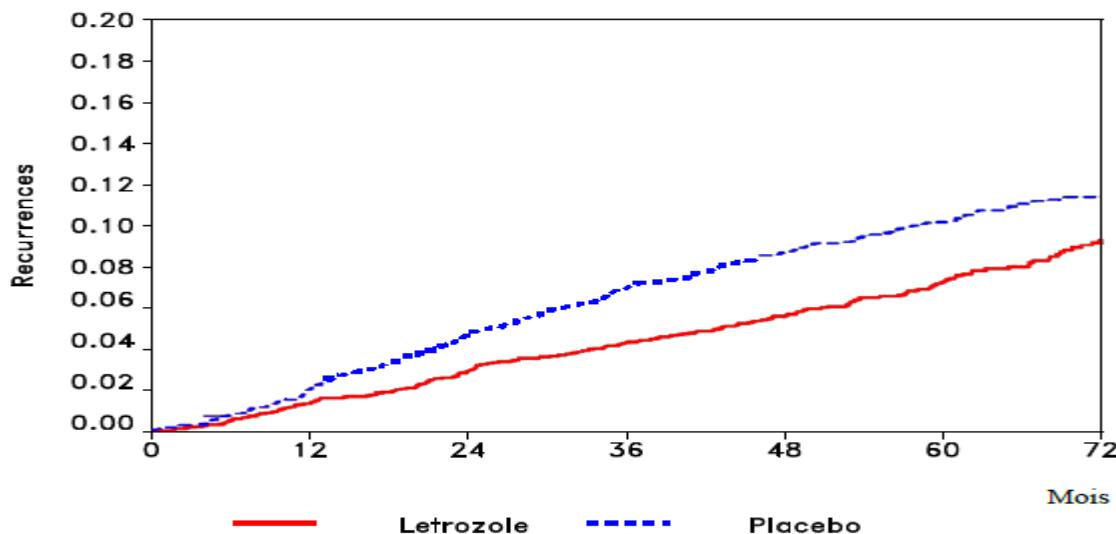
Le Tableau 10 montre les caractéristiques de départ chez la population de l'étude.

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
Etat des récepteurs hormonaux (%)		
Aucune atteinte ganglionnaire	50	50
Atteinte ganglionnaire	46	46
Inconnue	4	4
Chimiothérapie (%)	46	46

Note: Traitement préalable par le tamoxifène dans les 2 groupes variant de 4,5 à 6 ans (durée médiane du traitement 5 ans)

Figure 3 Temps écoulé avant la récidive du cancer du sein (définition d'une manifestation touchant la SSM du protocole de l'étude MA-17) selon l'analyse actualisée



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

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 létrazole a été associé à une réduction du risque de récidive 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 de létrazole 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 létrazole 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 létrazole 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 létrazole (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 récidive du cancer primitif chez les patientes traitées par létrazole 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 létrazole (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 (létrazole 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 létrazole 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	Risque relative (IC à 95%) ² Valeur de P	Létrozole N=2582	Placebo N=2586	Risque relative (IC à 95%) ² Valeur de P
Survie sans maladie (définition du protocole)³					
Manifestations		0,58 (0,45, 0,76) 0,00003			0,75 (0,63, 0,89) 0,001
92 (3,6%)	155 (6,0%)		209(8,1%)	286(11,1%)	
Taux de SSM à 4 ans	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%
Survie sans maladie, incluant les décès toutes causes					
Manifestations		0,62 (0,49, 0,78) 0,00003			0,89 (0,77, 1,03) 0,120
122(4,7%)	193(7,5%)		344 (13,3%)	402 (15,5%)	
Taux de SSM à 5 ans	90,5%	80,8%			88,8% 86,7%
Temps écoulé avant l'apparition de métastases à distance					
Manifestations		0,61 (0,44, 0,84)			0,88 (0,70, 1,10)
57 (2,2%)	93 (3,6%)		142 (5,5%)	169 (6,5%)	
Suvie globale					
Décès		0,82 (0,56, 1,19) -			1,13 (0,95, 1,36)
51 (2,0%)	62 (2,4%)		236 (9,1%)	232 (9,0%)	
Cancer du sein controlatéral					
Invasif		0,60 (0,31, 1,14)			0,644 (0,41, 1,00)
15 (0,6%)	25 (1,0%)		33 (1,3%)	51 (2,0%)	

IC = Intervalle de confiance; SSM = survie sans maladie

¹Au moment de la levée de l'insu en 2003, 1551 patientes ayant été affectées au hasard au groupe placebo (60 des patientes qui avaient la possibilité de changer de traitement – c'est-à-dire celles dont le cancer était en rémission) sont passées au létrazole 31 mois après la répartition aléatoire (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.

²Stratification en fonction de l'état des récepteurs, de l'atteinte ganglionnaire et des antécédents de chimiothérapie adjuvante.

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

⁴Rapport de cotes (odds ratio) et IC à 95% du rapport de cotes.

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 de médiane du suivi: 62 mois ¹	
	Risque relative (IC à 95%) ²	Valeur de P	Risque relative (IC à 95%) ²	Valeur de P
Survie sans maladie (definition du protocole)				
Études 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				
Aucun traitement intérieur	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)	-

IC = Intervalle de confiance

1 Comprend 60 % de patientes admissibles qui sont passées du placebo au létrazole après la levée de l'insu en 2003.

2 D'après des modèles de régression de Cox

Figure 4 Survie globale (temps écoulé avant le décès) – Groupe affecté au hasard à un traitement, sans égard au changement de traitement (population en intention de traiter modifiée)

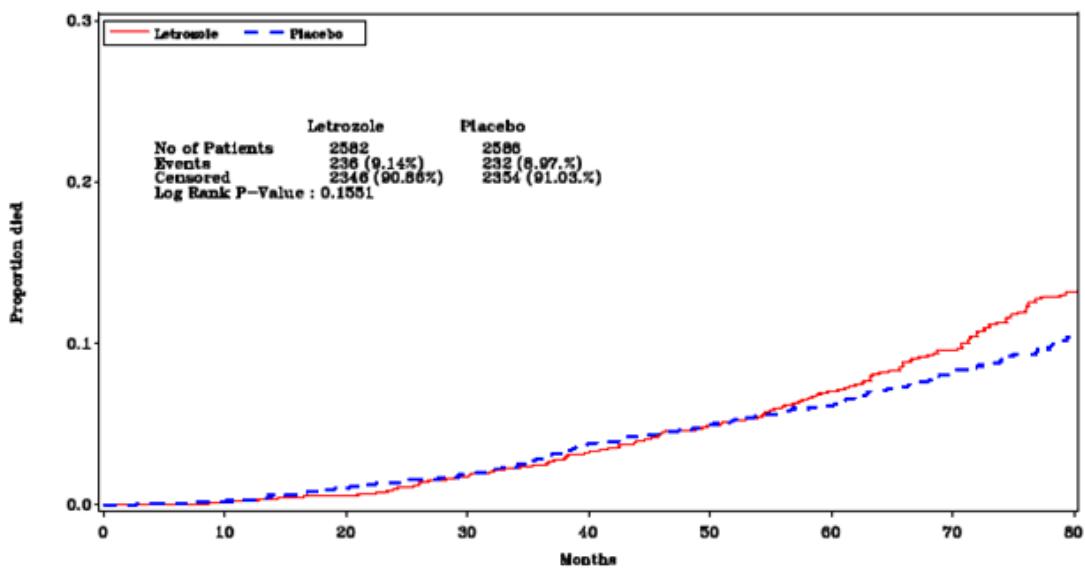
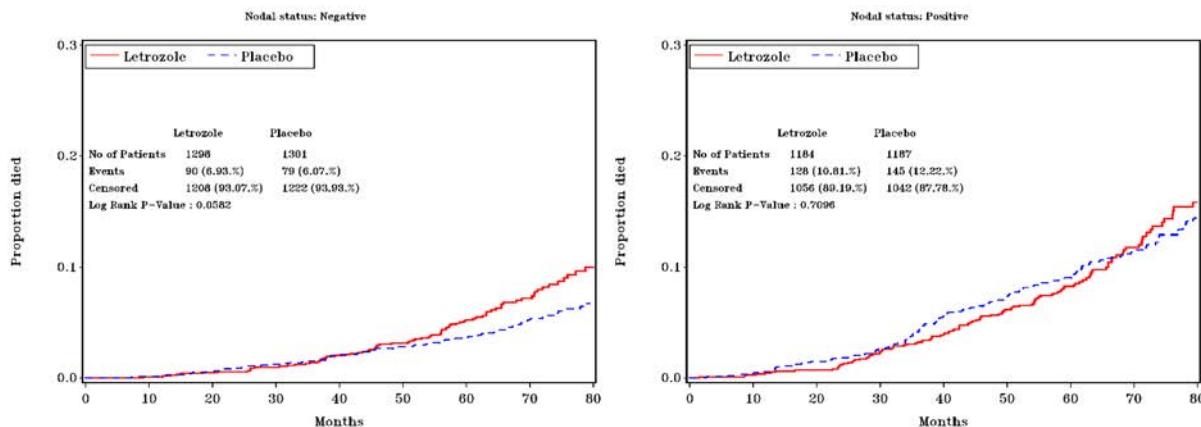


Figure 5 Survie globale (temps écoulé avant le décès) par atteinte ganglionnaire – Groupe affecté au hasard à un traitement, sans égard au changement de traitement (population en intention de traiter modifiée)



La qualité de vie liée à la santé a également été évaluée dans le cadre de l'étude MA-17, au moyen du questionnaire SF-36 (*Health Survey Questionnaire*) et d'une échelle d'évaluation de la qualité de vie portant tout particulièrement sur les symptômes de la ménopause, le questionnaire MENQOL (*Menopause-specific Quality of Life Questionnaire*). Le questionnaire SF-36 comporte 36 questions permettant de dégager 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 létrazole 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 létrazole 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 létrazole 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 létrazole 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 létrazole 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 létrazole et le tamoxifène. Le létrazole 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 \geq 24 semaines). Le taux de réponse objective (TRO) était significativement plus élevé ($p = 0,0002$) chez les patientes qui recevaient le létrazole (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 létrazole (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 2 groupes n'était pas significative ($p = 0,0578$), elle favorisait le létrazole. Chez les patientes qui avaient répondu aux traitements, le risque relatif de progression ultérieure entre celles qui avaient reçu le létrazole 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 létrazole 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 létrazole 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 létrazole plutôt que le tamoxifène, chez les répondantes).

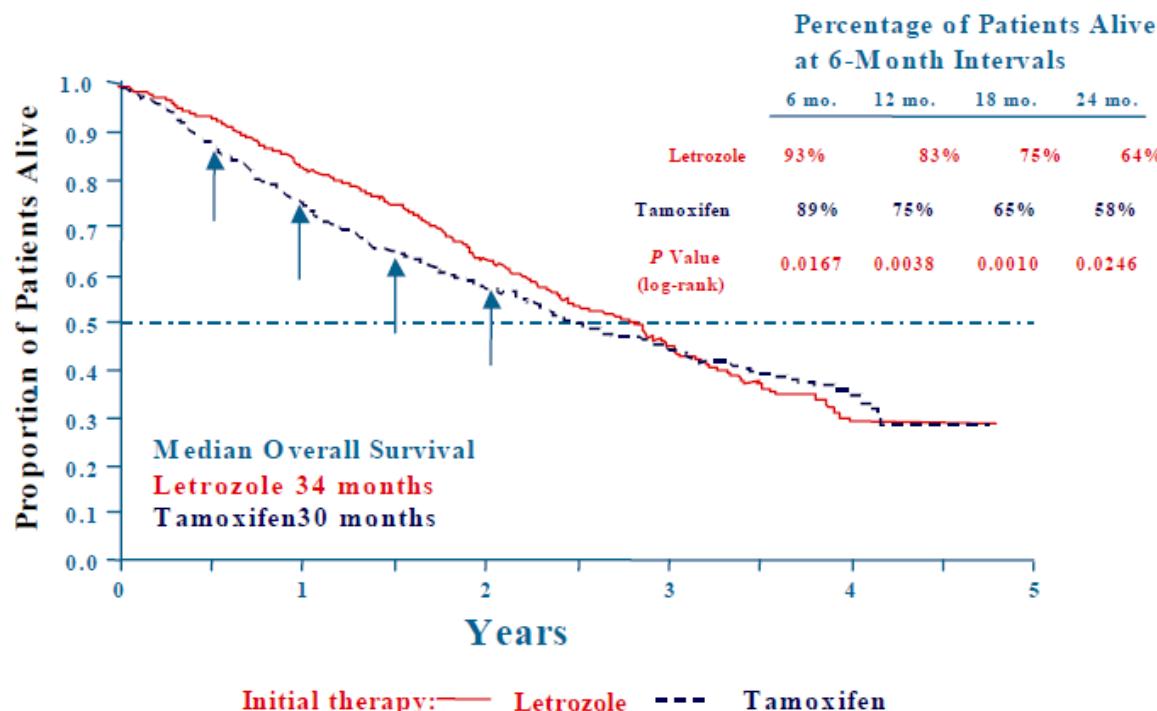
Le TET a été significativement plus long chez les femmes qui recevaient le létrazole plutôt que le tamoxifène ($p < 0,0001$). Le TET médian s'est établi à 9,0 et 5,7 mois respectivement chez les femmes qui recevaient le létrazole et le tamoxifène. Le létrazole s'est révélé significativement supérieur 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 létrazole 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 létrazole 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 létrazole, était significativement plus long que chez les 83 femmes qui avaient reçu le tamoxifène (5,9 mois; $p = 0,0033$). L'emploi de létrazole 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 létrazole 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 létrazole (26%) plutôt que le tamoxifène (8%; $p = 0,0038$). Ces données témoignent de la supériorité de létrazole 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 de létrazole 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 létrazole et le tamoxifène. Malgré l'absence de différence significative sur le plan de la survie globale, le létrazole 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 tenue d'autres analyses (tests Mantel-Haenzel itératifs) a confirmé la supériorité de létrazole sur ce plan (voir la Figure 6). 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 létrazole (durée médiane: 16 mois, IC à 95% : 15-18 mois) plutôt que le tamoxifène (médiane : 9 mois, IC à 95% : 8-12 mois [test Mantel-Haenzel]; $p = 0,0047$).

Letrozole vs. Tamoxifen Survival Analysis



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 létrazole 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 létrazole ($p = 0,04$).

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 1 e létrazole 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 1 e létrazole (indice corrigé de régression du risque de Cox : 0,68, IC à 95% : 0,52-0,87, $p = 0,003$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Chez l'animal

Pharmacodynamie

Le létrazole 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 létrazole sur

l’aromatase était de 150 à 250 fois supérieur à celui de l’AG. On a établi la spécificité du létrazole 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 corticostéroïdogenèse dans des fragments de glande surrénale de rat (voir le Tableau 13).

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

	AG	létrazole	anastrozole	formestane
CI ₅₀ nM (<i>puissance rel</i>)*	1900 (1)	11,5 (165)	15 (127)	62 (31)
K _i nM (<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 létrazole 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 létrazole 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 corticostéroïdogenèse (corticostérone et aldostérone), alors que le létrazole 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 corticostéroïdogenèse 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 létrazole, 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 rats 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 rats prépubères traitées par l’androstenedione, le létrazole 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 uterotrophique attribuable à l’androstenedione moyennant une DE50 de 30 mg / kg. Ainsi, lors de ces travaux, le létrazole s’est montré au-delà de 10 000 fois plus puissant que l’AG.

Chez des rats adultes ayant reçu par voie orale, pendant 14 jours, des doses de létrazole 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 létrazole 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 létrazole et l'anastrozole sur l'utérus de rates adultes réglées, le létrazole, 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 létrazole 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 de létrazole. 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 létrazole s'est opposée à l'apparition d'autres tumeurs.

Dans le cadre d'une comparaison directe entre le létrazole (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 létrazole 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 létrazole 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 létrazole. 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 létrazole 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 létrazole constituait la principale substance apparentée au médicament présente dans le plasma. Toujours chez ces trois espèces, l'exposition générale aux métabolites du létrazole s'est révélée tout au plus très faible; en effet, à la suite de l'administration de létrazole marqué au C₁₄, la radioactivité plasmatique totale se rapprochait de la concentration du létrazole 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 létrazole 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 létrazole 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 létrazole 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 glucuronoconjugaaison. Chez la souris, l'excrétion rénale du létrazole 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) démontrent 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 totale²	
Mois	Statistique	Létrozole	Placebo³	Létrozole	Placebo³
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

Sous-étude sur les os MA-17		Colonne lombaire (L2- L4) ¹		Hanche totale ²	
Mois	Statistique	Létrozole	Placebo ³	Létrozole	Placebo ³
60	Médiane	-2,8	-4,0	-4,2	-5,0
	N	73	2	71	2
	Médiane	-3,0	-5,3	-3,6	-6,7

¹Principal paramètre d'évaluation de la sous-étude sur les os

²Paramètre secondaire

³Placebo jusqu'au passage à létrozole (si la patiente a changé de traitement)

⁴Déférence statistiquement significative par rapport au placebo selon le test de Wilcoxon (corrige 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 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	Colonne lombaire (L2-L4)		Hanche totale	
	Variation par rapport au début de l'étude pertinente sur le plan clinique	Létrozole* N=103 n (%)	Tamoxifén N=97 n	Létrozole* N=103 n (%)
Nombre de patients 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 offre un résumé des variations pertinentes sur le plan clinique observées au cours

de l'étude D2407, après 5 ans de traitement adjuvant par le létrazole

Tableau 16 Variations de la DMO de la colonne lombaire (L2-L4) et de la hanche totale pertinentes sur le plan clinique après 5 ans, selon l'évaluation centralisée (population retenue aux fins de l'analyse d'innocuité)

	Létrazole	
	Colonne lombaire N = 133 n (%)	Hanche totale N = 130 n (%)
N ^{bre} de patientes ayant présenté ≥ 1 des variations suivantes :	68 (51,1)	60 (45,1)
Réduction de 6 % en 1 an	32 (24,1)	14 (10,5)
Réduction de 8 % à n'importe quel moment en 5 ans	33 (24,8)	26 (19,5)
Score T ≤ -2,5 à n'importe quel moment en 5 ans ¹		9 (6,8)
Fracture à 5 ans ou avant 5 ans ²		17 (12,8)
Fracture imminente à 5 ans ou avant 5 ans ³		19 (14,3)

1 D'après l'évaluation centralisée des résultats d'examens DXA, les 9 patientes présentaient au départ un score T de la colonne lombaire ou de la hanche totale inférieur à -2,5.

2 Fractures cliniques dépistées par évaluation centralisée des résultats d'examens DXA et/ou de radiographies. Les fractures cliniques comprennent les fractures survenant à n'importe quel site.

3 Évaluation centralisée seulement des fractures imminentes, visibles sur les clichés de radiographie.

Le Tableau 17 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 1 e létrazole 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.

Table 17 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)

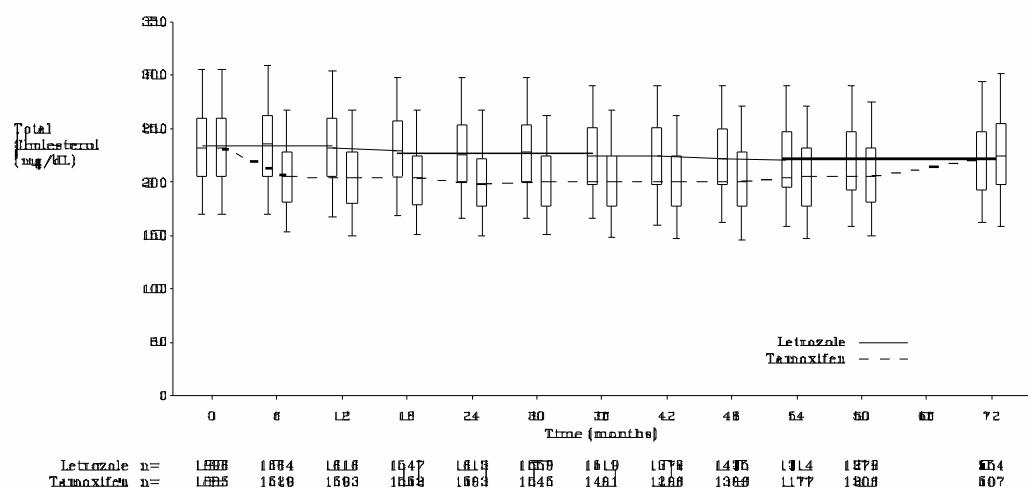
Sous-étude sur les lipides		Cholestérol total		Cholesterol LDL	
MA 17	Mois	Statistic	Létrazole	Placebo¹	Létrazole
6	N		140	115	140
	Médiane		13,70	11,79	21,31
12	N		137	114	136
	Médiane		16,81	11,71	28,14
24	N		128	84	128
	Médiane		14,40	12,18	22,11
36	N		120	50	120
	Médiane		9,69	11,06	19,18
48	N		12	19	102
	Médiane		6,16	7,92	13,02
60	N		85	8	85
	Médiane		9,29	11,40	15,74

¹ Placebo jusqu'au passage à létrazole (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 létrazole, 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.

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



De façon globale dans l'étude BIG 1-98 de grande envergure sur le traitement adjuvant, on a noté un risque significativement plus élevé d'hypercholestérolémie chez les patientes sous létrazole 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 *Common Toxicity Criteria* (seules 0,4% des patientes recevant le létrazole 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 létrazole 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 létrazole pouvant atteindre 2 000 mg / kg s'est révélée faible. Chez le chien, le létrazole 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 létrazole 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 19). 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 de létrazole 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.

Une étude menée sur de jeunes rats a révélé que les effets pharmacologiques du létrazole 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 18 Toxicité aiguë

Espèce	Dose (mg/kg)	Voie	Constatations
Souris	200; 2000	orale	DL50 : > 2000 mg/kg
Rat	2000	orale	DL50 : > 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 19 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 spermatogénèse 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

Deux études de 104 semaines sur la cancérogénicité du composé ont été réalisées. Dans l'une d'elles, des rats ont reçu du létrazole 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 létrazole 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 du stroma de l'ovaire); il

s'agit là de changements liés à l'effet pharmacologique du composé. Lors de l'étude sur la cancérogénicité réalisée chez la souris, une inflammation dermique et systémique s'est manifestée, surtout dans le groupe traité par la dose la plus élevée, lequel a, de ce fait, affiché un taux de mortalité plus élevé. On ne sait pas si ces observations constituent une conséquence indirecte de l'activité pharmacologique du létrazole (inhibition prolongée de la biosynthèse des œstrogènes) ou un effet direct du médicament.

Tableau 20 Études sur la mutagénicité

Étude	Matériel d'étude	Souche(s) / cellules cibles	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)

Toxicité pour la reproduction et le développement

On a évalué la toxicité du létrazole envers la mère ainsi que son potentiel embryotoxique, fœtotoxique et tératogène chez des rates et lapines. L'administration de létrazole 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 ≥ 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 létrazole s'est révélé embryotoxique à des doses ≥ 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 sternères 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 de FEMARA (inhibition de la biosynthèse des œstrogènes) ou d'un effet direct du médicament.

L'administration orale de létrazole à des rates s'est traduite, à la dose de 0,03 mg/kg, par une diminution du taux d'accouplement. Aucun animal ne s'est accouplé à la dose de 0,3 mg/kg. On a observé une diminution du taux de grossesse à des doses d'à peine 0,003 mg/kg et une augmentation de la mortalité préimplantatoire aux doses de 0,003 et de 0,03 mg/kg.

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

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

RÉFÉRENCES

1. BHATNAGAR AS, NADJAFI C, and STEINER R. Aromatase inhibitors in cancer treatment. IN: Stoll BA (ed). Endocrine management of cancer. Karger Verlag, Basel 1988; 2: 30-42.
2. BHATNAGAR AS, HÄUSLER A, SCHIEWECK K, LANG M, and BOWMAN R. Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. J Steroid Biochem Molec Biol 1990; 37: 1021-1027.
3. BHATNAGAR AS, BATZL C, HÄUSLER A, and NOGUES V. The role of estrogen in the feedback regulation of follicle-stimulating hormone secretion in the female rat. J Steroid Biochem Molec Biol 1993; 47: 161-166.
4. BIG 1-98 COLLABORATIVE GROUP. A comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. NEJM 2005; 353: 2747-2757.
5. 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; 1998 Feb; 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 letrozole 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 JM, SIITERI PK, and MacDONALD PC. Source of estrogen production in the postmenopausal woman. J Clin Endocrinol Metab 1973; 36: 207-214.
9. HÄUSLER A, MONNET G, BORER C, and BHATNAGAR AS. Evidence that corticosterone is not an obligatory intermediate in aldosterone biosynthesis in the rat adrenal. J Steroid Biochem 1989; 34: 567-570.
10. IVESON TJ, SMITH IE, AHERN J, SMITHERS DA, TRUNET PF, and DOWSETT M. Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in healthy postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 324-331.
11. IVESON TJ, SMITH IE, AHERN J, SMITHERS DA, TRUNET PF, and DOWSETT M. Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in postmenopausal patients with advanced breast cancer. Cancer Res 1993; 53: 266-270.
12. JENSEN EV, GREENE GL, CLOSS LE, DeSOMBRE ER, and NADJI M. Receptors reconsidered - A 20-year perspective. Recent Prog Horm Res 1982; 38: 1-34.

13. KNUDSEN JF, and MAHESH VB. 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 KB, and NAFTOLIN F. Steroid induction of gonadotropin surges in the immature rat. I. Priming effects of androgens. *Endocrinology* 1978; 103: 1822-1828.
15. McGUIRE WL. Steroid hormone receptors in breast cancer treatment strategy. *Recent Prog Horm Res* 1980; 36: 135-146.
16. SCHIEWECK K, BHATNAGAR AS, and MATTER A. CGS 16949A, a new nonsteroidal aromatase inhibitor: Effects on hormone-dependent and --independent tumors in vivo. *Cancer Res* 1988; 48: 834-838.
17. WINER EP, HUDIS C, BURSTEIN HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Status Report 2004. *JCO* 2005; 23(3): 1-11.
18. ^{Pr}FEMARA* (letrozole) 2.5 mg tablets, Control No # 203017 Product Monograph. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. July 20, 2017.

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

MINT-LETROZOLE (Comprimés de létrazole USP)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'MINT-LETROZOLE et 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 MINT-LETROZOLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les 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 récidive 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.

Les 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. MINT-LETROZOLE est un inhibiteur de

l'aromatase, une substance nécessaire à la production d'œstrogène. En se liant à l'aromatase, MINT-LETROZOLE 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 récidive. Le traitement adjuvant par létrazole 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 récidive.

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

Le traitement adjuvant prolongé est destiné à prévenir les

récidives 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.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

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

MINT-LETROZOLE ne doit pas être administré dans les cas de maladie avec récepteurs hormonaux négatifs.

Vous ne devez pas prendre MINT-LETROZOLE si vous :

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

L'ingrédient medicinal est :

Le létrazole

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

MINT-LETROZOLE contient également les ingrédients non médicinaux nécessaires à la fabrication des comprimés : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydrate, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc.

Les formes posologiques sont :

Comprimés de MINT-LETROZOLE (létrazole) à 2,5 mg. MINT-LETROZOLE sont offerts en comprimés pelliculés jaunes, ronds et biconvexes, portant l'inscription "LT" sur un côté et rien sur l'autre.

Disponible en plaquettes alvéolées contenant 30 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

MINT-LETROZOLE entraîne une baisse du taux d'œstrogènes sanguins 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 MINT-LETROZOLE, 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 MINT-LETROZOLE si vous pouvez devenir enceinte, ou si vous êtes enceinte. MINT-LETROZOLE pourrait nuire à la santé de la mère et du fœtus. Des avortements spontanés ont été signalés, et des anomalies ont été observées chez des bébés dont les mères avaient reçu letrozole durant la grossesse. Si vous pouvez devenir enceinte (et même si vous êtes en période de pérимénopause ou ménopausée depuis peu), vous devez discuter avec votre médecin du besoin de contraception efficace. Utilisez une méthode contraceptive efficace durant le traitement et au moins 20 jours après avoir cessé de prendre MINT-LETROZOLE.

Demandez à votre médecin de vous suggérer des méthodes de contraception efficaces.

Vous ne devriez **pas** utiliser MINT-LETROZOLE si vous allaitez. MINT-LETROZOLE pourrait nuire à la santé du nourrisson.

MINT-LETROZOLE peut réduire la fertilité chez les hommes.

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

MINT-LETROZOLE 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 MINT-LETROZOLE 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 MINT-LETROZOLE 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 MINT-LETROZOLE 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 MINT-LETROZOLE affectent vos aptitudes à conduire un véhicule ou à vous servir de machines. Cependant, certaines patientes peuvent occasionnellement se sentir fatiguées, étourties, 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 MINT-LETROZOLE, 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:

- du tamoxifène; ou
- d'autres antioestrogènes ou traitements contenant des oestrogènes.

Ces substances peuvent diminuer l'effet de MINT-LETROZOLE.

UTILISATION APPROPRIÉE DE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

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

Surdose :

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

Dose oubliée :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament, MINT-LETROZOLE peut entraîner 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, vertige
- 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
- maux de dos
- chutes
- palpitations (fréquence cardiaque rapide)
- raideurs articulaires (arthrite)
- douleur à la pointe

- douleur ou sensation de brûlure dans les mains ou les poignets (syndrome du canal carpien)
- sensibilité réduite au toucher (dysesthésie)
- irritation des yeux
- 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)
- 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)
- hausse du taux de bilirubine (urine foncée)
- jaunisse (jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux).

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 secondaires vous incommodent gravement, **communiquez 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;	✓		
Raideur des articulations;	✓		
Tristesse persistante (dépression).		✓	
Peu Fréquents			

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

- troubles nerveux (telles nervosité, irritabilité, somnolence)

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	
- Sensation de serrement ou de lourdeur à la poitrine ou douleur irradiant de la poitrine vers le bras ou l'épaule, le cou, les dents ou la mâchoire, l'abdomen ou le dos (signes d'angine de poitrine ou de crise cardiaque);			✓
Engourdissement ou faiblesse du bras, de la jambe ou d'une autre partie du corps, perte de coordination, altérations de la vision, mal de tête soudain, nausées, difficulté à parler ou à respirer (signes de maladie cérébrale comme un AVC);			✓
Enflure et rougeur à une veine qui est très sensible et même douloureuse lorsque touchée (signes d'inflammation veineuse due à un caillot de sang, p. ex. thrombophlébite);			✓
Difficulté à respirer, douleur à la poitrine, évanouissement, pouls rapide, changement de coloration de la peau (bleutée) (signes de formation de caillots dans le poumon, comme dans une embolie pulmonaire);			✓
Enflure des bras, des mains, des pieds, des chevilles ou d'autres parties du corps (signes d'œdème);			✓
Enflure, principalement du visage et de la gorge (signes d'une réaction allergique);			✓
Fièvre intense, frissons ou plaies dans la bouche attribuables à des infections (signes de bas niveau de globules blancs);			✓
Vision trouble (signe de cataracte);			✓
Jaunissement de la peau et des yeux, nausées, perte d'appétit, urine foncée (signes d'hépatite);			✓

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	
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).			✓

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

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

Date de péremption :

Ne prenez pas MINT-LETROZOLE passé la date de péremption paraissant sur le carton après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois. N'oubliez pas de remettre à votre pharmacien les médicaments inutilisés.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866- 234-2345.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de MINT-LETROZOLE,
vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les consommateurs sur les médicaments. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>) ; ou en téléphonant le promoteur, Mint Pharmaceuticals Inc à 1-877-398-9696.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Mint Pharmaceuticals Inc.
6575 Davand Drive
Mississauga, ON, L5T 2M3
Canada

Dernière révision: le 17 novembre 2020