

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Létrozole.....2,5 mg
pour un comprimé pelliculé

Pour les excipients, voir "6.1 : Liste des excipients"

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimé pelliculé, jaune foncé, rond, faces légèrement biconvexes, bords biseautés.

Le comprimé est gravé sur les 2 faces "FV" sur l'une et "CG" sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant 5 ans.

Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée.

Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée (ménopause naturelle ou artificielle), après rechute ou progression de la maladie chez les femmes antérieurement traitées par antiestrogènes.

L'efficacité du létrozole n'a pas été démontrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes et patientes âgées

La dose recommandée de létrozole est de 2,5 mg en une prise quotidienne. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez la patiente âgée.

Dans le cadre d'une prolongation du traitement adjuvant, l'expérience clinique disponible est de 2 ans (durée médiane du traitement).

Chez les patientes ayant une maladie à un stade avancé ou métastatique, le traitement par Fémara doit être poursuivi jusqu'à progression documentée de la tumeur.

Enfants

Sans objet.

Insuffisance hépatique et/ou rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal en cas de clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min.

Les données cliniques disponibles sont insuffisantes chez l'insuffisant rénal dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min ou chez le patient atteint d'une insuffisance hépatocellulaire sévère (voir 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et 5.2 "Propriétés pharmacocinétiques").

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un ou l'autre des excipients.
- Préménopause.
- grossesse, allaitement (voir 5.3 "Données de sécurité précliniques").

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Fémara n'a pas été étudié chez un effectif suffisant de patientes dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Fémara a été étudié seulement chez un nombre limité de patientes présentant une atteinte non métastatique de la fonction hépatique à des degrés variés : insuffisance hépatocellulaire légère à modérée et sévère. Chez des hommes volontaires non cancéreux présentant une insuffisance hépatocellulaire sévère (cirrhose hépatique et Child Pugh score C) l'exposition systémique et la demi-vie d'élimination terminale sont approximativement 2 à 3 fois supérieures aux valeurs obtenues chez les volontaires sains. Ainsi, il convient d'administrer Fémara avec précaution et après évaluation du rapport bénéfice/risque chez de telles patientes (voir 5.2 "Propriétés pharmacocinétiques").

Fémara est un agent puissant diminuant le taux d'estrogènes. Dans le cadre de la prolongation du traitement adjuvant, la durée médiane de suivi de 28 mois est insuffisante pour évaluer le risque associé à l'utilisation à long terme du létrozole. Les femmes présentant des antécédents d'ostéoporose et/ou de fractures ou ayant un risque augmenté d'ostéoporose devront avoir une évaluation de la densité minérale osseuse avant de débiter le traitement et le développement d'une ostéoporose devra être recherché pendant et après le traitement par létrozole. Un traitement curatif ou prophylactique de l'ostéoporose devra être initié si nécessaire et associé à une surveillance adaptée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études cliniques d'interaction ont montré que l'administration concomitante de Fémara avec la cimétidine et la warfarine ne provoque aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative.

L'analyse de la base de données des essais cliniques n'a pas mis en évidence d'autres interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments couramment prescrits.

On ne dispose à ce jour d'aucune expérience clinique concernant l'utilisation de Fémara en association avec d'autres agents anticancéreux.

In vitro, le létrozole inhibe l'isoenzyme 2A6 et modérément l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P450. L'isoforme 2A6 ne joue pas un rôle majeur dans le métabolisme des médicaments. Néanmoins, il conviendra d'être prudent lors de l'administration concomitante de médicaments dont la biodisponibilité dépend principalement de ces isoenzymes et dont l'index thérapeutique est étroit.

4.6 Grossesse et allaitement

Fémara est contre-indiqué chez la femme avant la ménopause et chez la femme enceinte ou qui allaite (voir 5.3 "Données de sécurité précliniques").

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des cas de fatigue et d'étourdissement ayant été observés lors de l'administration de Fémara et des cas de somnolence ayant été peu fréquemment rapportés, la prudence est donc recommandée lors de la conduite de véhicule ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Fémara a généralement été bien toléré au cours des études cliniques en traitement de première intention et seconde intention du cancer du sein à un stade avancé. Approximativement un tiers des patientes en phase métastatique traitées avec Fémara et environ 40 % des patientes recevant un traitement adjuvant prolongé (groupes Fémara et placebo) sont susceptibles de présenter des effets indésirables. En règle générale, les effets indésirables observés sont principalement légers à modérés.

Dans le cadre des études menées en phase métastatique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les bouffées de chaleur (10,8 %), les nausées (6,9 %) et la fatigue (5,0 %). Nombre d'effets indésirables peuvent être attribués aux conséquences pharmacologiques normales de la carence en estrogènes (telles que les bouffées de chaleur, alopecie et saignements vaginaux).

Dans le traitement adjuvant prolongé, les effets indésirables suivants ont été rapportés, quelle que soit leur imputabilité au traitement, à une fréquence significativement supérieure avec Fémara par rapport au placebo – bouffées de chaleur (50,7 % versus 44,3 %), arthralgies/arthritis (28,5 % versus 23,2 %) et myalgies (10,2 % versus 7,0 %). La majorité de ces événements indésirables a été observée au cours de la première année de traitement. L'incidence d'ostéoporose et de fractures osseuses a été plus importante mais non significative chez les patientes qui recevaient Fémara par comparaison aux patientes qui recevaient le placebo (7,5 % versus 6,3 % et 6,7 % versus 5,9 % respectivement).

Les effets indésirables suivants détaillés dans le tableau 1, ont été recueillis à partir des données des études cliniques et de l'expérience obtenue après commercialisation de Fémara.

Estimation de la fréquence : très fréquent : $\geq 10\%$; fréquent : $\geq 1\%$ - $< 10\%$; peu fréquent : $\geq 0,1\%$ - $< 1\%$;

Rare : $\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$; très rare : $< 0,01\%$.

Infections et infestations

Peu fréquent : Infections urinaires

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Peu fréquent : Douleurs tumorales.(non applicable au traitement adjuvant étendu)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : Leucopénie

Effets métaboliques et nutritionnels

Fréquent : Anorexie, augmentation de l'appétit, hypercholestérolémie

Peu fréquent : Œdème général

Affections psychiatriques

Peu fréquent : Dépression, anxiété incluant nervosité, irritabilité

Affections du système nerveux

Fréquent : Céphalées, vertiges

Peu fréquent : Somnolence, insomnie, troubles de la mémoire, dysesthésie incluant paresthésie, hypoesthésie, trouble du goût

Rare: Accident vasculaire cérébral

Affections oculaires

Peu fréquent : Cataracte, irritation oculaire, vision trouble

Affections cardiaques

Peu fréquent : Palpitations, tachycardie

Affections vasculaires

Peu fréquent : Thrombophlébites incluant thrombophlébites profondes et superficielles, hypertension

Rare: Embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus cérébral

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée

Affections gastrointestinales

Fréquent : Nausées, vomissements, dyspepsies, constipation, diarrhées

Peu fréquent : Douleur abdominale, stomatite, bouche sèche

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Enzymes hépatiques augmentées

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Hypersudation

Fréquent : Alopécie, rash incluant éruptions érythémateuse, maculopapuleuse, psoriaforme et vésiculeuse

Peu fréquent : Prurit, peau sèche, urticaire

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Myalgies, douleurs osseuses, arthralgies, arthrite, ostéoporose, fractures osseuses

Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent :	Pollakiurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent :	Saignement vaginal, pertes vaginales, sécheresse vaginale, douleur du sein
Effets généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Bouffées de chaleur, fatigue incluant asthénie
Fréquent :	Malaise, œdème périphérique
Peu fréquent :	Fièvre, sécheresse des muqueuses, soif
Investigations	
Fréquent :	Prise de poids
Peu fréquent :	Perte de poids

4.9 Surdosage

Des cas isolés de surdosage ont été observés. On ne connaît aucun traitement spécifique d'un tel surdosage ; le traitement sera symptomatique et de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Inhibiteur enzymatique, Code ATC : L02 BG 04

Inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase (inhibiteur de la synthèse des estrogènes) ; agent anticancéreux.

L'élimination de la stimulation des estrogènes est une condition préalable à une réponse de la tumeur, lorsque le développement du tissu tumoral dépend de la présence des estrogènes et lorsque une hormonothérapie est instituée. Chez la femme ménopausée, la principale source des estrogènes provient de l'action d'une enzyme, l'aromatase, sur les androgènes d'origine surrénalienne (principalement l'androstènedione et la testostérone), qu'elle transforme en estrone et estradiol. La suppression de la biosynthèse des estrogènes au niveau des tissus périphériques et du tissu tumoral lui-même peut donc être obtenue par une inhibition spécifique de l'enzyme aromatase.

Le létrozole est un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase. Il inhibe l'enzyme aromatase en se liant de façon compétitive à la fraction hème du complexe cytochrome P450-aromatase, ce qui provoque une réduction de la biosynthèse des estrogènes au niveau de tous les tissus, où ce complexe est présent.

Chez la femme ménopausée saine, des doses uniques de 0,1 ; 0,5 et 2,5 mg de létrozole diminuent les concentrations sériques d'estrone et d'estradiol de respectivement 75-78 % et 78 %, par rapport aux valeurs initiales. Une suppression maximale est obtenue en 48-78 h.

Chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade avancé, des doses quotidiennes de 0,1 à 5 mg diminuent les concentrations plasmatiques d'estradiol, d'estrone et de sulfate d'estrone de 75 - 95 % par rapport aux valeurs initiales, chez l'ensemble des patientes traitées. A des doses supérieures ou égales à 0,5 mg, la plupart des taux d'estrone et de sulfate d'estrone se situent au-dessous de la limite de détection des méthodes de dosage, ce qui indique qu'une suppression estrogénique plus marquée est obtenue avec ces doses.

La suppression estrogénique s'est maintenue tout au long du traitement chez l'ensemble de ces patientes.

L'inhibition par le létrozole de l'action de l'aromatase est hautement spécifique. Aucune suppression de la stéroïdogénèse surrénalienne n'a été observée. Aucune modification cliniquement pertinente n'a été notée au niveau des concentrations plasmatiques de cortisol, d'aldostérone, de 11-désoxycortisol, de 17-hydroxy-progestérone ou d'ACTH, ni au niveau de l'activité de la rénine plasmatique, chez des patientes ménopausées traitées par une dose quotidienne de létrozole de 0,1 à 5 mg. Une stimulation par l'ACTH réalisée au bout de 6 et 12 semaines de traitement par des doses quotidiennes de 0,1 ; 0,25 ; 0,5 ; 1 ; 2,5 ; et 5 mg n'a indiqué aucune diminution de la production d'aldostérone ou de cortisol. De ce fait, aucune supplémentation en glucocorticoïdes ou minéralocorticoïdes n'est nécessaire.

Aucune modification n'a été observée au niveau des concentrations plasmatiques des androgènes (androstènedione et testostérone) chez les femmes ménopausées saines après des doses uniques de 0,1 ; 0,5 et 2,5 mg de létrozole, ni au niveau des concentrations plasmatiques d'androstènedione chez des patientes ménopausées traitées par des doses quotidiennes de 0,1 à 5 mg, ce qui indique que le blocage de la biosynthèse des estrogènes ne provoque pas d'accumulation des précurseurs androgènes.

Les taux plasmatiques de LH et de FSH des patientes traitées par le létrozole ne sont pas modifiés, pas plus que la fonction thyroïdienne évaluée par dosage de T3, T4 et TSH.

Prolongation du Traitement adjuvant

Dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez plus de 5100 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein primitif avec des récepteurs positifs ou inconnus, et qui en rémission à la fin d'un traitement adjuvant par le tamoxifène (4,5 à 6 ans) ont été randomisées soit dans le bras Fémara soit dans le bras placebo.

L'analyse finale effectuée avec un suivi médian de 28 mois environ (25 % des patientes étant suivies pendant au moins 38 mois) a montré que Fémara a réduit de 42 % le risque de récurrence par rapport au placebo (Hazard ratio 0,58 ; $P = 0,00003$). Le bénéfice statistiquement significatif en terme de survie sans progression en faveur du létrozole a été observé quel que soit le statut ganglionnaire – ganglions négatifs, Hazard ratio 0,48, $P = 0,002$; ganglions positifs, Hazard ratio 0,61, $P = 0,002$.

Pour le critère secondaire la survie globale (SG), 113 décès au total ont été rapportés (51 avec Fémara, 62 avec placebo). Au total, il n'y a pas eu de différence significative de la survie globale entre les deux traitements (Hazard ratio 0,82 ; $P = 0,29$).

Les résultats préliminaires de la sous étude sur la densité minérale osseuse (DMO) (suivi médian de 20 mois, 222 patientes incluses) ont montré qu'à 2 ans, les patientes ayant reçu le létrozole présentaient, par rapport à la valeur initiale, une diminution moyenne de 3 % de la DMO de la hanche contre 0,4 % dans le groupe placebo, $P = 0,048$. Il n'a pas été mis en évidence de modification significative de la DMO lombaire.

Un apport supplémentaire en calcium et en vitamine D était obligatoire dans la sous étude de la DMO.

Les résultats préliminaires de la sous étude sur le profil lipidique (suivi médian de 28 mois, 310 patientes incluses) n'ont pas montré de différence significative entre les groupes Fémara et placebo. Dans l'étude principale, l'incidence des événements cardiovasculaires ischémiques a été comparable entre les deux groupes de traitements (6,8 % contre 6,5 %).

Aucune différence significative n'a été observée sur les scores globaux physique et mental, suggérant qu'au total, le létrozole n'aggrave pas la qualité de vie par rapport au placebo. Des différences en faveur du placebo ont été observées lors de l'évaluation des patientes particulièrement sur les mesures de la fonction physique, des douleurs physiques, de la vitalité, et des items sexuels et vaso-moteurs. Bien que ces différences soient statistiquement significatives, elles sont considérées comme n'étant pas cliniquement pertinentes.

Traitement de première intention

Un essai clinique contrôlé en double aveugle a comparé létrozole (Fémara) 2,5 mg et tamoxifène 20 mg en traitement de première intention chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé. Chez 907 patientes, létrozole est supérieur au tamoxifène en terme de durée de survie sans progression (critère principal), de réponse objective, de temps jusqu'à échec du traitement et de bénéfice clinique.

Les résultats obtenus sont décrits dans le tableau 1 :

Tableau 1 Résultats du suivi médian de 32 mois

Variable	Statistique	Létrozole n=453	Tamoxifène n=454
Durée de survie sans progression	Médiane	9.4 mois	6.0 mois
	(95 % IC pour la médiane)	(8.9, 11.6 mois)	(5.4, 6.3 mois)
	Hazard ratio	0.78	
	(95% IC pour le Hazard ratio)	(0.62, 0.83)	
	<i>P</i>	<0.0001	
Réponse objective (RC + RP)	(RC + RP)	145 (32%)	95 (21%)
	(95% IC pour le taux)	(28, 36%)	(17,25%)
	Odds ratio	1.78	
	(95% IC pour odds ratio)	(1.32, 2.40)	
	<i>P</i>	0.0002	
Bénéfice clinique	(RC + RP + PC 24 semaines)	226 (50%)	173(38%)
	Odds ratio	1.62	
	(95% IC pour odds ratio)	(1.24, 2.11)	
	<i>P</i>	0.0004	
Délai avant échec du traitement	Médiane	9.1 mois	5.7 mois
	(95% pour médiane)	(8.6, 9.7 mois)	(3.7, 6.1 mois)
	Hazard ratio	0.73	
	(95% IC pour Hazard ratio)	(0.64, 0.84)	
	<i>P</i>	<0.0001	

La durée de survie sans progression était significativement plus longue, et le taux de réponse objective était significativement plus élevé pour létrozole par rapport au tamoxifène dans la population des patientes ayant des tumeurs avec récepteurs inconnus et dans la population des patientes avec des récepteurs positifs. De façon similaire, la durée de survie sans progression était significativement plus élevée pour létrozole quelle que soit l'administration préalable ou non d'une hormonothérapie adjuvante par anti-estrogène. La durée de survie sans progression était significativement plus longue pour létrozole quel que soit le site de la maladie. La durée de survie médiane sans progression était pratiquement deux fois plus longue pour létrozole chez les patients ayant une atteinte des tissus mous uniquement (médiane de 12,1 mois pour létrozole, 6,4 mois pour tamoxifène) et chez les patientes ayant des métastases viscérales (médiane de 8,3 mois pour létrozole, 4,6 mois pour tamoxifène). Le taux de réponse objective était significativement plus élevé pour létrozole chez les patientes avec atteintes de tissus mous uniquement (50% versus 34% pour létrozole et tamoxifène, respectivement), et pour les patientes avec des métastases viscérales (28% létrozole versus 17% tamoxifène).

Dans le protocole de l'étude il était prévu de proposer aux patientes en progression soit de passer en cross-over (changer de traitement pour recevoir l'autre hormonothérapie), soit de sortir de l'étude. Environ 50% des patientes ayant participé au cross-over, ont reçu 36 mois de traitement. Le temps médian du cross-over était de 17 mois pour les patientes traitées par létrozole suivi du tamoxifène et de 13 mois pour les patientes traitées par du tamoxifène suivi de létrozole.

Le traitement de première ligne chez les patientes ayant un cancer du sein à un stade avancé par létrozole a permis d'obtenir une survie globale médiane de 34 mois comparée à 30 mois avec le tamoxifène (logrank test $p=0,53$, non significatif). Létrozole était associé à une meilleure survie jusqu'à au moins 24 mois. Le taux de survie à 24 mois était de 64% pour le groupe traité par létrozole contre 58% pour le groupe traité par le tamoxifène. L'absence d'un avantage du létrozole sur la survie pourrait s'expliquer par le design de l'étude qui proposait un cross-over.

La durée du traitement par hormonothérapie (délai avant recours à la chimiothérapie) était significativement plus longue avec létrozole (médiane 16.3 mois, 95% IC 15 à 18 mois) par rapport au tamoxifène (médiane 9.3 mois, 95% IC 8 à 12 mois) (logrank $p=0.0047$).

Traitement de seconde intention

Deux essais cliniques contrôlés ont été réalisés comparant deux doses de létrozole (0,5 mg et 2,5 mg), respectivement, à l'acétate de mégestrol et à l'aminoglutéthimide chez des femmes ménopausées ayant un cancer du sein avancé antérieurement traité par antiestrogènes.

La durée de survie sans progression n'était pas statistiquement différente entre létrozole 2,5 mg et l'acétate de mégestrol ($p = 0,07$). Des différences statistiquement significatives ont été observées en faveur du létrozole 2,5 mg comparé à l'acétate de mégestrol en terme de taux de réponse tumorale objective globale (24% versus 16%, $p = 0,04$) et en terme de temps jusqu'à échec du traitement ($p = 0,04$). La survie globale n'est pas significativement différente entre les 2 bras ($p = 0,2$).

Dans la seconde étude, la différence de taux de réponse entre létrozole 2,5 mg et aminoglutéthimide n'est pas statistiquement significative ($p = 0,06$). Létrozole 2,5 mg était statistiquement supérieur à l'aminoglutéthimide en terme de survie sans progression ($p = 0,008$), de survie jusqu'à échec du traitement ($p = 0,003$) et de survie globale ($p = 0,002$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le létrozole est rapidement et complètement absorbé par le tube digestif (biodisponibilité moyenne absolue : 99,9 %). L'ingestion d'aliments diminue légèrement la vitesse d'absorption (t_{max} médian : 1 heure à jeun versus 2 heures en postprandial ; et C_{max} moyenne : $129 \pm 20,3$ nmol/l à jeun versus $98,7 \pm 18,6$ nmol/l en postprandial) mais ne modifie pas le degré d'absorption (AUC). Cet effet mineur sur la vitesse d'absorption étant considéré comme non pertinent sur le plan clinique, le létrozole peut donc être pris sans tenir compte de l'heure des repas.

Distribution

La liaison du létrozole aux protéines plasmatiques est de 60 % environ et concerne principalement l'albumine (55 %). La concentration du létrozole au niveau des hématies représente 80 % environ de la concentration plasmatique. Après administration de 2,5 mg de létrozole radiomarqué, environ 82 % de la radioactivité plasmatique correspondent au produit inchangé. L'exposition systémique aux métabolites est donc faible. La distribution tissulaire du létrozole est rapide et importante. Son volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est d'environ $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Métabolisme et élimination

La clairance métabolique en un métabolite carbinol dépourvu d'action pharmacologique est la principale voie d'élimination du létrozole ($Cl_m = 2,1$ l/h) mais elle est relativement lente comparée au flux sanguin hépatique (environ 90 l/h). Les isoenzymes 3A4 et 2A6 du cytochrome P450 se sont avérés capable de transformer le létrozole en ce métabolite. La formation de métabolites mineurs non identifiés, ainsi que l'excrétion rénale et fécale directe ne jouent qu'un rôle mineur dans l'élimination globale du létrozole. Dans les 2 semaines qui ont suivi l'administration de 2,5 mg de létrozole radiomarqué à des volontaires ménopausées saines, $88,2 \pm 7,6$ % de la radioactivité ont été retrouvés dans les urines et $3,8 \pm 0,9$ % dans les fèces. Au moins 75 % de la radioactivité retrouvés dans les urines sur 216 heures ($84,7 \pm 7,8$ % de la dose) ont été attribués au glucuroconjugué du métabolite carbinol, environ 9 % à deux métabolites non identifiés et 6 % au létrozole inchangé.

La demi-vie d'élimination terminale apparente au niveau du plasma est d'environ 2 jours. Après une administration quotidienne de 2,5 mg, les taux d'équilibre sont atteints en 2 à 6 semaines. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques sont environ 7 fois supérieures aux concentrations mesurées après une dose unique de 2,5 mg, et sont environ 1,5 à 2 fois supérieures aux valeurs à l'état d'équilibre estimées à partir des concentrations mesurées après une dose unique, ce qui indique une légère non-linéarité de la pharmacocinétique du létrozole en cas d'administration quotidienne à la dose de 2,5 mg.

Les taux d'équilibre étant constants dans le temps, on peut conclure à l'absence d'accumulation continue du létrozole.

L'âge n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du létrozole.

Groupes particuliers de patientes

Lors d'une étude menée auprès de 19 volontaires présentant divers degrés de fonction rénale (clairance de la créatinine des 24 heures allant de 9 à 116 ml/min), aucun effet n'a été retrouvé sur la pharmacocinétique du létrozole après l'administration d'une dose unique de 2,5 mg.

Lors d'une étude analogue conduite chez des sujets présentant des degrés variés de fonction hépatique, les valeurs moyennes de l'AUC des volontaires souffrant d'insuffisance hépatocellulaire modérée (Child-Pugh score B) ont été de 37 % supérieures à celles des sujets normaux, mais sont restées dans les limites des valeurs observées chez les sujets à fonction hépatique normale. Dans une étude comparant la pharmacocinétique de létrozole après une administration orale unique chez 8 sujets masculins atteints d'une cirrhose du foie sévère avec insuffisance hépatocellulaire sévère (Child-Pugh score C), à des volontaires sains (N=8), l'AUC et la demi-vie augmentent respectivement de 95 % et 187 %. Ainsi Fémara devra être administré avec précaution et après évaluation du rapport bénéfice/risque chez de telles patientes.

5.3 Données de sécurité précliniques

De nombreuses études de sécurité précliniques ont été menées chez les espèces animales habituelles, sans mettre en évidence de toxicité générale ou vis-à-vis d'organes cible.

Le létrozole a présenté un faible degré de toxicité aiguë chez les rongeurs exposés à des doses atteignant 2000 mg/kg. Chez le chien, le létrozole a provoqué des signes de toxicité modérée à la dose de 100 mg/kg.

Lors d'études de toxicité par administration répétée menées chez le rat et le chien sur des périodes allant jusqu'à 12 mois, les principaux résultats observés ont pu être attribués à l'action pharmacologique du produit. La dose dénuée d'effet indésirable a été de 0,3 mg/kg pour les deux espèces.

Les études in vitro et in vivo du potentiel mutagène du létrozole n'ont mis en évidence aucune génotoxicité.

Lors d'une étude de 104 semaines chez le rat, aucune tumeur imputable au traitement n'a été observée chez les rats mâles. Chez les rats femelles, une moindre incidence de tumeurs mammaires bénignes et malignes a été observée avec toutes les doses de létrozole.

L'administration orale du létrozole à des rates gestantes a provoqué une légère augmentation de l'incidence des malformations foetales chez ces animaux traités. Cependant, il n'a pas pu être démontré si cela était une conséquence des propriétés pharmacologiques (inhibiteur de la synthèse des estrogènes) ou d'un effet propre du létrozole.

Les observations précliniques se sont limitées à celles prévisibles, liées à l'effet pharmacologique du produit, et constituent le seul problème de tolérance extrapolable à l'homme.

Ces données confirment donc les contre-indications mentionnées aux sections "contre-indications" et "Grossesse et allaitement".

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 liste des excipients

Silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique, hypromellose, macrogol 8000, talc, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de l'humidité et à conserver à une température ne dépassant pas +30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) ; boîte de 1 ou de 10 plaquettes.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

2-4, RUE LIONEL TERRAY

92500 RUEIL-MALMAISON

8. PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

- 341 474-2 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)
- 341 475-9 : 10 plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) de 10 comprimés ; boîte de 100.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.

ANNEXE IIIB

NOTICE

Concerne les médicaments pouvant être obtenus uniquement sur ordonnance :

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament. Elle contient des informations importantes sur votre traitement.

- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, car cela pourrait lui être nocif.

Dénomination du médicament

FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé

Liste complète des substances actives et des excipients

La substance active est :

létrozole2,5 mg
pour un comprimé pelliculé

Les autres composants sont :

silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique, hypromellose, macrogol 8000, talc, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172).

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire/Exploitant

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
2-4, RUE LIONEL TERRAY
92500 RUEIL-MALMAISON

Fabricant

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
26 RUE DE LA CHAPELLE
68330 HUNINGUE

ou

NOVARTIS PHARMA NV
MEDIALAAN 40
1800 VILVOORDE
BELGIQUE

ou

NOVARTIS PHARMA GMBH
OFLINGER STRASSE 44
79664 WEHR
ALLEMAGNE

ou

NOVARTIS HEALTHCARE A/S
LYNGBYVEJ 172
2100 COPENHAGEN
DANEMARK

ou

NOVARTIS (HELLAS) SACI
12TH KILOMETER,
NATIONAL ROAD ATHENS-LAMIA
14451 METAMORPHOSI
GRECE

ou

NOVARTIS FARMACEUTICA S.A.
RONDA DE SANTA MARIA 158
08210 BARBERA DEL VALLES (BARCELONA)
ESPAGNE

ou

NOVARTIS FINLAND OY
METSÄNNEEIDONKUJA 10
02130 ESPOO
FINLANDE

ou

NOVARTIS PHARMACEUTICALS UK LTD
WIMBLEHURST ROAD
HORSHAM
WEST SUSSEX RH12 5AB
ROYAUME-UNI

ou

NOVARTIS FARMA S.P.A.
VIA PROVINCIALE SCHITO 131,
TORRE ANNUNZIATA (NA)
ITALIE

ou

NOVARTIS PHARMA B.V.
RAAPOPSEWEG 1
6824 DP ARNHEM
PAYS-BAS

ou

NOVARTIS FARMA PRODUTOS FARMACEUTICOS S.A.
RUA DO CENTRO EMPRESARIAL
EDIFICIO 8
QUINTA DA BELOURA
2710-444 SINTRA
PORTUGAL

ou

NOVARTIS SVERIGE AB
KEMISTVÄGEN 1B
BOX 1150 183 11 TÄBY
SUEDE

1. QU'EST-CE QUE FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Forme pharmaceutique et contenu ; classe pharmacothérapeutique

Comprimé pelliculé.

Indications thérapeutiques

Ce médicament antihormonal est préconisé dans le traitement de certaines maladies du sein chez la femme ménopausée.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT DE PRENDRE FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne pas prendre FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé dans les cas suivants :

- avant la ménopause,
- en cas d'antécédents d'allergie connue au létrozole ou à l'un des excipients,
- en cas de grossesse et d'allaitement.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Prendre des précautions particulières avec FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé :

- N'administrer que sous stricte surveillance médicale.
- Prévenir votre médecin, en cas d'insuffisance rénale sévère et en cas d'insuffisance hépatique.
- Les femmes présentant des antécédents d'ostéoporose et/ou de fractures ou ayant un risque augmenté d'ostéoporose devront avoir une évaluation de la densité minérale osseuse avant de débiter le traitement pendant et après le traitement par létrozole.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse - Allaitement

En cas de grossesse ou d'allaitement prévenir votre médecin.

La prise de ce médicament est contre-indiquée en cas de grossesse ou d'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

FEMARA pouvant provoquer des vertiges, une fatigue ou une somnolence, la prudence est recommandée en cas de conduite de machines ou de véhicules.

Liste des excipients à effet notoire

Excipient à effet notoire :

Lactose monohydraté.

Interaction avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

3. COMMENT PRENDRE FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie

Posologie

La dose recommandée est de 1 comprimé de 2,5 mg par jour.

Si vous avez l'impression que l'effet de FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Mode et/ou voie(s) d'administration

Voie orale.

Le comprimé doit être avalé avec un peu d'eau.

Fréquence d'administration

Sans objet.

Durée du traitement

Sans objet.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé :

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oublié de prendre.

Risque de syndrome de sevrage

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables.

De nombreux effets indésirables ont été observés avec une intensité faible à modérée et rarement sévère au point d'entraîner l'arrêt du traitement par Fémara. De nombreux effets indésirables peuvent être liés à votre maladie elle-même ou aux conséquences de l'arrêt de production dans l'organisme d'hormone (comme les bouffées de chaleur ou la perte de cheveux).

Les effets indésirables très fréquents susceptibles de toucher plus de 10 patientes sur 100 sont : des bouffées de chaleur, de la fatigue et une transpiration excessive.

Les effets indésirables fréquents susceptibles de toucher plus de 1 à 10 patientes sur 100 sont : perte ou augmentation de l'appétit, excès de cholestérol dans le sang, maux de tête, sensations de vertiges, nausées, vomissements, constipation, diarrhées, perte de cheveux, éruptions cutanées, douleurs musculaires et/ou osseuses et/ou articulaires, ostéoporose (fragilisation osseuse), fractures osseuses, malaise, oedèmes (gonflement des mains, des chevilles ou des pieds), prise de poids.

Les effets indésirables peu fréquents susceptibles de toucher plus de 1 à 10 patientes sur 1000 sont : infections urinaires, douleurs tumorales, leucopénies (diminution du nombre de globules blancs dans le sang), œdème général, dépression, anxiété incluant nervosité, irritabilité, somnolence, insomnie, troubles de la mémoire, sensibilité cutanée excessive incluant des sensations de picotement et de fourmillement, diminution de la sensibilité cutanée, trouble du goût, cataracte, irritation oculaire, vision trouble, palpitations, accélération du rythme cardiaque, thrombophlébites (caillot qui obstrue une veine), hypertension, difficulté respiratoire, douleur abdominale, inflammation de la bouche, bouche sèche, augmentation des enzymes hépatiques, démangeaisons, sécheresse de la peau, urticaire, augmentation de la fréquence des émissions d'urines, saignement vaginal, pertes vaginales, sécheresse vaginale, douleur du sein, fièvre, sécheresse des muqueuses, soif, perte de poids.

Les effets indésirables rares susceptibles de toucher plus de 1 à 10 patientes sur 10000 sont : accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire (obstruction de l'artère pulmonaire par un caillot de sang), thrombose artérielle (formation d'un caillot qui obstrue une artère), infarctus cérébral.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER FEMARA 2,5 MG, COMPRIME PELLICULE ?

Conditions de conservation et date de péremption

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de l'humidité et à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'étiquette.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}