

ANNEXE I**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

24 JUIL. 1996

**1. DENOMINATION**

FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Létrozole .....	2,50 mg
Silice colloïdale anhydre .....	
Cellulose microcristalline .....	
Lactose monohydraté .....	
Stéarate de magnésium .....	
Amidon de maïs .....	
Carboxyméthylamidon sodique .....	

pour un comprimé nu de 100 mg

Hypromellose .....	
Macrogol 8000 .....	
Talc .....	
Dioxyde de titane .....	
Oxyde de fer jaune .....	

pour un comprimé pelliculé de 104 mg

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

**4. DONNEES CLINIQUES****4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée (ménopause naturelle ou artificielle), après traitement par antiestrogènes.

#### 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. Le traitement par FEMARA doit être poursuivi jusqu'à progression documentée de la tumeur. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez la patiente âgée.

##### **Enfants**

Sans objet.

##### **Insuffisantes hépatiques et/ou rénales**

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal en cas de clairance de la créatinine supérieure à 30 mL/min.. Chez l'insuffisant rénal dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min. et/ou chez l'insuffisant hépatique, les études actuelles ne permettent pas de conclure. (voir "Propriétés pharmacocinétiques").

#### 4.3 Contre-indications

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un ou l'autre des excipients ;
- préménopause ;
- grossesse, allaitement.

#### 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Le létrozole n'a pas été étudié chez un effectif suffisant de patientes dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Le létrozole se liant faiblement aux protéines plasmatiques (voir "Propriétés pharmacocinétiques"), il devrait pouvoir être éliminé de la circulation par dialyse. Il convient d'évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque avant d'administrer FEMARA à ce type de patientes.

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

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

En outre, une vaste étude clinique n'a mis en évidence aucune interaction cliniquement pertinente chez des patientes recevant d'autres médicaments couramment prescrits (tels que : les AINS comme le diclofénac de sodium et l'ibuprofène, le paracétamol, le furosémide, l'oméprazole, les barbituriques).

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

#### 4.6 Grossesse et allaitement

Le létrozole est contre-indiqué chez la femme avant la ménopause et chez la femme enceinte ou qui allaite.

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

Il est peu probable que le létrozole altère l'aptitude des patientes à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, une fatigue et des étourdissements ont été observés lors de l'administration de FEMARA. Les patientes doivent savoir que les capacités physiques et/ou mentales nécessaires pour utiliser des machines ou conduire des véhicules pourraient être altérées.

#### 4.8 Effets indésirables

Lors des essais cliniques, les événements indésirables (EI) ont généralement été discrets ou modérés et rarement assez sévères pour imposer l'arrêt du traitement. Nombre d'EI ont pu être attribués soit à la maladie sous-jacente, soit aux conséquences pharmacologiques normales de la carence en estrogènes (telles que : bouffées de chaleur ou perte de cheveux).

Lors d'un essai clinique contrôlé où FEMARA a été administré à la dose de 2,5 mg par jour sur une période allant jusqu'à 33 mois, les effets indésirables dont l'imputabilité au médicament est possible et qui ont été rapportés avec une incidence supérieure à 2 % sont, par ordre de fréquence décroissante, les suivants :

céphalées, nausées, oedème périphérique, fatigue, bouffées de chaleur, alopecie, éruption (y compris éruption érythémateuse et éruption maculopapuleuse), vomissements, dyspepsie, prise de poids, douleurs ostéo-musculaires (y compris douleurs des membres supérieurs, dorsalgies, douleurs des membres inférieurs, douleurs osseuses), anorexie.

Les autres événements indésirables dont l'imputabilité au produit est considérée comme possible avec une fréquence inférieure à 2 %, sont les suivants : saignement vaginal, leucorrhée, constipation, thrombophlébite, perte de poids et oedème généralisé.

Bien qu'une hypertension artérielle ait parfois été observée avec la dose de 0,5 mg de létrozole, aucun cas n'a été rapporté avec la dose de 2,5 mg.

#### 4.9 Surdosage

On ne dispose d'aucune expérience concernant un surdosage au létrozole. On ne connaît aucun traitement spécifique d'un tel surdosage ; le traitement sera symptomatique et de soutien.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

L : Anticancéreux - immunomodulateurs  
Inhibiteur de l'aromatase/antioestrogène.

L'élimination des effets stimulants des estrogènes est une condition préalable à une réponse de la tumeur, lorsque le développement du tissu tumoral dépend de la présence des estrogènes. 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 (E1) et estradiol (E2). 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 de la sous-unité cytochrome P450 de l'enzyme, ce qui provoque une réduction de la biosynthèse des estrogènes au niveau de tous les tissus.

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.

Lors d'un essai clinique bien contrôlé mené en double aveugle, la réponse tumorale objective globale (réponse complète et partielle) chez des patientes traitées par le létrozole a été de 23,6 % contre 16,4 % chez les patientes sous acétate de mégestrol. La comparaison des traitements en termes de taux de réponse a révélé une différence statistiquement significative en faveur du létrozole à 2,5 mg ( $p = 0,04$ ).

## 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 avérées capables 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 retrouvée 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 de 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 hépatique modérée 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. En outre, dans une étude portant sur 347 patientes atteintes d'un cancer du sein au stade avancé, ni l'insuffisance rénale (clairance calculée de la créatinine : 20-50 ml/min) ni l'insuffisance hépatique n'ont eu d'effet sur les concentrations de létrozole.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

De nombreuses études de sécurité préclinique 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 induit 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.

De plus, ces résultats sont sans conséquence chez les femmes susceptibles d'être traitées par le létrozole puisqu'il s'agit de femmes ménopausées et donc qui ne sont plus en âge de procréer.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Incompatibilités

Pas d'incompatibilité connue.

**6.2 Durée de conservation**

2 ans.

**6.3 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

**6.4 Nature et contenance du récipient**

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

100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

**6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation**

Pas d'instructions particulières d'utilisation de manipulation.

**7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

341 474-2 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium)

341 475-9 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

**8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

**9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Laboratoires CIBA-GEIGY

2 et 4, rue Lionel Terray

92500 RUEIL MALMAISON

**10. DATE D'APPROBATION/REVISION**

ANNEXE II**NOTICE****1. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT****a) DENOMINATION****FEMARA 2,5 mg, comprimé pelliculé****b) COMPOSITION QUALITATIVE**

Létrozole

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

**COMPOSITION QUANTITATIVE**

Létrozole ..... 2,50 mg

pour un comprimé pelliculé

**c) FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

**d) CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE**

Cytostatique.

**e) NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT**

Laboratoires CIBA-GEIGY  
2 et 4, rue Lionel Terray  
92500 RUEIL MALMAISON

**NOM ET ADRESSE DU FABRICANT**

Laboratoires CIBA-GEIGY  
26, rue de la Chapelle  
68330 HUNINGUE



## **2. DANS QUEL(S) CAS UTILISER CE MEDICAMENT (INDICATIONS THERAPEUTIQUES)**

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

## **3. ATTENTION !**

### **a) DANS QUEL(S) CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT (CONTRE-INDICATIONS)**

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE 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.

*EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN*

### **b) MISES EN GARDE SPECIALES**

- Ce traitement ne doit être administré que sous stricte surveillance médicale.
- Prévenir votre médecin, en cas d'insuffisances rénales sévères et en cas d'insuffisance hépatique.

*EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN*

NE JAMAIS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS.

### **c) PRECAUTIONS D'EMPLOI**

*EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.*

### **d) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS**

*AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.*

### **e) GROSSESSE - ALLAITEMENT**

En cas de grossesse ou d'allaitement prévenir votre médecin.  
La prise de ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement.

### **f) CONDUCTEURS ET UTILISATEURS DE MACHINES**

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

g) **SPORTIFS**

h) **LISTE DES EXCIPIENTS DONT LA CONNAISSANCE EST NECESSAIRE POUR UNE UTILISATION SANS RISQUE CHEZ CERTAINS PATIENTS**

#### 4. COMMENT UTILISER CE MEDICAMENT

a) **POSOLOGIE**

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

DANS TOUS LES CAS, SE CONFORMER STRICTEMENT A L'ORDONNANCE DE VOTRE MEDECIN.

b) **MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

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

DANS TOUS LES CAS, SE CONFORMER STRICTEMENT A L'ORDONNANCE DE VOTRE MEDECIN.

c) **FREQUENCE ET MOMENT AUQUEL LE MEDICAMENT DOIT ETRE ADMINISTRE**

d) **DUREE DU TRAITEMENT**

e) **CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE**

f) **CONDUITE A TENIR AU CAS OU L'ADMINISTRATION D'UNE OU PLUSIEURS DOSES A ETE OMISE**

g) **RISQUE DE SYNDROME DE SEVRAGE**

#### 5. EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS (EFFETS INDESIRABLES)

Les effets indésirables susceptibles de survenir sont les suivants (par ordre de fréquence décroissante) :

maux de tête, nausées, oedèmes, fatigue, bouffées de chaleur, perte de cheveux, éruptions cutanées, vomissements, troubles de la digestion, variation de poids, douleurs musculaires et/ou osseuses, anorexie, thrombophlébites, saignements vaginaux, leucorrhées (sécrétions vaginales anormales), constipation.

*SIGNEZ À VOTRE MÉDECIN OU À VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITÉ ET GÊNANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNÉ DANS CETTE NOTICE.*

**6. CONSERVATION**

a) **NE PAS DEPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR**

b) **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Ce médicament est à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

c) **MISE EN GARDE EN CAS DE SIGNES VISIBLES DE DETERIORATION**

**7. DATE DE REVISION DE LA NOTICE**