

## FEMARA - LÉTROZOLE

### Effets indésirables

#### Résumé du profil de tolérance

Les fréquences des effets indésirables observés avec Fémara sont principalement basées sur les données recueillies au cours des études cliniques.

Jusqu'à près d'un tiers des patientes en phase métastatique qui ont été traitées avec Fémara et approximativement 80 % des patientes qui ont reçu un traitement adjuvant ou un traitement adjuvant prolongé ont présenté des effets indésirables. La majorité de ces effets indésirables se sont produits au cours des premières semaines de traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques ont été les bouffées de chaleur, l'hypercholestérolémie, les arthralgies, la fatigue, l'hypersudation et les nausées.

Les effets indésirables supplémentaires importants qui peuvent se produire avec Fémara sont les suivants : effets osseux tels qu'une ostéoporose et/ou des fractures osseuses et des événements cardiovasculaires (y compris événements cérébrovasculaires et thromboemboliques). La catégorie de fréquence de ces effets indésirables est décrite dans le Tableau 1.

#### Tableau des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables observés avec Fémara sont principalement basées sur les données recueillies au cours des études cliniques.

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

#### **Tableau 1**

Les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, les plus fréquents en premier, en utilisant la convention suivante : très fréquent : <sup>3</sup> 10% ; fréquent : <sup>3</sup> 1% - < 10% ; peu fréquent : <sup>3</sup> 0,1% - < 1% ; rare : <sup>3</sup> 0,01% - < 0,1% ; très rare : < 0,01% ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

### **Infections et infestations**

Peu fréquent : Infections urinaires

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

Peu fréquent : Douleurs tumorales<sup>1</sup>

### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Peu fréquent : Leucopénie

### **Affections du système immunitaire**

Indéterminée : Réaction anaphylactique

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Très fréquent : Hypercholestérolémie

Fréquent : Anorexie, augmentation de l'appétit

### **Affections psychiatriques**

Fréquent : Dépression

Peu fréquent : Anxiété (incluant nervosité), irritabilité

### **Affections du système nerveux**

Fréquent : Céphalées, vertiges

Peu fréquent : Somnolence, insomnie, troubles de la mémoire, dysesthésies (incluant paresthésie, hypoesthésie), trouble du goût, accident vasculaire cérébral

### **Affections oculaires**

Peu fréquent : Cataracte, irritation oculaire, vision trouble

### **Affections cardiaques**

Peu fréquent : Palpitations<sup>1</sup>, tachycardie, événements cardiaques ischémiques (incluant apparition de novo ou aggravation d'un angor, angor nécessitant une intervention chirurgicale, infarctus du myocarde et ischémie myocardique)

### **Affections vasculaires**

Très fréquent : Bouffées de chaleur

Fréquent : Hypertension

Peu fréquent : Thrombophlébites (incluant thrombophlébites veineuses superficielles et profondes)

Rare : Embolie pulmonaire, thrombose artérielle, infarctus cérébral

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Peu fréquent : Dyspnée, toux

### **Affections gastro-intestinales**

Fréquent : Nausées, dyspepsies<sup>1</sup>, constipation, douleur abdominale, diarrhées, vomissements

Peu fréquent : Bouche sèche, stomatite<sup>1</sup>

### **Affections hépatobiliaires**

Peu fréquent : Augmentation des enzymes hépatiques

Indéterminée : Hépatite

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Très fréquent : Hypersudation

Fréquent : Alopecie, rash (incluant éruptions érythémateuse, maculopapuleuse, psoriaforme, et vésiculeuse), peau sèche

Peu fréquent : Prurit, urticaire

Indéterminée : Angioedème, épidermolyse bulleuse toxique, érythème polymorphe

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Très fréquent : Arthralgies

Fréquent : Myalgies, douleurs osseuses<sup>1</sup>, ostéoporose, fractures osseuses

Peu fréquent : Arthrite

### **Affections du rein et des voies urinaires**

Peu fréquent : Pollakiurie

### **Affections des organes de reproduction et du sein**

Fréquent : Saignement vaginal

Peu fréquent : Pertes vaginales, sécheresse vaginale, douleurs mammaires

### **Effets généraux et anomalies au site d'administration**

Très fréquents : Fatigue (incluant asthénie, malaise)

Fréquent : Œdème périphérique

Peu fréquent : Œdème généralisé, sécheresse des muqueuses, soif, fièvre

### **Investigations**

Fréquent : Prise de poids

Peu fréquent : Perte de poids

<sup>1</sup>Effets indésirables rapportés uniquement en phase métastatique

Certains effets indésirables ont été rapportés à des fréquences notablement différentes dans le cadre d'un traitement adjuvant. Les tableaux ci-dessous présentent des informations sur les différences significatives observées lors d'un traitement par Fémara versus tamoxifène en monothérapie et lors d'un traitement séquentiel par Fémara et tamoxifène :

**Tableau 2 Traitement adjuvant par Fémara en monothérapie versus tamoxifène en monothérapie – événements indésirables rapportés à une fréquence significativement différente**

	<b>Fémara, taux d'incidence</b>	<b>Tamoxifène, taux d'incidence</b>
Fracture	10,1 % (13,8 %)	7,1 % (10,5 %)
Ostéoporose	5,1 % (5,1 %)	2,7 % (2,7 %)
Événements thromboemboliques	2,1 % (2,9 %)	3,6 % (4,5 %)
Infarctus du myocarde	1,0 % (1,5 %)	0,5 % (1,0 %)
Hyperplasie de l'endomètre / cancer de l'endomètre	0,2 % (0,4 %)	2,3 % (2,9 %)

**Remarque** : Durée médiane de traitement : 60 mois. Événements indésirables rapportés pendant la période de traitement plus 30 jours après l'arrêt du traitement.  
Les pourcentages entre parenthèses indiquent les fréquences à tout moment après la randomisation, incluant la période après le traitement à l'étude. La durée médiane de suivi a été de 73 mois.

**Tableau 3 Traitement séquentiel versus Fémara en monothérapie – événements indésirables rapportés à une fréquence significativement différente**

	<b>Fémara en monothérapie</b>	<b>Fémara -&gt;tamoxifène</b>	<b>Tamoxifène -&gt;Fémara</b>
Fractures	9,9 %	7,6 %*	9,6 %
Hyperplasies de l'endomètre	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Hypercholestérolémie	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Bouffées de chaleur	37,7 %	41,7 %**	43,9 %**
Saignements vaginaux	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
<p>* Significativement inférieure avec Fémara en monothérapie.  ** Significativement supérieure avec Fémara en monothérapie.  <b>Remarque</b> : événements indésirables rapportés pendant le traitement ou pendant les 30 jours suivant l'arrêt du traitement.</p>			

#### Description de certains effets indésirables

##### *Effets indésirables cardiaques*

Dans le cadre du traitement adjuvant, en plus des données présentées dans le Tableau 2, les événements indésirables suivants ont été rapportés respectivement pour Fémara et le tamoxifène (durée de traitement médiane : 60 mois plus 30 jours) : angor nécessitant une intervention chirurgicale (1,0 % versus 1,0 %), insuffisance cardiaque (1,1 % versus 0,6 %), hypertension (5,6 % versus 5,7 %), accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire (2,1 % versus 1,9 %).

Dans le cadre d'une prolongation du traitement adjuvant, respectivement pour Fémara (durée médiane de traitement : 5 ans) et le placebo (durée médiane de traitement : 3 ans) ont été rapportés : angor nécessitant une intervention chirurgicale (0,8 % versus 0,6 %), apparition ou aggravation d'un angor (1,4 % versus 1,0 %), infarctus du myocarde (1,0 % versus 0,7 %), événement thromboembolique\* (0,9 % versus 0,3 %), accident vasculaire cérébral/accident ischémique transitoire\* (1,5 % versus 0,8 %).

Les événements marqués d'un \* ont été significativement différents dans les deux bras de traitement.

##### *Effets indésirables osseux*

Se reporter au Tableau 2 pour les données concernant les événements indésirables osseux dans le cadre d'un traitement adjuvant.

Dans le cadre d'une prolongation du traitement adjuvant, l'incidence de fractures ou d'ostéoporose a été significativement plus élevée chez les patientes traitées par Fémara (fractures : 10,4 %, ostéoporose : 12,2 %) que chez les patientes du bras placebo (respectivement 5,8 % et 6,4 %). La durée médiane de traitement a été de 5 ans pour Fémara contre 3 ans pour le placebo.