

Παράρτημα ΙΙΙ

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης

Σημείωση: Η ΠΧΠ, επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης είναι η ισχύουσα έκδοση τη στιγμή της χορήγησης της Απόφασης της Επιτροπής.

Μετά την απόφαση της Επιτροπής οι αρμόδιες αρχές των Κρατών Μελών, σε συνεργασία με το Κράτος Αναφοράς, θα επικαιροποιήσουν τις πληροφορίες του προϊόντος όπως απαιτείται. Ως εκ τούτου, αυτή η ΠΧΠ, επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης μπορεί να μην αντιπροσωπεύει απαραίτητα το ισχύον κείμενο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{(Επινοηθείσα) ονομασία} και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι)
περιεκτικότητα φαρμακοτεχνική μορφή
[Βλέπε Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Επικουρική θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικό για ορμονοϋποδοχείς πρώιμο διηθητικό καρκίνο μαστού.
- Παρατεταμένη επικουρική θεραπεία του ορμονοεξαρτώμενου πρώιμου διηθητικού καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες έχουν λάβει προηγουμένως την καθιερωμένη επικουρική θεραπεία με ταμοξιφαίνη για 5 έτη.
- Θεραπεία πρώτης γραμμής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο μαστού, προχωρημένου σταδίου.
- Καρκίνος μαστού προχωρημένου σταδίου σε γυναίκες με φυσική ή τεχνητά προκληθείσα εμμηνόπαυση μετά από υποτροπή ή εξέλιξη της νόσου, οι οποίες έχουν υποβληθεί προγενέστερα σε θεραπεία με αντισταθρογόνα.
- Νεο-επικουρική θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικό για ορμονοϋποδοχείς, αρνητικό για γονίδιο HER-2 καρκίνο του μαστού όταν η χημειοθεραπεία δεν είναι κατάλληλη και η άμεση χειρουργική επέμβαση δεν ενδείκνυται

Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με καρκίνο μαστού ο οποίος δεν έχει ορμονοϋποδοχείς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες και ηλικιωμένες ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση του {ονομασία προϊόντος} είναι 2,5 mg μία φορά την ημέρα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στις ηλικιωμένες ασθενείς.

Σε ασθενείς με καρκίνο μαστού προχωρημένου σταδίου ή με μεταστατική νόσο, η θεραπεία με {ονομασία προϊόντος} πρέπει να συνεχίζεται έως ότου τεκμηριωθεί η εξέλιξη του όγκου.

Στην επικουρική και παρατεταμένη επικουρική θεραπεία, η θεραπεία με {ονομασία προϊόντος} θα πρέπει να συνεχίζεται για 5 έτη ή έως ότου εμφανιστεί υποτροπή του όγκου, όποιο από τα δύο συμβεί πρώτο.

Στην επικουρική θεραπεία θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπ' όψη ένα σχήμα διαδοχικής θεραπείας (λετροζόλη για 2 χρόνια ακολουθούμενα από ταμοξιφαίνη για 3 χρόνια) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Στη νεοεπικουρική θεραπεία, η θεραπεία με {ονομασία προϊόντος} θα πρέπει να συνεχίζεται για 4 έως 8 μήνες ώστε να εδραιωθεί η καλύτερη δυνατή μείωση του όγκου. Αν η ανταπόκριση είναι ανεπαρκής, η θεραπεία με {ονομασία προϊόντος} θα πρέπει να διακόπτεται και να προγραμματίζεται χειρουργική επέμβαση, και/η περαιτέρω θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να συζητούνται με την ασθενή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το {ονομασία προϊόντος} δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του {ονομασία προϊόντος} σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 17 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα και δε μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του {ονομασία προϊόντος} για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 10 ml/min. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για περιπτώσεις νεφρικής δυσλειτουργίας με κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από 10 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του {ονομασία προϊόντος} για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh A ή B). Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C) απαιτούν στενή παρακολούθηση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το {ονομασία προϊόντος} πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος και μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Προεμμηνοπαυσιακή ενδοκρινολογική φάση
- Εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.6)
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Εμμηνοπαυσιακή φάση

Στις ασθενείς των οποίων η εμμηνοπαυσιακή κατάσταση δεν είναι ξεκάθαρη, τα επίπεδα ωχρινότροπου ορμόνης (LH), ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης FSH και/ή εστραδιόλης θα πρέπει να μετρούνται πριν την έναρξη της αγωγής με το {ονομασία προϊόντος}. Μόνο γυναίκες σε μετεμμηνοπαυσιακή ενδοκρινολογική φάση θα πρέπει να λαμβάνουν το {ονομασία προϊόντος}.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το {ονομασία προϊόντος} δεν έχει διερευνηθεί σε επαρκή αριθμό ασθενών με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερο από 10 ml/min. Η πιθανή αναλογία κίνδυνου/οφέλους σε τέτοιους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη με προσοχή πριν τη χορήγηση του {ονομασία προϊόντος}.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pough C), η συστηματική έκθεση και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου διπλάσιος σε σύγκριση με αυτόν των υγιών εθελοντών. Τέτοιες ασθενείς θα πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση. (βλ. παράγραφο 5.2).

Επιδράσεις στα οστά

Το {ονομασία προϊόντος} είναι ένας ισχυρός παράγοντας μείωσης των οιστρογόνων. Γυναίκες με

ιστορικό οστεοπόρωσης και/ή καταγμάτων, ή που έχουν αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης θα πρέπει να υποβάλλονται σε κατάλληλη μέτρηση της οστικής πυκνότητας πριν την έναρξη της επικουρικής και παρατεταμένης επικουρικής θεραπείας και να είναι υπό παρακολούθηση κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με λετροζόλη. Η θεραπεία ή προφυλακτική αγωγή για την οστεοπόρωση θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται προσεκτικά όπως απαιτείται. Στην επικουρική θεραπεία ένα σχήμα διαδοχικής θεραπείας (λετροζόλη για 2 χρόνια ακολουθούμενη από ταμοξιφαίνη για 3 χρόνια) θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη ανάλογα με το προφίλ ασφάλειας κάθε ασθενούς (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.1).

Άλλες προειδοποιήσεις

Η συγχορήγηση του {ονομασία προϊόντος} με ταμοξιφαίνη, άλλα αντι-οιστρογόνα ή θεραπείες που περιέχουν οιστρογόνα θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς τέτοιες δραστικές ουσίες μπορεί να ελαττώσουν τη φαρμακολογική δράση της λετροζόλης (βλ. παράγραφο 4.5).

Λόγω του ότι τα δισκία περιέχουν λακτόζη, το {ονομασία προϊόντος} δεν συνιστάται για ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη ή σοβαρή ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης.

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ο μεταβολισμός της λετροζόλης μεσολαβείται μερικώς από τα συνένζυμα CYP2A6 και CYP3A4. Η σιμετιδίνη, ένας ασθενής μη ειδικός αναστολέας των ενζύμων του CYP450 δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις της λετροζόλης στο πλάσμα. Η επίδραση ισχυρών αναστολέων του CYP450 είναι άγνωστη.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία μέχρι σήμερα για τη χρήση του {ονομασία προϊόντος} σε συνδυασμό με οιστρογόνα ή άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες εκτός από την ταμοξιφαίνη. Η ταμοξιφαίνη, άλλα αντι-οιστρογόνα ή θεραπείες που περιέχουν οιστρογόνα μπορεί να ελαττώσουν τη φαρμακολογική δράση της λετροζόλης. Επιπρόσθετα η συγχορήγηση της ταμοξιφαίνης με λετροζόλη έχει δείχθει ότι μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της λετροζόλης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λετροζόλης με ταμοξιφαίνη, άλλα αντι-οιστρογόνα ή οιστρογόνα πρέπει να αποφεύγεται.

In vitro, η λετροζόλη αναστέλλει τα ισόενζυμα 2A6 και ήπια το 2C19 του κυτοχρώματος P450 αλλά η κλινική σχέση είναι άγνωστη. Γι' αυτόν τον λόγο, πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων, των οποίων ο μεταβολισμός εξαρτάται κυρίως από αυτά τα ισόενζυμα και των οποίων ο θεραπευτικός δείκτης δεν είναι ευρύς (π.χ. φενυτοΐνη, κλοπιδογρέλη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε περιεμμηνοπαυσιακή κατάσταση ή αναπαραγωγική ηλικία

Το {ονομασία προϊόντος} θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε γυναίκες με ξεκάθαρα εγκατεστημένη μετεμμηνοπαυσιακή φάση (βλ. παράγραφο 4.4). Καθώς υπάρχουν αναφορές γυναικών που ανέκτησαν ωοθηκική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με {ονομασία προϊόντος} παρά το γεγονός ότι βρίσκονταν ξεκάθαρα σε μετεμμηνοπαυσιακή φάση κατά την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός χρειάζεται να συζητήσει την ανάγκη επαρκούς αντισύλληψης όταν είναι απαραίτητο.

Εγκυμοσύνη

Σύμφωνα με την εμπειρία που υπάρχει στον άνθρωπο από τη οποία έχουν υπάρξει μεμονωμένες περιπτώσεις συγγενών ανωμαλιών (συμφύσεις χειλών αιδoίου, αμφίβολα γεννητικά όργανα) το {ονομασία προϊόντος} μπορεί να προκαλέσει συγγενείς διαμαρτίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το {ονομασία προϊόντος} αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λετροζόλη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο

κίνδυνος στα νεογέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Το {ονομασία προϊόντος} αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Η φαρμακολογική δράση της λетроζόλης είναι η μείωση της παραγωγής οιστρογόνων μέσω της αναστολής της αρωματάσης. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η αναστολή της σύνθεσης των οιστρογόνων οδηγεί σε ανατροφοδοτούμενες αυξήσεις στα επίπεδα γοναδοτροπινών (LH, FSH). Τα αυξημένα επίπεδα FSH αντίστοιχα διεγείρουν την ανάπτυξη ωοθυλακίων και μπορεί να προάγουν την ωορρηξία.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το {ονομασία προϊόντος} έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Επειδή με τη χρήση του {ονομασία προϊόντος} έχει παρατηρηθεί κόπωση και ζάλη και έχει αναφερθεί όχι συχνά υπνηλία, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών του {ονομασία προϊόντος} βασίζονται κυρίως σε δεδομένα που έχουν συλλεγεί από κλινικές μελέτες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν μέχρι και περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με {ονομασία προϊόντος} στη περίπτωση της μεταστατικής νόσου, και περίπου στο 80% των ασθενών στην επικουρική θεραπεία και στην παρατεταμένη επικουρική θεραπεία. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάστηκε τις πρώτες λίγες εβδομάδες της θεραπείας.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν εξάψεις, υπερχολεστερολαιμία, αρθραλγία, κόπωση, αυξημένη εφίδρωση και ναυτία.

Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανισθούν με το {ονομασία προϊόντος} είναι συμβάματα που σχετίζονται με τον σκελετό, όπως η οστεοπόρωση και/ή κατάγματα οστών, και καρδιαγγειακά συμβάματα (περιλαμβανομένων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και θρομβοεμβολικών επεισοδίων). Η κατηγορία συχνότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφεται στον Πίνακα 1.

Καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών για το {ονομασία προϊόντος} βασίζονται κυρίως σε δεδομένα που έχουν συλλεγεί από κλινικές μελέτες.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, στον Πίνακα 1 αναφέρθηκαν από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του {ονομασία προϊόντος}:

Πίνακας 1

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα, οι πιο συχνές πρώτες, ακολουθώντας την παρακάτω κατάταξη: πολύ συχνές $\geq 10\%$, συχνές $\geq 1\%$ έως $< 10\%$, όχι συχνές $\geq 0,1\%$ έως $< 1\%$, σπάνιες $\geq 0,01\%$ έως $< 0,1\%$, πολύ σπάνιες $< 0,01\%$, μη γνωστές (δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Όχι συχνές : Λοίμωξη του ουροποιητικού

Νεοπλάσματα καλοήγη,κακοήγη και μη καθορισμένα(περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Όχι συχνές : Πόνος από τον όγκο¹

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές : Λευκοπενία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστές Αναφυλακτική αντίδραση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές Υπερχοληστεριναιμία

Συχνές : Ανορεξία, αύξηση της όρεξης

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές : Κατάθλιψη

Όχι συχνές: Άγχος (συμπεριλαμβανομένης νευρικότητας), ευερεθιστότητα

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές : Κεφαλαλγία, ζάλη.

Όχι συχνές : Υπνηλία, αϋπνία, διαταραχές της μνήμης, δυσαισθησία (συμπεριλαμβανομένης παραισθησίας και υπαισθησίας), διαταραχές της γεύσης, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές : Καταρράκτης, ερεθισμός των οφθαλμών, θάμβος οράσεως

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές : Αίσθημα παλμών¹, ταχυκαρδία, ισχαιμικά καρδιακά συμβάματα (που περιλαμβάνουν εμφάνιση ή επιδείνωση ήδη υπάρχουσας στηθάγχης, στηθάγχη που απαιτεί χειρουργική επέμβαση, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμία του μυοκαρδίου)

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ συχνές: Εξάψεις

Συχνές: Υπέρταση

Όχι συχνές: Θρομβοφλεβίτις (συμπεριλαμβανομένης επιφανειακής και εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας)

Σπάνιες: Πνευμονική εμβολή, αρτηριακή θρόμβωση, αγγειοεγκεφαλικό έμφρακτο

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: Δύσπνοια, βήχας.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές : Ναυτία, δυσπεψία¹, δυσκοιλιότητα, κοιλιακός πόνος, διάρροια, έμετος

Όχι συχνές: Ξηροστομία, στοματίτιδα¹

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: Αύξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων

Μη γνωστές: Ηπατίτιδα

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές: Αύξημένη εφίδρωση

Συχνές: Αλωπεκία, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του ερυθματώδους, κηλιδοβλατιδώδους, ψωριασικού και φυσαλιδώδους εξανθήματος), ξηροδερμία.

Όχι συχνές : Κνησμός, κνίδωση

Μη γνωστές Αγγειοοίδημα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Πολύ συχνές: Αρθραλγία

Συχνές : Μυαλγία, οστικό άλγος¹, οστεοπόρωση, οστικά κατάγματα

Όχι συχνές Αρθρίτιδα

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές : Συχνουρία

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές: Κολπική αιμορραγία

Όχι συχνές : κολπικό έκκριμα, ξηρότητα κόλπου, μαστοδυνία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Κόπωση (συμπεριλαμβανομένης εξασθένησης, κακουχίας)

Συχνές : Καταβολή, περιφερικό οίδημα

Όχι συχνές Γενικευμένο οίδημα, ξηρότητα βλεννογόνων, δίψα, πυρεξία

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές : Αύξηση βάρους
 Όχι συχνές Απώλεια βάρους

[†] ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μόνο στο θεραπευτικό σχήμα για μεταστατική νόσο.

Μερικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί με αξιοσημείωτα διαφορετικές συχνότητες στο θεραπευτικό σχήμα της επικουρικής θεραπείας. Οι ακόλουθοι πίνακες παρέχουν πληροφορίες για σημαντικές διαφορές στην μονοθεραπεία με {ονομασία προϊόντος} έναντι της μονοθεραπείας με ταμοξιφαίνη, και στην διαδοχική θεραπεία {ονομασία προϊόντος}-ταμοξιφαίνης.

Πίνακας 2 Επικουρική μονοθεραπεία με {ονομασία προϊόντος} έναντι μονοθεραπείας με ταμοξιφαίνη – ανεπιθύμητες ενέργειες με σημαντικές διαφορές

	{ονομασία προϊόντος}, ποσοστό συχνότητας εμφάνισης	Ταμοξιφαίνη, ποσοστό συχνότητας εμφάνισης
Κάταγμα οστού	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Οστεοπόρωση	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Θρομβοεμβολικά επεισόδια	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Εμφραγμα μυοκαρδίου	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Υπερπλασία του ενδομητρίου/καρκίνος του ενδομητρίου	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)

Σημείωση: Διάμεση διάρκεια θεραπείας 60 μήνες. Η περίοδος αναφοράς περιλαμβάνει την περίοδο θεραπείας συν 30 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
 Τα ποσοστά στις παρενθέσεις δείχνουν τις συχνότητες των περιστατικών οποιαδήποτε στιγμή μετά την τυχαιοποίηση, περιλαμβανομένης της περιόδου θεραπείας μετά τη μελέτη. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 73 μήνες.

Table 3 Διαδοχική θεραπεία έναντι μονοθεραπείας με {ονομασία προϊόντος} – ανεπιθύμητες ενέργειες με σημαντικές διαφορές

	{ονομασία προϊόντος} μονοθεραπεία	{ονομασία προϊόντος}- >ταμοξιφαίνη	Ταμοξιφαίνη- >{ονομασία προϊόντος}
Κατάγματα οστών	9,9%	7,6%*	9,6%
Υπερπλαστικές διαταραχές του ενδομητρίου	0,7%	3,4%**	1,7%**
Υπερχοληστερολαιμία	52,5%	44,2%*	40,8%*
Εξάνψεις	37,7%	41,7%**	43,9%**
Κολπική αιμορραγία	6,3%	9,6%**	12,7%**

* σημαντικά λιγότερο από τη μονοθεραπεία με {ονομασία προϊόντος}
 ** σημαντικά περισσότερο από τη μονοθεραπεία με {ονομασία προϊόντος}
 Σημείωση: η περίοδος αναφοράς είναι κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εντός 30 ημερών από τη διακοπή της

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες

Στο επικουρικό θεραπευτικό σχήμα, επιπρόσθετα από τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες για το {ονομασία προϊόντος} και την ταμοξιφαίνη αντίστοιχα: (σε διάμεσο χρόνο θεραπείας διάρκειας 60 μηνών συν 30 ημερών): σθηθάγγη που απαιτήσε χειρουργική επέμβαση (1,0% έναντι 1,0%), καρδιακή ανεπάρκεια (1,1% έναντι 0,6%), υπέρταση (5,6% έναντι 5,7%), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο/παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (2,1% έναντι 1,9%).

Στο σχήμα της παρατεταμένης επικουρικής θεραπείας για το {ονομασία προϊόντος} (διάμεση

διάρκεια θεραπείας 5 χρόνια) και εικονικό φάρμακο (διάμεση διάρκεια θεραπείας 3 χρόνια), αντίστοιχα: στηθάγχη που απαιτήσε χειρουργική επέμβαση (0,8% έναντι 0,6%) νέα ή επιδεινωθείσα στηθάγχη (1,4% έναντι 1,0%), έμφραγμα του μυοκαρδίου (1,0% έναντι 0,7%), θρομβοεμβολικό επεισόδιο* (0,9% έναντι 0,3%), εγκεφαλικό επεισόδιο/παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο* (1,5% έναντι 0,8%) αναφέρθηκαν.

Τα περιστατικά που σημειώνονται με * ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικά στα δύο σκέλη της θεραπείας.

Σκελετικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Για τα δεδομένα ασφαλείας από το σχήμα της επικουρικής θεραπείας, παρακαλώ αναφερθείτε στον πίνακα 2.

Στο σχήμα της παρατεταμένης επικουρικής θεραπείας, σημαντικά περισσότερες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με {ονομασία προϊόντος} παρουσίασαν οστικά κατάγματα ή οστεοπόρωση (οστικά κατάγματα 10,4% και οστεοπόρωση 12,2%) από ότι οι ασθενείς στον κλάδο του εικονικού φαρμάκου (5,8% και 6,4%, αντίστοιχα). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 5 χρόνια για το {ονομασία προϊόντος}, συγκρινόμενα με 3 χρόνια για το εικονικό φάρμακο.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με {ονομασία προϊόντος}.

Δεν είναι γνωστή καμία ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία. Η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ενδοκρινική θεραπεία. Ανταγωνιστές ορμονών και συγγενείς παράγοντες: αναστολέας της αρωματάσης, κωδικός ATC: L02B G04

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η εξάλειψη της μεσολαβούμενης από τα οιστρογόνα διέγερσης της ανάπτυξης αποτελεί προϋπόθεση για την ανταπόκριση του όγκου σε περιπτώσεις όπου η ανάπτυξη του ιστού του όγκου εξαρτάται από την παρουσία οιστρογόνων και χρησιμοποιείται ενδοκρινική θεραπεία. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα οιστρογόνα παράγονται κυρίως από τη δράση του ενζύμου της αρωματάσης, που μετατρέπει τα επινεφριδικά ανδρογόνα - κυρίως την ανδροστενδιόνη και την τεστοστερόνη - σε οιστρόνη και οιστραδιόλη. Η καταστολή της βιοσύνθεσης των οιστρογόνων στους περιφερικούς ιστούς και στον ίδιο τον καρκινικό ιστό μπορεί κατά συνέπεια να επιτευχθεί με την ειδική αναστολή του ενζύμου της αρωματάσης.

Η λετροζόλη είναι ένας μη στεροειδής αναστολέας της αρωματάσης. Αναστέλλει το ένζυμο αρωματάση, δεσμεύοντας ανταγωνιστικά την αίμη του κυτοχρώματος P450 της αρωματάσης, με αποτέλεσμα τη μείωση της βιοσύνθεσης των οιστρογόνων σε όλους τους ιστούς όπου αυτό υπάρχει.

Σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, εφάπαξ δόσεις 0,1, 0, 5 mg και 2,5 mg λετροζόλης καταστέλλουν την οιστρόνη και οιστραδιόλη του ορού κατά 75%, 78% και 78% ως προς τις αρχικές τιμές αντίστοιχα. Η μέγιστη καταστολή επιτυγχάνεται σε 48 – 78 ώρες.

Σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, ημερήσιες δόσεις 0,1 έως 5 mg καταστέλλουν τις συγκεντρώσεις οιστραδιόλης, οιστρόνης και θεικής οιστρόνης στο πλάσμα κατά 75 - 95% ως προς τις αρχικές τιμές σε όλες τις ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Με δόσεις 0,5 mg και υψηλότερες, πολλές τιμές της οιστρόνης και της θεικής οιστρόνης είναι κάτω από το όριο ανίχνευσης των αναλύσεων, δείχνοντας ότι μεγαλύτερη καταστολή των οιστρογόνων

επιτυγχάνεται με αυτές τις δόσεις. Η καταστολή των οιστρογόνων διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας σε όλες αυτές τις ασθενείς.

Η λετροζόλη παρουσιάζει υψηλή εκλεκτικότητα ως προς την αναστολή της δράσης της αρωματάσης. Δυσλειτουργία της επινεφριδικής στεροειδογένεσης δεν έχει παρατηρηθεί. Δεν βρέθηκαν κλινικά σχετικές μεταβολές στις συγκεντρώσεις κορτιζόλης, αλδοστερόνης, 11-δεοξυκορτιζόλης, 17-υδροξυ-προγεστερόνης και ACTH στο πλάσμα, ή στη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος μεταξύ μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση λετροζόλης 0,1 έως 5 mg. Η δοκιμασία διέγερσης της ACTH, που έγινε μετά από 6 και 12 εβδομάδες θεραπείας με ημερήσιες δόσεις 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2,5 και 5 mg, δεν έδειξε οποιοδήποτε μετριασμό παραγωγής αλδοστερόνης ή κορτιζόλης. Έτσι, δεν είναι απαραίτητη η συμπληρωματική αγωγή με γλυκοκορτικοειδή και αλατοκορτικοειδή.

Δεν σημειώθηκαν μεταβολές στις συγκεντρώσεις ανδρογόνων (ανδροστενδιόνη και τεστοστερόνη) στο πλάσμα μεταξύ υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών μετά από εφάπαξ δόσεις 0,1, 0,5 και 2,5 mg λετροζόλης ή στις συγκεντρώσεις ανδροστενδιόνης στο πλάσμα μεταξύ μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσιες δόσεις 0,1 έως 5 mg, υποδεικνύοντας ότι ο αποκλεισμός της βιοσύνθεσης των οιστρογόνων δεν οδηγεί σε συσσώρευση ανδρογονικών προδρόμων. Τα επίπεδα LH και FSH στο πλάσμα δεν επηρεάζονται από τη λετροζόλη σε ασθενείς, ούτε και η θυρεοειδική λειτουργία, όπως εκτιμήθηκε από τη δοκιμασία λήψης TSH, T4 και T3.

Επικουρική θεραπεία

Μελέτη BIG 1-98

Η BIG 1-98 ήταν μια πολυκεντρική, διπλή-τυφλή μελέτη κατά την οποία περισσότερες από 8000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικό για ορμονικούς υποδοχείς πρώιμο καρκίνο μαστού τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν μία από τις ακόλουθες θεραπείες: Α. ταμοξιφαίνη για 5 χρόνια. Β. {ονομασία προϊόντος} για 5 χρόνια. Γ. ταμοξιφαίνη για 2 χρόνια και στη συνέχεια {ονομασία προϊόντος} για 3 χρόνια. Δ. {ονομασία προϊόντος} για 2 χρόνια και στη συνέχεια ταμοξιφαίνη για 3 χρόνια.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη νόσου επιβίωση (disease free survival (DFS)), δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για την αποτελεσματικότητα ήταν ο χρόνος για απομακρυσμένη μετάσταση (time to distant metastasis (TDM)), η ελεύθερη απομακρυσμένης νόσου επιβίωση, (distant disease free survival (DDFS)), η συνολική επιβίωση (overall survival (OS)) η ελεύθερη συστηματικής νόσου επιβίωση (systemic disease-free survival (SDFS)) ο διηθητικός αμφοτερόπλευρος καρκίνος του μαστού και ο χρόνος έως την υποτροπή του καρκίνου του μαστού.

Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 26 και 60 μήνες

Τα δεδομένα στον πίνακα 4 αντικατοπτρίζουν αποτελέσματα από την πρωτογενή κύρια ανάλυση (Primary Core Analysis (PCA)) που βασίστηκε σε δεδομένα από τους κλάδους της μονοθεραπείας (Α και Β) και δεδομένα από τους δύο κλάδους της αλλαγής θεραπείας (C και D) σε μια διάμεση διάρκεια θεραπείας 24 μηνών και παρακολούθηση διάμεσης διάρκειας 26 μηνών και σε διάμεση διάρκεια θεραπείας 32 μήνες και παρακολούθηση διάμεσης διάρκειας 60 μηνών.

Τα ποσοστά πενταετούς DFS ήταν 84% για το {ονομασία προϊόντος} και 81,4% για την ταμοξιφαίνη.

Πίνακας 4 Πρωτογενής Κύρια Ανάλυση: Επιβίωση ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση σε παρακολούθηση διάμεσης διάρκειας 26 μηνών και σε παρακολούθηση διάμεσης διάρκειας έως τους 60 μήνες (ITT πληθυσμός)

	Πρωτογενής Κύρια Ανάλυση					
	Διάμεση παρακολούθηση 26 μηνών			Διάμεση παρακολούθηση 60 μηνών		
	{ονομασία προϊόντος} N=4003	Ταμοξιφ αίνη N=4007	HR ¹ (95% CI) P	{ονομασία προϊόντος} N=4003	Ταμοξιφ αίνη N=4007	HR ¹ (95% CI) P
Ελεύθερη νόσου επιβίωση (κύριο) - περιστατικά (ορισμός σύμφωνα με το πρωτόκολλο ²)	351	428	0,81 (0,70,0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77,0,96) 0,008
Συνολική επιβίωση (δευτερεύον)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)
Αριθμός θανάτων						

HR = Αναλογία κινδύνου; CI = διάστημα εμπιστοσύνης

¹ Logrank test, διαστρωματωμένο σύμφωνα με την επιλογή της τυχαιοποίησης και τη χρήση χημειοθεραπείας (ναι /όχι)

² DFS περιστατικά: τοποπεριοχική υποτροπή, απομακρυσμένη μετάσταση, διηθητικός ετερόπλευρος καρκίνος του μαστού, δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια εκτός μαστού, θάνατος από οποιαδήποτε αιτία χωρίς προηγούμενο περιστατικό καρκίνου.

Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από παρακολούθηση διάμεσης διάρκειας 73 μηνών (ανάλυση των κλάδων μονοθεραπείας μόνο)

Η μακροχρόνια ενημέρωση της ανάλυσης των κλάδων μονοθεραπείας (MAA) για αποτελεσματικότητα από τη μονοθεραπεία με {ονομασία προϊόντος} σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ταμοξιφαίνη (διάμεση διάρκεια της επικουρικής θεραπείας 5 χρόνια) παρουσιάζεται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5 Ανάλυση των κλάδων της μονοθεραπείας: Επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) και συνολική επιβίωση (OS) για παρακολούθηση διάμεσης διάρκειας 73 μηνών (πληθυσμός ITT)

	{ονομασία προϊόντος} N=2463	Ταμοξιφαίνη N=2459	Ποσοστό κινδύνου ¹ (95 % CI)	Τιμή-P
Περιστατικά ελεύθερης νόσου επιβίωσης (Πρωταρχικό) ²	509	565	0,88 (0,78, 0,99)	0,03
Χρόνος έως την εμφάνιση απομακρυσμένης μετάστασης (δευτερεύον)	257	298	0,85 (0,72, 1,00)	0,045
Συνολική επιβίωση (δευτερεύον) - θάνατοι	303	343	0,87 (0,75, 1,02)	0,08
Λογοκριμένη ανάλυση της DFS ³	509	543	0,85 (0,75, 0,96)	
Λογοκριμένη ανάλυση της OS ³	303	338	0,82 (0,70, 0,96)	

- ¹ Logrank test, διαστρωματωμένο σύμφωνα με την επιλογή της τυχαιοποίησης και τη χρήση χημειοθεραπείας (ναι /όχι)
- ² DFS περιστατικά: τοποπεριοχική υποτροπή, απομακρυσμένη μετάσταση, διηθητικός ετερόπλευρος καρκίνος του μαστού, δεύτερη πρωτομαθής κακοήθεια (εκτός μαστού), θάνατος από οποιαδήποτε αιτία χωρίς προηγούμενο περιστατικό καρκίνου.
- ³ Οι παρατηρήσεις στον κλάδο της ταμοξιφαίνης λογοκρίθηκαν κατά την ημερομηνία επιλεκτικής αλλαγής σε λετροζόλη

Ανάλυση διαδοχικής θεραπείας (STA)

Η ανάλυση της διαδοχικής θεραπείας (STA) αφορά το δεύτερο πρωταρχικό ερώτημα της BIG-1-98, εάν η διαδοχική χρήση ταμοξιφαίνης και λετροζόλης θα ήταν ανώτερη από τη μονοθεραπεία. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην DFS, OS, SDFS, ή την DDFS από την αλλαγή σχετικά με τη μονοθεραπεία (πίνακας 6).

Πίνακας 6 Ανάλυση διαδοχικών θεραπειών ελεύθερης νόσου επιβίωσης με τη λετροζόλη ως αρχικό ενδοκρινικό παράγοντα (STA switch population)

	N	Αριθμός συμβαμάτων ¹	Ποσοστό κινδύνου ²	(97,5% διάστημα εμπιστοσύνης)	Cox model P-value
[Λετροζόλη→]Ταμοξιφαίνη	1460	160	0,92	(0,72, 1,17)	0,42
Λετροζόλη	1463	178			

- ¹ Ορισμός σύμφωνα με το πρωτόκολλο, περιλαμβάνονται δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες εκτός μαστού, μετά την αλλαγή πέραν των δύο χρόνων
- ² προσαρμοσμένο σύμφωνα με τη χρήση χημειοθεραπείας

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις DFS, OS, SDFS ή την DDFS σε οποιαδήποτε σύγκριση ανάλυσης διαδοχικής θεραπείας ανά ζεύγη (Πίνακας 7).

Πίνακας 7 Ανάλυση διαδοχικών θεραπειών από την τυχαιοποίηση (STA-R) της ελεύθερης νόσου επιβίωσης (ITT STA-R πληθυσμός)

	Λετροζόλη → Ταμοξιφαίνη	Λετροζόλη
Αριθμός ασθενών	1540	1546
Αριθμός ασθενών με περιστατικά DFS (ορισμός σύμφωνα με το πρωτόκολλο)	236	248
Αναλογία κινδύνου ¹ (99% CI)	0,96 (0,76, 1,21)	
	Λετροζόλη→ Ταμοξιφαίνη	Ταμοξιφαίνη ²
Αριθμός ασθενών	1540	1548
Αριθμός ασθενών με περιστατικά DFS (ορισμός σύμφωνα με το πρωτόκολλο)	236	269
Αναλογία κινδύνου ¹ (99% CI)	0.87 (0.69, 1.09)	
¹ προσαρμοσμένο σύμφωνα με τη χρήση χημειοθεραπείας (ναι/όχι)		
² 624 (40%) ασθενείς επιλεκτικά πέρασαν σε λετροζόλη μετά την αποκάλυψη του θεραπευτικού σκέλους της ταμοξιφαίνης το 2005		

Μελέτη D2407

Η Μελέτη D2407 είναι μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μετεγκριτική μελέτη για την ασφάλεια με στόχο τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της επικουρικής θεραπείας με λετροζόλη και ταμοξιφαίνη στην οστική πυκνότητα (bone mineral density (BMD)) και τα προφίλ λιπιδίων του ορού. Συνολικά 262 ασθενείς έλαβαν είτε λετροζόλη για 5 χρόνια, είτε ταμοξιφαίνη για 2 χρόνια και ακολούθως λετροζόλη για 3 χρόνια.

Στους 24 μήνες, υπήρχε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στο κύριο καταληκτικό σημείο: Η οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης έδειξε μια διάμεση μείωση κατά 4,1% στον κλάδο της λετροζόλης σε σύγκριση με διάμεση μείωση 0,3% στον κλάδο της ταμοξιφαίνης.

Καμία ασθενής με φυσιολογική πυκνότητα οστικής μάζας στο αρχικό επίπεδο δεν έγινε οστεοπορωτική κατά τη διάρκεια 2 ετών θεραπείας και μόνο 1 ασθενής με οστεοπενία στην έναρξη της μελέτης (τιμή T-1,9) ανέπτυξε οστεοπόρωση κατά την περίοδο της θεραπείας (αξιολόγηση από κεντρική επισκόπηση).

Τα αποτελέσματα από τη συνολική BMD του ισχίου ήταν παρόμοια με αυτά της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης αλλά λιγότερο έντονα.

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ θεραπειών στο ποσοστό των καταγμάτων -15% στη λετροζόλη και 17% στον κλάδο της ταμοξιφαίνης.

Τα διάμεσα επίπεδα χοληστερόλης στον κλάδο της ταμοξιφαίνης ήταν μειωμένα κατά 16% μετά από 6 μήνες σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και αυτή η μείωση διατηρήθηκε στις επόμενες επισκέψεις ως τους 24 μήνες. Στον κλάδο της λετροζόλης τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης ήταν σχετικά σταθερά με το χρόνο δίνοντας μια στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της ταμοξιφαίνης σε κάθε χρονική στιγμή.

Παρατεταμένη επικουρική θεραπεία (MA-17)

Σε μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (MA-17), η οποία πραγματοποιήθηκε σε περισσότερες από 5.100 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικό σε υποδοχείς ή αγνώστου κατάστασης πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού, οι οποίες είχαν ολοκληρώσει την επικουρική θεραπεία με ταμοξιφαίνη (4,5 έως 6 χρόνια), τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε {ονομασία προϊόντος} είτε εικονικό φάρμακο για 5 χρόνια.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) οριζόμενη ως χρόνος έως το νωρίτερο περιστατικό τοποπεριοχικής υποτροπής, απομακρυσμένης μετάστασης, ή ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού.

Η πρώτη προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση, έγινε σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης περίπου 28 μηνών (25% των ασθενών παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 38 μήνες), έδειξαν ότι το {ονομασία προϊόντος} μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου του μαστού κατά 42% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο) (HR 0,58 95% CI 0,45, 0,76 P=0,00003). Το όφελος υπέρ της λετροζόλης παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την κατάσταση των λεμφαδένων. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση: ({ονομασία προϊόντος} 51 θάνατοι, εικονικό φάρμακο 62, HR 82,5, 95% CI 0,56, 1,19).

Στη συνέχεια μετά την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση η μελέτη συνεχίστηκε ως ανοιχτή και οι ασθενείς του κλάδου του εικονικού φαρμάκου θα μπορούσαν να μεταπηδήσουν σε {ονομασία προϊόντος} για διάστημα έως 5 έτη. Περισσότερο από το 60% των ασθενών από τον κλάδο του εικονικού φαρμάκου που ήταν επιλέξιμες για αλλαγή (ελεύθερες νόσου την ημέρα της αποκάλυψης) επέλεξαν την αλλαγή σε {ονομασία προϊόντος}. Η τελική ανάλυση περιελάμβανε 1.551 γυναίκες που άλλαξαν από εικονικό προϊόν σε {ονομασία προϊόντος} σε διάμεσο χρόνο 31 μήνες (εύρος 12 έως 106 μήνες) μετά την ολοκλήρωση της επικουρικής θεραπείας με ταμοξιφαίνη. Η διάμεση διάρκεια για το {ονομασία προϊόντος} μετά την αλλαγή ήταν 40 μήνες.

Πίνακας 8 Ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση (τροποποιημένος ITT πληθυσμός)

Διάμεση παρακολούθηση 28 μήνες			Διάμεση παρακολούθηση 62 μήνες		
Λετροζόλη N=2582	Εικονικό φάρμακο N=2586	HR (95% CI) ² Τιμή P	Λετροζόλη N=2582	Εικονικό Φάρμακο N=2586	HR (95% CI) ² Τιμή P
Ελεύθερη νόσου επιβίωση³					

Περιστατικά	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45, 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63, 0,89)
ποσοστό 4-ετούς DFS	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Ελεύθερη νόσου επιβίωση³ περιλαμβανομένων θανάτων από οποιαδήποτε αιτία						
Περιστατικά	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77, 1,03),
ποσοστό 5 έτους DFS	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Απομακρυσμένες μεταστάσεις Περιστατικά	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
Συνολική επιβίωση						
Θάνατοι	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
Θάνατοι ⁴	- -	- -	- -	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = ποσοστό κινδύνου CI = διάστημα εμπιστοσύνης

¹ Όταν άρθηκε η τυφλοποίηση το 2003, 1551 ασθενείς από τον κλάδο του εικονικού φαρμάκου (60% από αυτές που ήταν επιλέξιμες για αλλαγή δηλ. ήταν ελεύθερες νόσου) μεταπήδησαν στη λετροζόλη σε ένα διάμεσο χρόνο 31 μήνες μετά την τυχαιοποίηση. Οι αναλύσεις που παρουσιάζονται εδώ αγνοούν την επιλεκτική διασταύρωση.

² Διαστρωματωμένο σύμφωνα με την κατάσταση των υποδοχέων, την κατάσταση των λεμφαδένων και προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία.

³ Ορισμός περιστατικών ελεύθερης νόσου επιβίωσης σύμφωνα με το πρωτόκολλο: τοποπεριοχική υποτροπή, απομακρυσμένη μετάσταση, ή ετερόπλευρος καρκίνος του μαστού.

⁴ Διερευνητική ανάλυση, λογοκριμένοι χρόνοι παρακολούθησης κατά την ημέρα της αλλαγής (εάν συνέβαινε) στον κλάδο του εικονικού φαρμάκου.

⁵ Διάμεση παρακολούθηση 62 μήνες.

⁶ Διάμεσος χρόνος μέχρι την αλλαγή (εάν συνέβαινε) 37 μήνες

Στην υπομελέτη MA-17 για τα οστά στην οποία συγχωρηγήθηκε ασβέστιο και βιταμίνη D προέκυψαν μεγαλύτερες μειώσεις στην οστική πυκνότητα με το {ονομασία προϊόντος} σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε στα 2 έτη και αφορούσε τη συνολική οστική πυκνότητα του ισχίου (διάμεση μείωση για τη λετροζόλη 3,8% έναντι διάμεσης μείωσης για το εικονικό φάρμακο 2.0%).

Στην υπομελέτη MA-17 για τα λιπίδια δε υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της λετροζόλης και του εικονικού φαρμάκου στην ολική χοληστερόλη ή σε κάθε κλάσμα λιπιδίων.

Στην ενημερωμένη υπομελέτη για την ποιότητα ζωής δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των θεραπειών στη βαθμολογία της σύνοψης σωματικών παραμέτρων ή της σύνοψης διανοητικών παραμέτρων ή στη βαθμολογία κάθε τομέα στην κλίμακα SF-36. Στην κλίμακα MENQOL σημαντικά περισσότερες γυναίκες στον κλάδο του {ονομασία προϊόντος} από ότι στον κλάδο του εικονικού φαρμάκου είχαν περισσότερες ενοχλήσεις (γενικά κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας) από αυτά τα συμπτώματα που προκαλούνται από την απώλεια οιστρογόνων- εξάψεις και κολλική ξηρότητα. Το σύμπτωμα που ενοχλούσε τις περισσότερες ασθενείς και στους δύο κλάδους θεραπείας ήταν οι πόνοι στους μύες, με μία στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ του εικονικού φαρμάκου.

Νεοεπικουρική θεραπεία

Μία διπλά τυφλή μελέτη (P024) διεξήχθη σε 337 μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με καρκίνο του

μαστού οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν είτε σε {ονομασία προϊόντος} 2.5 mg για 4 μήνες ή ταμοξιφαίνη για 4 μήνες. Κατά την έναρξη όλες οι ασθενείς είχαν όγκους σταδίου T2-T4c, N0-2, M0, ER και/ή PgR θετικούς και καμία από τις ασθενείς δεν θα ήταν κατάλληλη για χειρουργική επέμβαση διατήρησης μαστού. Με βάση την κλινική αξιολόγηση υπήρχε 55% αντικειμενική ανταπόκριση στον κλάδο του {ονομασία προϊόντος} έναντι 36% στον κλάδο της ταμοξιφαίνης ($P < 0,001$). Το εύρημα αυτό επαληθεύθηκε με συνέπεια από υπερηχογράφημα ({ονομασία προϊόντος} 35% έναντι ταμοξιφαίνης 25%, $P = 0,04$) και μαστογραφία ({ονομασία προϊόντος} 34% έναντι ταμοξιφαίνης 16%, $P < 0,001$). Συνολικά 45% των ασθενών της ομάδας του {ονομασία προϊόντος} έναντι του 35% των ασθενών της ομάδας της ταμοξιφαίνης ($P = 0,02$) υποβλήθηκαν σε θεραπεία διατήρησης μαστού. Κατά τη διάρκεια της τετράμηνης προεγχειρητικής θεραπείας 12% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με {ονομασία προϊόντος} και 17% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ταμοξιφαίνη παρουσίασαν επιδείνωση της νόσου κατά την κλινική αξιολόγηση.

Θεραπεία πρώτης γραμμής:

Διεξήχθη μια διπλή-τυφλή ελεγχόμενη μελέτη στην οποία συγκρίθηκε το {ονομασία προϊόντος} (λετροζόλη) 2,5 mg με ταμοξιφαίνη 20 mg σαν θεραπεία πρώτης γραμμής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένου σταδίου καρκίνο μαστού. Σε 907 γυναίκες, η λετροζόλη ήταν ανώτερη της ταμοξιφαίνης στον χρόνο έως την επιδείνωση (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) και στη συνολική αντικειμενική ανταπόκριση, στον χρόνο αποτυχίας στη θεραπεία και στο κλινικό όφελος.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 9:

Πίνακας 9 Αποτελέσματα για διάμεσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 32 μηνών

Μεταβλητή	Στατιστική	{ονομασία προϊόντος} n=453	Ταμοξιφαίνη n=454
Χρόνος μέχρι την επιδείνωση	Διάμεση τιμή	9,4 μήνες	6,0 μήνες
	(95% CI για διάμεση τιμή)	(8,9, 11,6 μήνες)	(5,4, 6,3 μήνες)
	Σχετικός Κίνδυνος (HR)		0,72
	(95% CI για HR) <i>P</i>		(0,62, 0,83) <0,0001
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI για την αναλογία)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Λόγος πιθανοτήτων (95% CI για λόγο πιθανοτήτων) <i>P</i>		1,78 (1,32, 2,40) 0,0002

Ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη ήταν σημαντικά μεγαλύτερος και η αναλογία ανταπόκρισης ήταν σημαντικά υψηλότερη για τη λετροζόλη, ανεξάρτητα από το εάν είχε δοθεί ή όχι συμπληρωματική θεραπεία με αντιοιστρογόνα. Ο χρόνος μέχρι την επιδείνωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερος για τη λετροζόλη, ανεξάρτητα της επικρατούσας εντόπισης της νόσου. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την επιδείνωση ήταν 12, μήνες για το {ονομασία προϊόντος}, 6,4 μήνες για τη ταμοξιφαίνη σε ασθενείς με νόσο μαλακών ιστών μόνον (μέση τιμή 8,3 μήνες για το {ονομασία προϊόντος}, 4,6 μήνες για τη ταμοξιφαίνη σε ασθενείς με σπλαγγχικές μεταστάσεις.

Ο σχεδιασμός της μελέτης επέτρεψε στους ασθενείς να αλλάξουν σκέλος θεραπείας σε περίπτωση επιδείνωσης της νόσου ή να διακόψουν τη μελέτη. Περίπου το 50% των ασθενών άλλαξαν σκέλος θεραπείας και η διασταύρωση ολοκληρώθηκε ουσιαστικά στους 36 μήνες. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την διασταύρωση ήταν 17 μήνες ({ονομασία προϊόντος} σε ταμοξιφαίνη) και 13 μήνες (ταμοξιφαίνη

σε {ονομασία προϊόντος}).

Η αγωγή με {ονομασία προϊόντος} ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε μεταστατικό καρκίνο μαστού είχε ως αποτέλεσμα μια διάμεση συνολική επιβίωση 34 μηνών σε σύγκριση με 30 μήνες για ταμοξιφαίνη (logrank test $P=0,53$, μη σημαντικό). Καλύτερη επιβίωση σχετίστηκε με το Femara μέχρι τουλάχιστον τους 24 μήνες. Η απουσία πλεονεκτήματος για το {ονομασία προϊόντος} στη συνολική επιβίωση θα μπορούσε να εξηγηθεί από το διασταυρούμενο σχεδιασμό της μελέτης.

Θεραπεία δεύτερης γραμμής

Διεξήχθησαν δύο καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες όπου έγινε σύγκριση 2 δόσεων λετροζόλης (0,5 mg και 2,5 mg) με την οξική μεγεστρόλη και με την αμινογλουτεθιμίδη αντίστοιχα, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού προχωρημένου σταδίου που είχαν υποβληθεί προγενέστερα σε θεραπεία με αντι-οιστρογόνα.

Ο χρόνος έως την επιδείνωση δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός μεταξύ της λετροζόλης 2,5 mg και οξικής μεγεστρόλης ($P=0,07$). Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν σε όφελος της λετροζόλης 2,5 mg, συγκρινόμενες με την οξική μεγεστρόλη, στο συνολικό ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του όγκου (24% έναντι 16%, $P=0,04$) και στο χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας ($P=0,04$). Η συνολική επιβίωση δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των 2 κλάδων ($P=0,2$).

Στη δεύτερη μελέτη, το ποσοστό ανταπόκρισης δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό μεταξύ της λετροζόλης 2,5 mg και της αμινογλουτεθιμίδης ($P=0,06$). Η λετροζόλη 2,5 mg ήταν στατιστικά ανώτερη έναντι της αμινογλουτεθιμίδης για το χρόνο έως την επιδείνωση ($P=0,008$), το χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας ($P=0,003$) και την συνολική επιβίωση ($P=0,002$).

Καρκίνος του μαστού στους άνδρες

Η χρήση του {ονομασία προϊόντος} σε άνδρες με καρκίνο του μαστού δεν έχει μελετηθεί.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η λετροζόλη απορροφάται γρήγορα και πλήρως από το γαστρεντερικό σωλήνα (μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα: 99,9%). Η τροφή μειώνει ελαφρά το ρυθμό της απορρόφησης (διάμεση t_{max} 1 ώρα χωρίς τροφή, έναντι 2 ωρών με τροφή και μέση C_{max} $129 \pm 20,3$ nmol/litre χωρίς τροφή έναντι $98,7 \pm 18,6$ nmol/litre με τροφή), αλλά το μέγεθος της απορρόφησης (AUC) δεν μεταβάλλεται. Η μικρή επίδραση στο ρυθμό της απορρόφησης δεν θεωρείται ότι έχει κλινική σημασία και κατά συνέπεια η λήψη της λετροζόλης μπορεί να γίνεται χωρίς οι ώρες των γευμάτων να λαμβάνονται υπόψη.

Κατανομή

Η δέσμευση της λετροζόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 60%, κυρίως με τη λευκωματίνη (55%). Η συγκέντρωση της λετροζόλης στα ερυθροκύτταρα είναι περίπου το 80% αυτής στο πλάσμα. Μετά από χορήγηση 2,5 mg ^{14}C -σημασμένης λετροζόλης, περίπου το 82% της ραδιενέργειας στο πλάσμα ήταν αναλλοίωτη ένωση. Η συστηματική έκθεση στους μεταβολίτες είναι κατά συνέπεια χαμηλή. Η λετροζόλη κατανέμεται γρήγορα και εκτεταμένα στους ιστούς. Ο εμφανής όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Βιομετασχηματισμός

Η μεταβολική κάθαρση σε έναν φαρμακολογικά αδρανή μεταβολίτη καρβινόλης είναι η κύρια οδός αποβολής της λετροζόλης ($CL_m = 2,1$ l/h), αλλά είναι σχετικά αργή όταν συγκριθεί με την ηπατική ροή του αίματος (περίπου 90 l/h). Τα ισόένζυμα 3A4 και 2A6 του κυτοχρώματος P450 βρέθηκαν ότι είναι ικανά να μετατρέψουν τη λετροζόλη σε αυτόν το μεταβολίτη. Σχηματισμός ελασσόνων, μη καθορισμένων μεταβολιτών και απευθείας απέκκριση από τα νεφρά και τα κόπρανα παίζουν μόνον ελάσσονα ρόλο στη γενική αποβολή της λετροζόλης. Μέσα σε 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση 2,5 mg ^{14}C -σημασμένης λετροζόλης σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές εθελόντριες, $88,2 \pm 7,6\%$ της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και $3,8 \pm 0,9\%$ στα κόπρανα. Τουλάχιστον το 75% της ραδιενέργειας που ανακτήθηκε στα ούρα μέχρι 216 ώρες ($84,7 \pm 7,8\%$ της δόσης) αποδόθηκε στο γλυκουρονίδιο του μεταβολίτη της καρβινόλης, περίπου 9% σε δύο μη καθορισμένους μεταβολίτες

και 6% στην αναλλοίωτη λετροζόλη.

Η εμφανής τελική ημιπερίοδος αποβολής στο πλάσμα είναι περίπου 2 ημέρες. Μετά από ημερήσια χορήγηση 2,5 mg, επίπεδα σταθερής κατάστασης επιτυγχάνονται μέσα σε 2 έως 6 εβδομάδες. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 7 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις, που μετρώνται μετά από εφάπαξ δόση 2,5 mg, ενώ είναι 1,5 έως 2 φορές υψηλότερες από τις τιμές σταθερής κατάστασης, που προβλέπονται από τις συγκεντρώσεις που μετρήθηκαν μετά από μία εφάπαξ δόση, δείχνοντας μία ελάχιστη μη γραμμική σχέση στη φαρμακοκινητική της λετροζόλης επί ημερήσιας χορήγησης 2,5 mg. Δεδομένου ότι τα επίπεδα σταθερής κατάστασης διατηρούνται με το πέρασμα του χρόνου, μπορεί να συναχθεί ότι δεν παρουσιάζεται συνεχής συσσώρευση της λετροζόλης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η ηλικία δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της λετροζόλης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη που περιλάμβανε 19 εθελόντριες με ποικίλου βαθμού νεφρική λειτουργία (24ωρη κάθαρση κρεατινίνης 9 – 116 ml/min) δεν βρέθηκε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της λετροζόλης μετά από εφάπαξ δόση 2,5 mg.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία παρόμοια μελέτη, που περιλάμβανε άτομα ποικίλου βαθμού ηπατικής λειτουργίας, οι μέσες τιμές AUC των εθελοντριών με μέτρια ηπατική έκπτωση (Child-Pugh B) ήταν 37% υψηλότερες από ότι σε φυσιολογικά άτομα, αλλά ακόμη εντός του φάσματος που βλέπουμε σε άτομα χωρίς ελάττωση της λειτουργίας. Σε μια μελέτη που συνέκρινε τη φαρμακοκινητική της λετροζόλης, μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση, σε οκτώ άρρενες με κίρρωση του ήπατος και σοβαρή ηπατική βλάβη (Child-Pugh C) με αυτή υγιών εθελοντών (N=8), η AUC και ο $t_{1/2}$ αυξήθηκαν κατά 95 και 187% αντίστοιχα. Γι' αυτό τον λόγο, το Femara πρέπει να χορηγείται με προσοχή και μετά από προσεκτική μελέτη της σχέσης κίνδυνος/όφελος σε αυτές τις ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μία ποικιλία προκλινικών μελετών ασφάλειας, που έγιναν σε καθορισμένα είδη ζώων, δεν υπήρξε μαρτυρία συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας οργάνων στόχων.

Η λετροζόλη έδειξε χαμηλό βαθμό οξείας τοξικότητας σε τρωκτικά, που εκτέθηκαν σε δόσεις μέχρι 2000 mg/kg. Σε σκύλους, η λετροζόλη προκάλεσε σημεία μέτριας τοξικότητας στα 100 mg/kg.

Σε μελέτες τοξικότητας επανειλημμένης δόσης σε αρουραίους και σκύλους μέχρι 12 μηνών, τα κύρια ευρήματα, που παρατηρήθηκαν, μπορούν να αποδοθούν στη φαρμακολογική δράση της ένωσης. Το χωρίς ανεπιθύμητη δράση επίπεδο ήταν 0,3 mg/kg και στα δύο είδη.

In vitro όσο και *in vivo* έρευνες της μεταλλαξιογόνου δυνατότητας της λετροζόλης δεν αποκάλυψαν ενδείξεις οποιασδήποτε γονιδιοτοξικότητας.

Σε μία μελέτη καρκινογένεσης 104 εβδομάδων σε αρουραίους δεν σημειώθηκαν σχετιζόμενοι με τη θεραπεία όγκοι σε άρρενες αρουραίους. Σε θηλυκούς αρουραίους, βρέθηκε μία μειωμένη συχνότητα καλοηθών και κακοηθών μαστικών όγκων σε όλες τις δόσεις της λετροζόλης.

Η λετροζόλη ήταν εμβρυοτοξική σε εγκύους αρουραίους και κουνέλια μετά από χορήγηση σε κλινικά σχετικές δόσεις. Σε αρουραίους που είχαν ζώντα έμβρυα υπήρξε αυξημένη επίπτωση εμβρυϊκών δυσμορφιών που περιλάμβαναν θολωτή κεφαλή και σύντηξη αυχένα/σώματος σπονδύλων. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση των εμβρυϊκών δυσμορφιών σε κουνέλια. Δεν είναι γνωστό αν αυτό οφείλεται σε μία έμμεση συνέπεια των φαρμακολογικών ιδιοτήτων (αναστολή της βιοσύνθεσης των οιστρογόνων) ή σε μία άμεση φαρμακευτική επίδραση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Οι προκλινικές παρατηρήσεις περιορίστηκαν σε εκείνες που είχαν σχέση με την αναγνωρισμένη φαρμακολογική δράση, όπου εστιάζεται αποκλειστικά το ενδιαφέρον, ως προς την ασφάλεια όσον αφορά την ανθρώπινη χρήση και που εξάγεται από μελέτες σε ζώα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.2 Ασυμβατότητες

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.3 Διάρκεια ζωής

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

**{(Επινοηθείσα) ονομασία} και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλέπε Παράρτημα Ι)
περιεκτικότητα φαρμακοτεχνική μορφή
[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]**

Λετροζόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

- 1 Τι είναι το {(Επινοηθείσα) ονομασία} και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το {(Επινοηθείσα) ονομασία}
- 3 Πώς να πάρετε το {(Επινοηθείσα) ονομασία}
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το {(Επινοηθείσα) ονομασία}
- 6 Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το {(Επινοηθείσα) ονομασία} και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το {(Επινοηθείσα) ονομασία} και πως ενεργεί

Το {(Επινοηθείσα) ονομασία} περιέχει μια δραστική ουσία που λέγεται λετροζόλη. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της αρωματάσης. Είναι μια ορμονική (ή «ενδοκρινική») θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Η ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού συχνά υποκινείται από τα οιστρογόνα τα οποία είναι οι ορμόνες φύλλου του θήλεος. Το {(Επινοηθείσα) ονομασία} μειώνει την ποσότητα των οιστρογόνων εμποδίζοντας τη δράση ενός ενζύμου (της «αρωματάσης») που εμπλέκεται στην παραγωγή των οιστρογόνων και για το λόγο αυτό μπορεί να εμποδίσει την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού ο οποίος χρειάζεται τα οιστρογόνα για την ανάπτυξη του. Συνεπώς τα κύτταρα του όγκου σταματούν να αναπτύσσονται και/ή να διασπείρονται σε άλλα σημεία του σώματος.

Ποια είναι η χρήση του {(Επινοηθείσα) ονομασία}

Το {(Επινοηθείσα) ονομασία} χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που έχουν περάσει την εμμηνόπαυση (δηλαδή έχουν παύση της περιόδου).

Χρησιμοποιείται για να εμποδίσει τον καρκίνο του μαστού να εμφανισθεί ξανά. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν αρχική θεραπεία πριν από τη χειρουργική επέμβαση σε περίπτωση που η άμεση χειρουργική επέμβαση δεν είναι κατάλληλη ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αρχική θεραπεία μετά από χειρουργείο στο μαστό ή μετά από τα πέντε χρόνια θεραπείας με ταμοξιφαίνη. Το {(Επινοηθείσα) ονομασία} επίσης χρησιμοποιείται για την πρόληψη της διασποράς του καρκίνου του μαστού σε άλλα μέρη του σώματος σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο μαστού.

Εάν έχετε ερωτήσεις για το πώς δρα το {(Επινοηθείσα) ονομασία} ή γιατί αυτό το φάρμακο συνταγογραφήθηκε για σας ρωτήστε το γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το {(Επινοηθείσα) ονομασία}

Ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες αυτού του ένθετου φύλλου οδηγιών.

Μην πάρετε το {(Επινοηθείσα) ονομασία}

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λετροζόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- σε περίπτωση που έχετε περίοδο δηλαδή δεν είστε ήδη σε φάση εμμηνόπαυσης,
- σε περίπτωση που είστε έγκυος
- σε περίπτωση που θηλάζετε

Εάν κάποια από τα παραπάνω ισχύουν **μην πάρετε αυτό το φάρμακο και συμβουλευτείτε το γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το {(Επινοηθείσα) ονομασία}

- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή νεφρική νόσο
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή ηπατική νόσο
- σε περίπτωση που έχετε ιστορικό οστεοπόρωσης ή οστικών καταγμάτων (βλέπε επίσης «Παρακολούθηση της θεραπείας σας {(Επινοηθείσα) ονομασία}» στην παράγραφο 3).

Εάν οποιαδήποτε από τα παραπάνω ισχύουν για εσάς **ενημερώστε το γιατρό σας.** Ο γιατρός σας θα το λάβει υπόψη του κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το {(Επινοηθείσα) ονομασία}.

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας κάτω των 18 ετών)

Τα παιδιά και οι έφηβοι δεν πρέπει να χρησιμοποιούν αυτό το φάρμακο.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας άνω των 65 ετών)

Ατομα ηλικίας 65 ετών και άνω μπορεί να χρησιμοποιούν αυτό το φάρμακο στην ίδια δοσολογία όπως και οι άλλοι ενήλικες.

Άλλα φάρμακα και {(Επινοηθείσα) ονομασία}

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, περιλαμβανομένων και των φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

- Θα πρέπει να παίρνετε το {(Επινοηθείσα) ονομασία} μόνο όταν έχετε περάσει από τη διαδικασία της εμμηνόπαυσης. Εντούτοις ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τη χρήση μιας αποτελεσματικής μεθόδου αντισύλληψης καθώς μπορεί να έχετε ακόμα τη δυνατότητα να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το {(Επινοηθείσα) ονομασία}.
- Δεν θα πρέπει να πάρετε {(Επινοηθείσα) ονομασία} εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε γιατί αυτό μπορεί να βλάψει το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Εάν νιώθετε ζάλη, κόπωση, υπνηλία ή γενικά δεν νιώθετε καλά, μην οδηγείτε ή μη χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές μέχρι να νιώσετε ξανά καλά.

Το {(Επινοηθείσα) ονομασία} περιέχει λακτόζη

Το {(Επινοηθείσα) ονομασία} περιέχει λακτόζη (σάκχαρο του γάλακτος). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το {(Επινοηθείσα) ονομασία}

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του

φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνήθης δόση είναι ένα δισκίο {(Επινοηθείσα) ονομασία} να λαμβάνεται μια φορά ημερησίως. Εάν παίρνετε το {(Επινοηθείσα) ονομασία} την ίδια ώρα κάθε μέρα θα σας βοηθήσει να θυμάστε πότε να παίρνετε το δισκίο σας.

Το δισκίο μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή και θα πρέπει να το καταπίνετε ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό ή άλλο υγρό.

Για πόσο χρονικό διάστημα να παίρνετε το {(Επινοηθείσα) ονομασία}

Να συνεχίσετε να παίρνετε το {(Επινοηθείσα) ονομασία} καθημερινά για όσο χρονικό διάστημα σας πει ο γιατρός σας. Μπορεί να χρειασθεί να το λαμβάνετε για μήνες ή ακόμα και χρόνια. Εάν έχετε ερωτήσεις για το πόσο χρονικό διάστημα θα χρειασθεί να παίρνετε το {(Επινοηθείσα) ονομασία}, ρωτήστε το γιατρό σας.

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με {(Επινοηθείσα) ονομασία}

Θα πρέπει να λάβετε αυτό το φάρμακο μόνο κάτω από αυστηρή ιατρική παρακολούθηση. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά την κατάσταση σας για να ελέγξει εάν η θεραπεία έχει το σωστό αποτέλεσμα.

Το {(Επινοηθείσα) ονομασία} μπορεί να προκαλέσει λέπτυνση ή φθορά των οστών σας (οστεοπόρωση) λόγω της μείωσης των οιστρογόνων στο σώμα σας. Αυτό σημαίνει ότι ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μετρήσει την οστική πυκνότητα (έλεγχος της οστεοπόρωσης) πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την αγωγή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση {(Επινοηθείσα) ονομασία} από την κανονική

Εάν πήρατε παρά πολύ {(Επινοηθείσα) ονομασία} ή κάποιος άλλος κατά λάθος πήρε το φάρμακό σας επικοινωνήστε αμέσως με ένα γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο και ζητείστε ιατρική συμβουλή. Δείτε τους τη συσκευασία των δισκίων. Μπορεί να είναι απαραίτητη ιατρική αγωγή.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το {(Επινοηθείσα) ονομασία}

- Εάν είναι χρονικά κοντά η ώρα για την επόμενη σας δόση (π.χ. σε 2 ή 3 ώρες), παραλείψτε τη δόση που χάσατε και πάρτε την επόμενη σας δόση κανονικά.
- Εάν δεν ισχύει το παραπάνω πάρτε την δόση μόλις το θυμηθείτε και πάρτε το επόμενο δισκίο κανονικά.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το {(Επινοηθείσα) ονομασία}

Μη σταματήσετε να παίρνετε {(Επινοηθείσα) ονομασία} εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας. Βλ. επίσης την παράγραφο παραπάνω «Για πόσο χρονικό διάστημα να παίρνετε το {(Επινοηθείσα) ονομασία}».

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και γενικά εξαφανίζονται μετά από λίγες ημέρες ως λίγες εβδομάδες θεραπείας.

Κάποιες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες όπως εξάψεις, τριχόπτωση ή κολπική αιμορραγία μπορεί να οφείλονται στην απώλεια οιστρογόνων από το σώμα σας.

Μη θορυβηθείτε από τη λίστα των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών. Μπορεί να μη παρουσιασθεί σε σας καμία από αυτές.

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές

Σπάνιες ή όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (δηλαδή μπορεί να επηρεάζουν από 1 έως 100 σε κάθε 10.000 ασθενείς)

- Αδυναμία, παράλυση ή απώλεια αίσθησης σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος (ιδιαίτερα χέρι ή πόδι), έλλειψη συντονισμού, ναυτία ή δυσκολία στην ομιλία ή αναπνοή (σημεία εγκεφαλικής διαταραχής π.χ. εγκεφαλικό επεισόδιο)
- Αιφνίδιος πιεστικός πόνος στο στήθος (σημεία καρδιακής διαταραχής)
- Δυσκολία στην αναπνοή, πόνος στο στήθος, λιποθυμία, γρήγορος καρδιακός ρυθμός γαλαζωπός χρωματισμός του δέρματος ή αιφνίδιος πόνος στο χέρι, το σκέλος ή το πόδι (σημεία που δεικνύουν ότι μπορεί να έχει σχηματισθεί θρόμβος).
- Οίδημα και κοκκινίλα κατά μήκος μιας φλέβας η περιοχή της οποίας είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη και πιθανόν πονάει κατά την επαφή
- Υψηλός πυρετός, ρίγη ή στοματικά έλκη λόγω λοιμώξεων (έλλειψη λευκών κυττάρων)
- Σοβαρή και επίμονη θόλωση της όρασης

Αν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας

Πρέπει επίσης να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας αν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με {(Επινοηθείσα) ονομασία}

- Οίδημα, κυρίως στο πρόσωπο και το λαιμό (σημεία αλλεργικής αντίδρασης)
- Κίτρινο δέρμα και μάτια, ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα (σημεία ηπατίτιδας)
- Εξάνθημα, ερυθρό δέρμα, φουσκάλες στα χείλια, τα μάτια ή το στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, πυρετός (σημεία δερματικής διαταραχής)

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ συχνές. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 10 σε κάθε 100 ασθενείς

- Εξάψεις
- Αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης (υπερχοληστερολαιμία)
- Κόπωση
- Αυξημένη εφίδρωση
- Πόνος στα οστά και αρθρώσεις (αρθραλγία)

Εάν κάποια από τα παραπάνω σας επηρεάσει σε σοβαρό βαθμό, ενημερώστε το γιατρό σας

Κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν από 1 έως 10 σε κάθε 100 ασθενείς

- Εξάνθημα
- Πονοκέφαλος
- Ζάλη
- Κακουχία (γενικό αίσθημα αδιαθεσίας)
- Γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, έμετος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, διάρροια
- Αύξηση ή απώλεια της όρεξης
- Πόνος στους μυς
- Λέπτυνση ή απώλεια των οστών σας (οστεοπόρωση), που οδηγεί σε οστικά κατάγματα σε μερικές περιπτώσεις (βλ. επίσης παρ. 3 «Παρακολούθηση της θεραπείας με Femara»)
- Οίδημα των ώμων, χεριών, ποδιών, αγκώνων (οίδημα)
- Κατάθλιψη
- Αύξηση βάρους
- Τριχόπτωση
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Κοιλιακός πόνος
- Ξηροδερμία
- Κολπική αιμορραγία

Εάν κάποια από τα παραπάνω σας επηρεάζει σε σοβαρό ρυθμό, ενημερώστε το γιατρό σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι όχι συχνές. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν από 1 έως 10 σε κάθε 1.000 ασθενείς

- Νευρικές διαταραχές όπως ανησυχία, νευρικότητα, ευερεθιστότητα, νύστα, προβλήματα

- μνήμης, υπνηλία, αϋπνία
 - Βλάβη της αίσθησης του αισθήματος, ειδικά της αφής
 - Διαταραχές των οφθαλμών όπως θολή όραση, ερεθισμός των ματιών
 - Αίσθημα παλμών, έντονος καρδιακός ρυθμός,
 - Διαταραχές του δέρματος όπως φαγούρα (κνίδωση)
 - Κολπικές εκκρίσεις ή ξηρότητα
 - Ακαμψία στις αρθρώσεις (αρθρίτις)
 - Πόνος στο στήθος
 - Πυρετός
 - Δίψα, διαταραχές γεύσης, ξηρό στόμα
 - Ξηρότητα των βλεννογόνων
 - Μείωση του βάρους
 - Λοίμωξη του ουροποιητικού, άφθονη διούρηση
 - Βήχας
 - Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων
- Εάν κάποια από τα παραπάνω σας επηρεάσει σοβαρά, ενημερώστε το γιατρό σας.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

5. Πώς φυλάσσεται το {(Επινοηθείσα) ονομασία}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το {(Επινοηθείσα) ονομασία}

- Η δραστική ουσία είναι η λετροζόλη, Κάθε επικαλυμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,5 mg λετροζόλης
- Τα άλλα συστατικά είναι [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Εμφάνιση του {(Επινοηθείσα) ονομασία} και περιεχόμενο της συσκευασίας

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]