

Anness III

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikkettar u fuljett ta' tagħrif

Nota: Dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tiketta u l-fuljett ta' tagħrif huma l-verżjoni valida fil-ħin tad-Deċiżjoni tal-Kummissjoni.

Wara d-Deċiżjoni tal-Kummissjoni l-Awtoritajiet Kompetenti tal-Istati Membri, bi ftehim mal-Istat Membru ta' Riferenza, se jaġġornaw l-informazzjoni dwar il-prodott kif meħtieġ. Għalhekk, dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-tiketta u l-fuljett ta' tagħrif mhux neċessarjament jirrappreżentaw il-kitba li hemm bħalissa.

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

{Isem (Ivvintat)} u ismijiet assoċjati (Ara Anness I) qawwa għamla farmaċewtika
[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

- Trattament adjuvanti ta' nisa wara l-menopawża b'kanċer tas-sider bikri bir-riċettur tal-ormon pożittiv.
- Trattament adjuvanti estiż ta' nisa wara l-menopawża b'kanċer tas-sider bikri bir-riċettur tal-ormon pożittiv li diġà ngħataw terapija adjuvanti standard b'tamoxifen għal 5 snin.
- L-ewwel trattament ippreferut ta' nisa wara l-menopawża b'kanċer tas-sider bikri bir-riċettur tal-ormon pożittiv.
- Kanċer tas-sider avanzat wara rikaduta jew progressjoni tal-marda, f'nisa fi stat endokrinali kkaġunat b'mod naturali jew artifiċjali, li diġà ngħataw trattament permezz ta' antioestroġeni.
- Trattament adjuvanti ġdid ta' nisa wara l-menopawża b'kanċer tas-sider bikri HER-2, bir-riċettur tal-ormon pożittiv fejn il-kimoterapija mhijiex adattata u mhix indikata operazzjoni immedjata.

Ma dehrith effikaċja f'pazjenti li għandhom kanċer tas-sider bir-riċettur tal-ormon pożittiv.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Pazjenti adulti u anzjani

Id-doża rrakkomandata ta' {Isem (Ivvintat)} hi 2.5 mg darba kuljum. M'hemmx il-htieġa li tkun aġġustata d-doża għal pazjenti anzjani.

F'pazjenti li għandhom kanċer tas-sider avanzat jew metastatiku, it-trattament b' {Isem (Ivvintat)} għandu jitkompla sakemm jidher ċar li t-tumur qed jinfirex.

F'sitwazzjoni adjuvanti u adjuvanti estiża, it-trattament b' {Isem (Ivvintat)} għandha titkompla għal 5 snin jew sakemm jerġa' jfegġ it-tumur, skont x'jiġri l-ewwel.

F'sitwazzjoni adjuvanti wiehded jista' jikkunsidra wkoll skema ta' trattament sekwenzjali (letrozole għal sentejn segwit b'tamoxifen għal 3 snin) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

F'sitwazzjoni adjuvanti ġdida, it-trattament b' {Isem (Ivvintat)} jista' jitkompla għal bejn 4 u 8 xhur sabiex ikun stabbilit tnaqqis tajjeb tat-tumur. Jekk ma jkunx hemm rispons xieraq, it-trattament b' {Isem (Ivvintat)} għandu jieqaf u tkun skedata operazzjoni u/jew ikunu diskussi mal-pazjent għażliet oħrajn ta' trattament.

Popolazzjoni pedjatrika

{Isem (Ivvintat)} mhuwiex irrakkomandat biex jintuża fit-tfal u l-adoloxxenti. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' {Isem (Ivvintat)} fit-tfal u l-adoloxxenti sa 17-il sena ma ġewx determinati s'issa. Teżisti informazzjoni limitata u l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tinghata.

Indeboliment tal-kliwi

Mhux mehtieġ aġġustament tad-doża b' {Isem (Ivvintat)} għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi bit-tneħħija tal-kreatinina ta' ≥ 10 ml/min. M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar każijiet ta' indeboliment tal-kliwi meta t-tneħħija tal-kreatinina hi anqas minn 10 ml/min (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhux mehtieġ aġġustament tad-doża b' {Isem (Ivvintat)} għal pazjenti b'indeboliment epatiku bejn hafif u moderat (Child-Pugh A jew B). M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar pazjenti b'indeboliment epatiku gravi. Pazjenti b'indeboliment epatiku gravi (Child-Pugh C) jehtieġu superviżjoni mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jinghata

{Isem (Ivvintat)} għandu jittiehed mill-halq u jista' jittiehed mal-ikel jew waħdu.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Stat endokrinali qabel il-menopawża
- Tqala (ara sezzjoni 4.6).
- Treddigh (ara sezzjoni 4.6)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Stat ta' menopawża

F'pazjenti fejn l-istat tagħhom ta' qabel il-menopawża mhuwiex ċar, għandhom jitkejlu l-ormon lutejnizzanti (LH), l-ormon li jstimula l-follikulu (FSH) u/jew il-livelli tal-oestradijoli qabel it-tnedija tat-trattament b' {Isem (Ivvintat)}. Għandhom jinghataw {Isem (Ivvintat)} dawk in-nisa biss li jinsabu fi stat endokrinali qabel il-menopawża.

Indeboliment tal-kliwi

{Isem (Ivvintat)} ma ġiex investigat f'numru biżżejjed ta' pazjenti li għandhom it-tneħħija tal-kreatinina anqas minn 10 ml/min. Ir-riskju/benefiċċju potenzjali għal dawn il-pazjenti għandu jitqies b'għaqal qabel ma jinghata {Isem (Ivvintat)}.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied gravi (Child-Pugh C), l-espożizzjoni sistemika u l-half-life terminali kważi rduppjaw meta mqabblin ma' dawk ta' voluntiera b'saħħithom. Pazjenti bħal dawn għandhom, għaldaqstant, jinżammu taħt superviżjoni mill-qrib (ara sezzjoni 5.2).

Effetti fuq l-għadam

{Isem (Ivvintat)} hu aġent qawwi li jbaxxi l-oestrogeni. Nisa li għandhom storja ta' osteoporozzi u/jew ta' ksur, jew li jinsabu f'riskju għoli ta' osteoporozzi, għandha ssirilhom evalwazzjoni b'mod formali tad-densità tal-minerali fl-għadam qabel ma jinbeda trattament adjuvanti u adjuvanti estiz u jsirilhom monitoraġġ matul it-trattament b'letrozole u waqtu. Għandhom jinbdew trattament jew profilassi għall-osteoporozzi kif jixraq u jsir monitoraġġ sew. F'sitwazzjoni adjuvanti wiehed jista' jikkunsidra wkoll skema ta' trattament sekwenzjali (letrozole għal sentejn segwit b'tamoxifen għal 3 snin) skont il-profil ta' sigurtà tal-pazjent (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.1).

Twissijiet oħrajn

Għandu jkun evitat l-għoti flimkien ta' {Isem (Ivvintat)} ma' tamoxifen, antioestrogeni oħrajn jew

oestrogeni li fihom it-terapija minhabba li dawn is-sustanzi jistgħu jnaqqsu l-azzjoni farmakoloġika ta' letrozole (ara sezzjoni 4.5).

Minhabba li l-pilloli fihom il-lactose, {Isem (Ivvintat)} mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-glactose, nuqqas ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Parti mill-metabolizmu ta' letrozole jgħaddi permezz ta' CYP2A6 u CYP3A4. Cimetidine, inibitur dgħajjef u mhux speċifiku tal-enzimi ta' CYP450, ma affettwax il-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' letrozole. L-effett tal-inibituri qawwija ta' CYP450 mhuwiex magħruf.

Sal-lum m'hemmx esperjenza klinika dwar l-użu ta' {Isem (Ivvintat)} flimkien ma' oestrogeni jew aġenti oħrajn għal kontra l-kanċer, hlief għal tamoxifen. Tamoxifen, antioestrogeni oħrajn jew oestrogeni li jinkludu terapija jistgħu jnaqqsu l-azzjoni farmakoloġika ta' letrozole. Barra minn hekk, intwera li l-ġoti flimkien ta' tamoxifen ma' letrozole inaqqas bil-bosta l-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' letrozole. L-ġoti flimkien ta' letrozole ma' tamoxifen, antioestrogeni oħrajn jew oestrogen għandu jkun evitat.

In vitro, letrozole jinibixxi l-izoenzimi 2A6, u b'mod moderat, 2C19 taċ-ċitokromu P450, imma r-relevanza klinika mhijiex magħrufa. Wiehed għalhekk għandu joqghod attent meta jagħti letrozole flimkien ma' prodotti mediċinali li l-eliminazzjoni tagħhom tiddependi primarjament fuq dawn l-izoenzimi u li l-indiċi terapewtiku tagħhom hu dejjaq (eż. phenytoin, clopidogrel).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa fi stat ta' menopawża jew f'età li jista' jkollhom it-tfal

{Isem (Ivvintat)} għandu jintuża biss ma' nisa li qabżu b'mod ċar u stabbilit il-menopawża (ara sezzjoni 4.4). Minhabba li hemm rapporti ta' nisa li waqt it-trattament b' {Isem (Ivvintat)} kisbu mill-ġdid il-funzjoni tal-ovarji minkejja li mat-tneġġija tat-terapija kienu qabżu b'mod ċar il-menopawża, it-tabib għandu bżonn jiddiskuti kif jixraq metodi ta' kontraċezzjoni meta meħtieġ.

Tqala

Skont esperjenza mill-użu fil-bniedem li matulha kien hemm każijiet waħdiena ta' diffetti fit-twelid (fużjoni labjali, ġenitali ambigwi), {Isem (Ivvintat)} jista' jikkawża difetti serji tat-twelid meta tingħata waqt it-tqala. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

{Isem (Ivvintat)} m'għandux jingħata waqt it-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

Treddigh

Mhux magħruf jekk dexrazoxane u l-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija tat-twelid mhux eskluż.

{Isem (Ivvintat)} hu kontraindikata waqt treddigh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

L-azzjoni farmakoloġika ta' letrozole hi biex titnaqqas il-produzzjoni tal-oestrogeni permezz tal-inibizzjoni tal-aromatasi. F'nisa li għadhom m'għaddewx mill-menopawża, l-inibizzjoni tas-sinteti tal-oestrogeni twassal għal żidiet fil-livelli tal-gonadotropin (LH, FSH). Żieda fil-livelli tal-FSH fihom infushom jistimultaw it-ktabbir tal-follikulu, u jista' jwassal għall-ovulazzjoni.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

{Isem (Ivvintat)} għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Minhabba li kien hemm każijiet ta' għeja u sturdament meta ntuża {Isem (Ivvintat)} u n-nghas ma kienx irrappurtat bħala

komuni, wiehed ghandu joqghod attent meta jsuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi ghal {Isem (Ivvintat)} tissejjes primarjament fuq it-tagħrif miksub waqt provi kliniċi.

Sa madwar terz tal-pazjenti ttrattati b' {Isem (Ivvintat)} f' sitwazzjoni metastatika u madwar 80% tal-pazjenti f' sitwazzjoni adjuvanti kif ukoll f' sitwazzjoni adjuvanti estiza garrbu reazzjonijiet avversi. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi sehhew matul l-ewwel ftit ġimgħat mit-trattament.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati bi frekwenza waqt studji kliniċi kienu fwawar, iperkolesterolemija, artralġja, gheja, žieda fl-gharaq u dardir.

Aktar reazzjonijiet avversi importanti li jistgħu jsehhu b' {Isem (Ivvintat)} huma: episodji skelettriċi bħalma huma l-osteoporozzi u/jew ksur ta' għadam u episodji kardjovaskulari (inklużi episodji ċerebrovaskulari u tromboembolici). Il-kategorija tal-frekwenza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi qed tidher f'Tabella 1.

Lista ttabulata tal-effetti mhux mixtieqa

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi ghal {Isem (Ivvintat)} tissejjes primarjament fuq it-tagħrif miksub waqt provi kliniċi.

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina li ġejjin, imnizzla f'Tabella 1, kienu rrapportati waqt studji kliniċi minn esperjenza miksuba wara t-tqeghid ta' {Isem (Ivvintat)} fis-suq:

Tabella 1

L-effetti mhux mixtieqa jinsabu mqieghda f' ordni skont is-sottotitli bil-frekwenza, bl-aktar frekwenti jitnizzlu l-ewwel, u qed tintuża l-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna $\geq 10\%$, komuni $\geq 1\%$ sa $< 10\%$, mhux komuni $\geq 0.1\%$ sa $< 1\%$, rari $\geq 0.01\%$ sa $< 0.1\%$, rari ħafna $< 0.01\%$, mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Mhux komuni: Infezzjoni tal-apparat urinarju

Neoplażmi beninni, malinni u daww mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)

Mhux komuni: Uġiġ mit-tumur¹

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux komuni: Lewkopenija

Disturbi fis-sistema immuni

Mhux magħruf: Reazzjoni anafilattika

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni

Komuni ħafna: Iperkolesterolemija

Komuni: Anoressija, žieda fl-aptit

Disturbi psikjatriċi

Komuni: Dipressjoni

Mhux komuni: Anzjetà (inkluż nervożità), irritabbiltà

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: Uġiġ ta' ras, sturdament

Mhux komuni: Nġhas, nuqqas ta' rġad, diffikultà ta' memorja, disastesija (inkluż parestesija, ipoestesija), disturb fit-teġhim, inċident ċerebrovaskulari

Disturbi fl-ġhajnejn

Mhux komuni: Katarretti, irritazzjoni tal-ġhajn, viżta mċajpra

Disturbi fil-qalb

Mhux komuni: Palpitazzjonijiet¹, takikardija, episodji kardjaċi iskemiċi (inkluż episodji ġodda jew li ggrawaw ta' anġina, anġina li tehtieġ operazzjoni, infart mijokardijaku u iskemija mijokardijaka)

Disturbi vaskulari

Komuni hafna:	Fwawar
Komuni:	Pressjoni gholja
Mhux komuni:	Tromboflebite (inkluz tromboflebite tal-vini superficjali u profondi)
Rari:	Embolizmu pulmonari, trombozi arterjali, infart cerebrovaskulari

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni:	Qtuġh ta' nifs, sogħla
--------------	------------------------

Disturbi gastrointestinali

Komuni:	Dardir, dispepsja ¹ , xedda, uġiġh fl-addome, dijarrea, rimettar
Mhux komuni:	Halq xott, stomatite ¹

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux komuni:	Żieda fl-enzima tal-fwied
Mhux magħruf:	Epatite

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni hafna:	Żieda fl-ġharaq
Komuni:	Alopeċja, raxx (inkluz eritematosi, makulopapulari, psoriaformi, u raxx vesikulari), ġilda xotta
Mhux komuni:	Ħakk, urtikarja
Mhux magħruf:	Anġjoedima, nekrolozi epidermali tossika, eritema multiformi

Disturbi muskuloskeletalri u tat-tessuti konnettivi

Komuni hafna:	Artralġja
Komuni:	Mjalġja, uġiġh fl-ghadam ¹ , osteoporozi, ksur fl-ghadam
Mhux komuni:	Artrite

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja

Mhux komuni:	Żieda fil-frekwenza tal-awrina
--------------	--------------------------------

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Komuni:	Fsada vaginali
Mhux komuni:	Tisfija vaginali, xuttaġni vaginali, uġiġh fis-sider

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata

Komuni hafna:	Gheja (inkluz astenja, mejt)
Komuni:	Edima periferali
Mhux komuni:	Edima ġenerali, xuttaġni tal-mukuża, għatx, piressija

Investigazzjonijiet

Komuni:	Żieda fil-piż
Mhux komuni:	Telf ta' piż

¹ Reazzjonijiet avversi mill-medicina rappurtati biss fis-sitwazzjoni metastatika

Uhud mir-reazzjonijiet avversi kienu rappurtati bi frekwenzi mill-aktar differenti f'sitwazzjoni ta' trattament adjuvanti. It-tabelli li ġejjin joffru informazzjoni dwar differenzi qawwija b' {Isem (Ivvintat)} kontra l-monoterapija b'tamoxifen u b'terapija li tinvolvi trattament sekwenzjali b' {Isem (Ivvintat)}-tamoxifen:

Tabella 2 Monoterapija adjunvanti b’{Isem (Ivvintat)} kontra monoterapija b’tamoxifen – episodji avversi b’differenzi qawwija

	{Isem (Ivvintat)}, rata ta’ inċidenza	Tamoxifen, rata ta’ inċidenza
Ksur tal-ġhadam	10.1% (13.8%)	7.1% (10.5%)
Osteoporozzi	5.1% (5.1%)	2.7% (2.7%)
Episodji tromboemboliċi	2.1% (2.9%)	3.6% (4.5%)
Infart mijokardijaku	1.0% (1.5%)	0.5% (1.0%)
Iperplasija endometrijali / kanċer endometrijali	0.2% (0.4%)	2.3% (2.9%)

Attenzjoni: It-trattament idum bejn wiehied u iehor 60 xahar. Il-perjodi ta’ rappurtar jinkludu l-perjodu ta’ trattament flimkien ma’ 30 jum wara li jitwaqqaf it-trattament. Il-persentaġġi fil-parentesi jindikaw episodji ta’ frekwenza fi kwalunkwe żmien wara r-randomizzazzjoni, inkluż il-perjodu ta’ wara l-istudju dwar it-trattament. Iż-żmien medju li matulu saru viżiti ta’ kontroll kien ta’ 73 xahar.

Tabella 3 Trattament sekwenzjali kontra monoterapija b’{Isem (Ivvintat)} – episodji avversi b’differenzi qawwija

	Monoterapija b’{Isem (Ivvintat)}	{Isem (Ivvintat)}->tamoxifen	Tamoxifen->{Isem (Ivvintat)}
Ksur tal-ġhadam	9.9%	7.6%*	9.6%
Disturbi proliferattivi endometrijali	0.7%	3.4%**	1.7%**
Iperkolesterolemija	52.5%	44.2%*	40.8%*
Fwawar	37.7%	41.7%**	43.9%**
Fsada vaġinali	6.3%	9.6%**	12.7%**

* Hafna anqas minn monoterapija b’{Isem (Ivvintat)}

** Hafna aktar minn monoterapija b’{Isem (Ivvintat)}

Attenzjoni: Il-perjodu ta’ rappurtar jinkludi dak ta’ matul it-trattament jew fi żmien 30 jum mit-twaqqif tat-trattament

Deskrizzjoni ta’ effetti mhux mixtieqa magħżula

Reazzjonijiet avversi kardijaċi

Fis-sitwazzjoni adjunvanti, minbarra l-informazzjoni pprezentata f’Tabella 2, l-episodji avversi li ġejjin kienu rappurtati għal {Isem (Ivvintat)} u tamoxifen, rispettivament (it-tul medju ta’ żmien ta’ trattament kien ta’ 60 xahar u 30 jum): angina li tehtieg operazzjoni (1.0 kontra 1.0%), disfunzjoni kardijaka (1.0% kontra 0.6%), pressjoni għolja (5.6% kontra 5.7%), inċident ċerebrovaskulari/attakk iskemiku tranżitorju (2.1% kontra 1.9%).

Fis-sitwazzjoni adjunvanti estiża għal {Isem (Ivvintat)} (tul medju ta’ żmien ta’ trattament ta’ 5 snin) u għal placebo (tul medju ta’ żmien ta’ trattament ta’ 3 snin), rispettivament: kienu rappurtati angina li tehtieg operazzjoni (0.8% kontra 0.6%); episodju ta’ angina ġdida jew li marret għall-aġġar (1.4% kontra 1.0%); infart mijokardijaku (1.0% kontra 0.7%); episodju tromboemboliku* (0.9% kontra 0.3%); puplesija/attakk iskemiku tranżitorju* (1.5% kontra 0.8%).

Episodji mmarkati bi * kienu statistikament ferm differenti fiż-żewġ gruppi.

Reazzjonijiet avversi skelettriċi

Għal tagħrif dwar is-sigurtà skelettrika fis-sitwazzjoni adjunvanti, jekk jogħġbok irreferi għal Tabella 2.

Fis-sitwazzjoni adjunvanti estiża, kien hemm hafna aktar pazjenti ttrattati b’ {Isem (Ivvintat)} li kellhom ksur fl-ġhadam jew osteoporozzi (ksur fl-ġhadam, 10.4% u osteoporozzi, 12.2%) milli kien hemm pazjenti li hadu l-placebo (5.8% u 6.4%, rispettivament). It-tul medju ta’ żmien ta’ trattament kien ta’ 5 snin għal {Isem (Ivvintat)}, imqabbel mat-3 snin għal placebo.

4.9 Doża eċċessiva

Kienu rrapportati każijiet iżolati ta' doża eċċessiva b' {Isem (Ivvintat)}.

Mhux maghruf li hemm xi trattament speċifiku f'każ ta' doża eċċessiva; it-trattament għandu jkun sintomatiku u ta' għajjnuna.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Terapija endokrinika. Antagonist ormonali u aġenti relatati: inibituri tal-aromatasi, Kodiċi ATC: L02BG04.

Effetti farmakodinamiċi

L-eliminazzjoni tal-istimulazzjoni tat-tkabbir minhabba l-oestrogenu hi kundizzjoni prerekwizita sabiex it-tumur jirrispondi f'każijiet fejn it-tkabbir tat-tessuti tat-tumur jiddependi mill-preżenza tal-oestrogenu u l-użu tat-terapija endokrinika. F'nisa li qabżu l-menopawża, l-oestrogeni jiġu primarjament mill-azzjoni tal-enzima tal-aromatasi, li tbiddel l-androgeni adrenalali - primarjament l-androstenedione u t-testosterone - f'oestrone u oestradiol. It-trażżin tal-bijosinteżi tal-oestrogenu f'tessuti periferali u t-tessut tal-kanċer fih innifsu jista' għalhekk jinkiseb permezz ta' inibizzjoni speċifika tal-enzima tal-aromatasi.

Letrozole hu inibitur tal-aromatasi mhux sterojdjali. Jinibixxi l-enzima tal-aromatasi billi jehel b'mod kompetittiv mal-haem taċ-ċitokromo tal-aromatasi P450, li jwassal għal tnaqqis tal-bijosintesi tal-oestrogenu fit-tessuti kollha kull fejn jinsab.

F'nisa b'saħħithom li qabżu l-menopawża, dozi waħdiena ta' 0.1 mg, 0.5 mg, u 2.5 mg letrozole rażżnu l-oestron fis-serum b'75%, 78% u 78% mil-linja bażi, rispettivament. It-trażżin massimu jinkiseb fi żmien 48 u 78 siegħa.

F'pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat li qabżu l-menopawża, id-doża ta' kuljum ta' bejn 0.1 mg u 5 mg rażżnet il-konċentrazzjoni tal-plażma ta' oestradiol, oestrone, u s-sulfat tal-oestrone b'75-95% mil-linja bażi fil-pazjenti kollha ttrattati. B'dozi ta' 0.5 mg jew aktar, bosta mill-valuri ta' oestrone u sulfat ta' oestrone kienu taħt il-limitu li jinqabdu waqt l-analiżijiet, li jindika li kien hemm trażżin akbar tal-oestrogenu b'dawn id-dozi. It-trażżin tal-oestrogenu baqa' matul it-trattament f'dawn il-pazjenti kollha.

Letrozole hu mill-aktar speċifiku fl-attività ta' inibizzjoni tal-aromatasi. Ma kienx hemm indeboliment tal-ġenesi tal-isterojdi adrenalali. Ma kienx hemmx tibdiliet rilevanti klinikament fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' cortisol, aldosterone, 11-deoxycortisol, 17-hydroxyprogesterone, u ACTH jew fl-attività tar-renin tal-plażma fost il-pazjenti li qabżu l-menopawża ttrattati b'doża ta' bejn 0.1 u 5 mg letrozole kuljum. It-test dwar l-istimulazzjoni tal-ACTH li sar wara 6 u 12-il ġimgħa ta' trattament b'dozi ta' 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, u 5 mg kuljum ma indikax xi tnaqqis fil-produzzjoni ta' aldosterone jew cortisol. Għaldaqstant, mhux meħtieġ supplimentazzjoni ta' glucocorticoid u mineralocorticoid.

Ma kienx hemm tibdiliet fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' androgeni (androstenedione u testosterone) fost nista b'saħħithom li qabżu l-menopawża wara li ngħataw dozi waħdanija ta' 0.1 mg, 0.5 mg u 2.5 mg letrozole jew fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' androstenedione fost pazjenti li qabżu l-menopawża ttrattati b'dozi singoli kuljum ta' bejn 0.1 mg u 5 mg, li jindika li l-imblukkar tal-bijosintesi tal-oestrogenu ma jwassalx biex jingemghu l-prekursuri androgeniċi. Il-livelli tal-plażma għal LH u FSH mhumix affettwati b'letrozole fil-pazjenti, u lanqas mhi l-funzjoni tat-tirojde kif evalwat fit-test li kellu jittiehed ta' TSH, T4, u T3.

Trattament adjuvanti

Studju BIG 1-98

BIG 1-98 kien studju multiċentriku, double-blind li matulu aktar minn 8,000 mara li qabżu l-menopawża b'kanċer tas-sider bir-riċettur tal-ormon pożittiv ingħażlu b'mod randomizzat għal wiehed mit-trattamenti li ġejjin: A. tamoxifen għal 5 snin; B. {Isem (Ivvintat)} għal 5 snin; C. tamoxifen għal sentejn u wara {Isem (Ivvintat)} għal 3 snin; D. {Isem (Ivvintat)} għal sentejn u wara tamoxifen għal 3 snin.

L-endpoint primarju kien is-sopravivenza mingħajr mard (DFS); l-endpoint sekondarju ta' effikaċja kien id-distanza bejn iż-żmien u l-metastasi (TD), is-sopravivenza distanti mingħajr mard (DDFS), is-sopravivenza globali (OS), is-sopravivenza sistemika mingħajr mard (SDFS), kanċer tas-sider kontralaterali invażiv għal rikorrenza tal-kanċer tas-sider.

Ir-riżultati dwar l-effikaċja wara medja ta' viżti ta' kontroll ta' 26 u 60 xahar

It-tagħrif f'Tabella 4 jirrifletti r-riżultati tal-*Primary Core Analysis* (PCA) skont l-informazzjoni mill-gruppi ta' monoterapija (A u B) u miż-żewġ gruppi li jaqilbu (C u D) b'tul medju ta' trattament ta' 24 xahar u b'medja ta' viżti ta' kontroll ta' 26 xahar u b'tul medju ta' trattament ta' 32 xahar u b'ammont medju ta' viżti ta' kontroll ta' 60 xahar.

Ir-rati tad-DFS għal 5 snin kienu ta' 84% għal {Isem (Ivvintat)} u 81.4% għal tamoxifen.

Tabella 4 Analizi tal-Qalba Primarja: Is-sopravivenza mingħajr mard u globali, b'medja ta' viżti ta' kontroll ta' 26 xahar u ammont medju ta' viżti ta' kontroll ta' 60 xahar (il-popolazzjoni tal-ITT)

	Analizi tal-Qalba Primarja					
	Il-medja ta' viżti ta' kontroll ta' 26 xahar			Il-medja ta' viżti ta' kontroll ta' 60 xahar		
	{Isem (Ivvintat)} N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% CI) P	{Isem (Ivvintat)} N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% CI) P
Episodji (primarji) ta' sopravivenza hielsa mill-mard - (definizzjoni tal-protokoll ²)	351	428	0.81 (0.70, 0.93) 0.003	585	664	0.86 (0.77, 0.96) 0.008
Sopravivenza (sekondarja) globali Għadd ta' mwiet	166	192	0.86 (0.70, 1.06)	330	374	0.87 (0.75, 1.01)

HR = Il-proporzjon ta' periklu; CI = L-intervall ta' kunfidenza

¹ Test tal-pożizzjoni tal-logaritmi (log rank test), stratifikat skont għażla randomizzata u l-użu tal-kemoterapija (iva/le)

² Episodji DFS: rikorrenza lokoreġjonali, metastasi distanti, kanċer tas-sider kontralaterali invażiv, it-tieni tumur primarju (mhux tas-sider), mewt minn kwalunkwe kawża mingħajr ma kien hemm qabel episodju ta' kanċer.

Riżultati minn medja ta' viżti ta' kontroll ta' 73 xahar (gruppi ta' monoterapija biss)

L-aġġornament fit-tul skont l-Analizi tal-Gruppi ta' Monoterapija (MAA) dwar l-effikaċja tal-monoterapija b' {Isem (Ivvintat)} mqabbla mal-monoterapija b'tamoxifen (it-tul medju tat-trattament adjuvanti: 5 snin) jinsab f'Tabella 5.

Tabella 5 Analzi tal-Gruppi ta' Monoterapija: Is-sopravivenza minghajr mard u globali b'medja ta' viżti ta' kontroll ta' 73 xahar (il-popolazzjoni ITT)

	{Isem (Ivvintat)}	Tamoxifen N=2459	Rata ta' Periklu ¹ 95% CI	Valur-P
Episodji ta' sopravivenza hielsa mill-	509	565	0.88 (0.78, 0.99)	0.03
Żmien sal-metastasi distanti	257	298	0.85 (0.72, 1.00)	0.045
Sopravivenza globali (sekondarja)	303	343	0.87 (0.75, 1.02)	0.08
Analizi ċensurata ta' DFS ³	509	543	0.85 (0.75, 0.96)	
Analizi ċensurata ta' OS ³	303	338	0.82 (0.70, 0.96)	

¹ Test tal-pożizzjoni tal-logaritmi (log rank test), stratifikat skont għażla randomizzata u l-użu tal-kemoterapija (iva/le)

² Episodji DFS: rikorrenza lokoregjonali, metastasi distanti, kancer tas-sider kontralaterali invażiv, it-tieni tumur primarju (mhux tas-sider), mewt minn kwalunkwe kawża minghajr ma kien hemm qabel episodju ta' kancer.

³ Osservazzjonijiet fil-grupp mogħti tamoxifen fid-data li fiha għaddew b'mod selettiv għal letrozole

Analizi tat-Trattamenti Sekwenzjali (STA)

L-Analizi tat-Trattamenti Sekwenzjali (STA) tindirizza t-tieni mistoqsija primarja ta' BIG 1-98, primarjament jekk l-għoti sekwenzjali ta' tamoxifen u letrozole ikunx superjuri għall-monoterapija. Ma kienx hemm differenzi kbar fid-DFS, OS, SDFS, jew DDFS wara li saret il-qalba vis-à-vis l-monoterapija (Tabella 6).

Tabella 6 Analizi tat-trattamenti sekwenzjali tas-sopravivenza minghajr mard b'letrozole bhala aġent endokriniku inizjali (il-popolazzjoni li qalbet waqt STA)

	N	Numru ta' episodji ¹	Proporzjon ta' Periklu ¹	(97.5% ta' intervalli ta' kunfidenza)	Valur-P mudell Cox
[Letrozole →]Tamoxifen	1460	160	0.92	(0.72, 1.17)	0.42
Letrozole	1463	178			

1 Definizzjoni tal-protokoll, inklud it-tieni tumuri primarji mhux tas-sider, wara li saret il-qalba / lil hinn minn sentejn.

2 Aġġustata skont l-użu kemoterapewtiku

Ma kienx hemm differenzi kbar fid-DFS, OS, SDFS, jew DDFS fi kwalunkwe STA wara li sar tqabbil randomizzat bejn il-pari (Tabella 7).

Tabella 7 Analizi tat-Trattament Sekwenzjali minn randomizzazzjoni (STA-R) tas-sopravivenza minghajr mard (popolazzjoni ITT STA-R)

	Letrozole → Tamoxifen	Letrozole
Numru ta' pazjenti	1540	1546
Numru ta' pazjenti b'episodji DFS (definizzjoni tal-protokoll)	236	248
Proporzjon tal-periklu ¹ (99% CI)	0.96 (0.76, 1.21)	
	Letrozole → Tamoxifen	Tamoxifen ²
Numru ta' pazjenti	1540	1548
Numru ta' pazjenti b'episodji DFS (definizzjoni tal-protokoll)	236	269
Proporzjon tal-periklu ¹ (99% CI)	0.87 (0.69, 1.09)	

¹ Aġġustata skont l-użu kemoterapewtiku (iva/le)

² 624 (40%) pazjent għaddew b'mod selettiv għal letrozole wara li l-grupp mogħti tamoxifen kien *unblinded* fl-2005.

Studju D2407

L-istudju D2407 hu studju open-label, randomizzat u multiċentriku li sar wara l-approvazzjoni tas-sigurtà u li thejja sabiex iqabbel l-effetti tat-trattament adjuvanti b'letrozole u tamoxifen fuq id-densità tal-minerali fl-għadam (BMD) u l-profilu tal-lipidi fis-serum. Total ta' 262 pazjent ingħataw letrozole għal 5 snin jew tamoxifen għal sentejn u wara letrozole għal 3 snin.

Fl-24 xahar kien hemm differenza qawwija statistikament fl-end-point primarju; il-BMD tal-ispina lumbari (L2-L4) wera tnaqqis medju ta' 4.1% għal letrozole imqabbel maż-żieda medja ta' 0.3% għal tamoxifen.

L-ebda pazjent b'BMD normali fil-linja bażi ma spiċċa osteoprotiku matul is-sentejn ta' trattament u pazjent wiehed biss b'osteopenija fil-linja bażi (skor T -1.9) żviluppa osteoporozzi matul il-perjodu ta' trattament (evalwazzjoni magħmula waqt il-konsulta ċentrali).

Ir-riżultati tal-BMD shih tal-ġenbejn kienu jixbhu lil daww għall-ispina lumbari imma b'anqas prominenza.

Ma kienx hemm differenza qawwija bejn it-trattamenti fir-rata ta' ksur – 15% fil-grupp mogħti letrozole, 17% fil-grupp mogħti tamoxifen.

Il-livelli medji tal-kolesterol shih fil-grupp mogħti tamoxifen tnaqqsu b'16% wara 6 xhur imqabbla mal-linja bażi u dan it-tnaqqis inżamm waqt il-viżti ta' kontroll ta' wara sa 24 xahar. Fil-grupp mogħti letrozole, il-livelli totali tal-kolesterol kienu relattivament stabbli mal-medda taż-żmien, li wassal għal differenza qawwija statistikament favur tamoxifen f'kull perjodu ta' żmien.

Trattament adjuvanti estiż (MA-17)

Fi studju multiċentriku, double-blind, randomizzat ikkontrollat bi placebo (MA-17), aktar minn 5,100 mara li qabzu l-menopawża b'riċettur pozzittiv jew b'kanċer primarju tas-sider mhux magħruf li kienu ħadu t-trattament adjuvanti b'tamoxifen (bejn 4.5 u 6 snin) kienu randomizzati biex jew jiehdu {Isem (Ivvintat)} jew il-placebo għal 5 snin.

L-endpoint primarju kien is-sopravivenza mingħajr mard, iddefinit bħala l-intervall bejn ir-randomizzazzjoni u l-aktar dehra bikrija ta' rikorrenza lokoreġjonali, metastasi distanti, jew kanċer tas-sider kontralaterali.

L-ewwel analiżi interim ippjanata waqt medja ta' viżti ta' kontroll ta' madwar 28 xahar (25% tal-pazjenti jibqgħu segwiti għal mill-inqas 38 xahar), uri li {Isem (Ivvintat)} naqqas b'mod qawwi r-riskju ta' rikorrenza ta' kanċer tas-sider bi 42% mqabbel mal-placebo (HR 0.58; 95% CI 0.45, 0.76; $P=0.00003$). Il-benefiċċju favur letrozole kien osservat minkejja l-istat nodali. Ma kienx hemm differenza sinjifikanti fis-sopravivenza globali: ({Isem (Ivvintat)} 51 mewta; placebo 62; HR 0.82; 95% CI 0.56, 1.19).

Bħala konsegwenza, wara l-ewwel analiżi interim l-istudju kien *ublated* u kompla b'mod open-label u pazjenti fil-grupp mogħti l-placebo thallew jaqilbu għal {Isem (Ivvintat)} sa żmien massimu ta' 5 snin. Aktar minn 60% tal-pazjenti eliġibbli (mingħajr marda fil-mument tal-*unblinding*) għażlu li jgħaddu għal {Isem (Ivvintat)}. L-analiżi finali kienet tinkludi 1,551 mara li għaddew minn placebo għal {Isem (Ivvintat)} bejn wiehed u iehor wara 31 xahar (medda ta' bejn 12 u 106 xhur) wara li ntemmet it-terapija adjuvanti b'tamoxifen. It-tul ta' żmien medju għal {Isem (Ivvintat)} wara li sehhet il-qalba kien ta' 40 xahar.

L-analiżi finali mwettqa b'medja ta' viżti ta' kontroll ta' 62 xahar ikkonfermat it-tnaqqis qawwi fir-riskju li jerga' jkun hemm kanċer tas-sider b'{Isem (Ivvintat)}.

Tabella 8 Sopravivenza minghajn mard u globali (Popolazzjoni ITT immodifikata)

	Medja ta' viżti ta' kontroll ta' 28 xahar			Medja ta' viżti ta' kontroll ta' 62 xahar		
	Letrozole N=2582	Plaċebo N=2586	HR (95% CI) ² Valur P	Letrozole N=2582	Plaċebo N=2586	HR (95% CI) ² Valur P
Sopravivenza minghajn mard³						
Episodji	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)
Rata ta' DFS f' 4 snin	94.4%	89.8%		94.4%	91.4%	
Sopravivenza minghajn mard³, inkluż imwiet bi kwalunkwe kawża						
Episodji	122 (4.7%)	193 (7.5%)	0.62 (0.49, 0.78)	344 (13.3%)	402 (15.5%)	0.89 (0.77, 1.03)
Rata ta' DFS f' 5 snin	90.5%	80.8%		88.8%	86.7%	
Metastasi distanti						
Episodji	57 (2.2%)	93 (3.6%)	0.61 (0.44, 0.84)	142 (5.5%)	169 (6.5%)	0.88 (0.70, 1.10)
Sopravivenza globali						
Imwiet	51 (2.0%)	62 (2.4%)	0.82 (0.56, 1.19)	236 (9.1%)	232 (9.0%)	1.13 (0.95, 1.36)
Imwiet ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9.1%)	170 ⁶ (6.6%)	0.78 (0.64, 0.96)

HR = Il-proporzjon ta' periklu; CI = L-intervall ta' kunfidenza

¹ Meta l-istudju kien *unblinded* fl-2003, 1551 pazjent fil-grupp moghti l-plaċebo b'mod randomizzat (60% ta' dawg eligibbli biex jaqilbu, jiġifieri dawg li ma kellhomx mard) qalbu għal letrozole madwar 31 xahar wara r-randomizzazzjoni. L-analizi pprezentata hawn tinjora l-bidla b'mod selettiv.

² Stratifikata skont l-istat tar-riċettur, l-istat nodali u l-kemoterapija adjuvanti moghtija qabel.

³ Id-definizzjoni tal-protokoll tal-episodji ta' sopravivenza minghajn mard: rikorrenza lokoreġjonali, metastasi distanti jew kanċer tas-sider kontralaterali.

⁴ Analizi esploratorja, li tiċċensura ż-żminijiet tal-viżti ta' kontroll sa dakinhar li saret il-qalba (jekk seħhet) fil-grupp moghti l-plaċebo.

⁵ Medja ta' viżti ta' kontroll ta' 62 xahar.

⁶ Medja ta' viżti ta' kontroll sa meta saret il-qalba (jekk seħhet) ta' 37 xahar.

Waq t is-sottostudju tal-ghadam MA-17 li fih inghataw flimkien il-kalcju u l-vitamina D, kien hemm tnaqqis akbar fil-BMD meta mqabbel mal-linja bażi li seħh b' {Isem (Ivvintat)} imqabbel mal-plaċebo. L-unika differenza qawwija statistikament seħhet wara sentejn u kienet fil-BMD totali tal-ġenbejn (tnaqqis medju b' letrozole ta' 3.8% kontra t-tnaqqis medju bil-plaċebo ta' 2.0%).

Waq t is-sottostudju tal-lipidi MA-17 ma kienx hemm differenzi qawwija bejn letrozole u plaċebo fl-ammont shih tal-kolesterol jew f'xi frazzjoni ta' kwalunkwe lipidi.

Waq t is-sottostudju agġornat dwar il-kwalità tal-hajja ma kienx hemm differenzi kbar bejn it-trattamenti fl-iskor tas-sommarju tal-komponenti fiżiċi jew fl-iskor tas-sommarju tal-komponenti mentali, jew fl-iskor ta' kwalunkwe qasam fl-iskala SF-36. Fl-iskala MENQOL, kien hemm hafna aktar nisa fil-grupp moghti {Isem (Ivvintat)} milli kien hemm fil-grupp moghti l-plaċebo li ddejjqu bil-bosta (ġeneralment fl-ewwel sena tat-trattament) b'dawg is-sintomi li jirriżultaw minn nuqqas ta' oestrogeni – fwawar u xuttaġni vaġinali. Is-sintomu li dejjaq lil bosta pazjenti fiż-żewġ gruppi kien l-uġigh fil-muskoli, b' differenza qawwija statistikament favur il-plaċebo.

Trattament neoadjuvanti

Prova double blind (P024) saret fost 337 pazjent b'kanċer tas-sider li qabzu l-menopawża moghtija

b'mod randomizzat jew 2.5 mg {Isem (Ivvintat)} għal 4 xhur jew tamoxifen għal 4 xhur. Fil-linja bażi l-pazjenti kollha kellhom tumuri fi stadju T2-T4c, N0-2, M0, ER u/jew PgR pożittiv u hadd mill-pazjenti ma kien jikkwalifika għal operazzjoni li ssalva s-sider. Skont evalwazzjoni klinika kien hemm 55% ta' rispons objettiv fil-grupp mogħti {Isem (Ivvintat)} kontra 36% fil-grupp mogħti tamoxifen ($P<0.001$). Dan ir-riżultat kien ikkonfermat b'mod konsistenti permezz tal-ultrasound ({Isem (Ivvintat)} 35% kontra tamoxifen 25%, $P=0.04$) u l-mammograph ({Isem (Ivvintat)} 34% kontra tamoxifen 16%, $P<0.001$). B'kolloxx 45% tal-pazjenti fil-grupp mogħti {Isem (Ivvintat)} kontra 35% tal-pazjenti fil-grupp mogħti tamoxifen ($P=0.02$) ingħataw terapija li ssalva s-sider. Matul il-perjodu ta' trattament ta' qabel l-operazzjoni li dam 4 xhur, 12% tal-pazjenti ttrattati b' {Isem (Ivvintat)} u 17% tal-pazjenti ttrattati b'tamoxifen kellhom progressjoni tal-marda skont evalwazzjoni klinika.

L-ewwel trattament ippreferut

Saret prova waħda kkontrollata double-blind li qablet 2.5 mg {Isem (Ivvintat)} (letrozole) ma' 20 mg tamoxifen bħala l-ewwel terapija ppreferuta ma' nisa b'kanċer tas-sider avanzat wara l-menopawża. F'907 nisa, letrozole kien superjuri għal tamoxifen fejn jidhol iż-żmien ta' progressjoni (endpoint primarju) u r-rispons objettiv shih, iż-żmien li matulu t-trattament falla u l-benefiċċji kliniċi.

Is-sommarju tar-riżultati qed jidher f'Tabella 9:

Tabella 9 Riżultati minn medja ta' viżiti ta' kontroll ta' 32 xahar

Varjabbli	Statistika	{Isem (Ivvintat)} N=453	Tamoxifen N=454
Żmien ta' progressjoni	Medju	9.4 xhur	6.0 xhur
	(95% CI tal-medja)	(8.9, 11.6 xhur)	(5.4, 6.3 xhur)
	Proporzjon ta' periklu (HR)		0.72
	(95% CI tal-HR)		(0.62, 0.83)
Rata ta' rispons objettiv (ORR)	<i>P</i>		<0.0001
	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI tar-rata)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Odds ratio		1.78
	(95% CI tal-odds ratio)		(1.32, 2.40)
	<i>P</i>		0.0002

Iż-żmien ta' progressjoni kien hafna itwal, u r-rata ta' rispons kienet hafna oghla għal letrozole irrispettivament jekk it-terapija antioestrogeni adjuvanti ngħatatx jew le. Iż-żmien ta' progressjoni kien hafna itwal għal letrozole irrispettivament mis-sit dominanti tal-marda. Iż-żmien medju tal-progressjoni kien ta' 12.1 xhur għal {Isem (Ivvintat)} u ta' 6.4 xhur għal tamoxifen fil-pazjenti biss morda b'tessuti rotob u l-medja kienet ta' 8.3 xhur għal {Isem (Ivvintat)} u ta' 4.6 xhur għal tamoxifen f'pazjenti b'metastasi vixxerali.

Il-mod kif tfassal l-istudju ppermetta lill-pazjenti li jgħaddu minn terapija għal oħra jew li jieqfu mill-istudju waqt il-progressjoni tal-marda. Madwar 50% tal-pazjenti għaddew għall-grupp mogħti t-trattament oppost u din il-qalba kienet kompluta virtwalment sa 36 xahar. Iż-żmien medju tal-qalba kien ta' 17-il xahar (minn {Isem (Ivvintat)} għal tamoxifen) u ta' 13-il xahar (minn tamoxifen għal {Isem (Ivvintat)}).

It-trattament b' {Isem (Ivvintat)} bħala t-tieni terapija ppreferuta f'każ ta' kanċer avanzat tas-sider wassal għal sopravivenza globali medja ta' 34 xahar imqabbel mat-30 xahar għal tamoxifen (test tal-pożizzjoni tal-logaritimi $P=0.53$, mhux sinjifikanti). In-nuqqas ta' vantaġġ li għandu {Isem (Ivvintat)} fejn tidhol is-sopravivenza globali jista' jifisser bil-mod kif hu mfassal dan l-istudju li jippermetti l-qalba.

It-tieni trattament ippreferut

Saru żewġ provi kliniċi kkontrollati sew li qabblu żewġ dożi ta' letrozole (0.5 mg u 2.5 mg) ma' megestrol acetate u aminoglutethimide, rispettivament, f'nisja li qabzu l-menopawża b'kanċer avanzat tas-sider li qabel inghataw trattament b'antioestrogeni.

Iż-żmien ta' progressjoni ma kienx wisq differenti għal 2.5 mg letrozole u megestrol acetate ($P=0.07$). Kienu osservati differenzi qawwija statistikament favur 2.5 mg letrozole imqabbla ma' megestrol acetate fir-rata globali ta' rispons objettiv għat-tumur (24% kontra 16%, $P=0.04$), u fiż-żmien li matulu falla t-trattament ($P=0.04$). Is-sopravivenza globali ma kienx differenti b'mod qawwi bejn iż-żewġ gruppi ($P=0.2$).

Fit-tieni studju, ir-rata ta' rispons ma kienx differenti b'mod qawwi bejn 2.5 mg letrozole u aminoglutethimide ($P=0.06$). 2.5 mg letrozole ma kienx bil-wisq superjuri għal aminoglutethimide fejn jidhol iż-żmien ta' progressjoni ($P=0.008$), iż-żmien li matulu falla t-trattament ($P=0.003$) u s-sopravivenza globali ($P=0.002$).

Kanċer tas-sider fl-irġiel

L-użu ta' {Isem (Ivvinat)} firġiel li għandhom kanċer tas-sider ma ġiex studjat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Letrozole jiġi assorbit b'heffa u b'mod shih mill-passaġġ gastrointestinali (il-medja tal-bijodisponibbiltà assoluta: 99.9%). L-ikel inaqqas bi ftit ir-rata ta' assorbiment (il-medja tat- t_{max} siegħa sajjem kontra sagħtejn imrejjaq; u l-medja tas- C_{max} 129 ± 20.3 nmol/litru sajjem kontra 98.7 ± 18.6 nmol/litru mrejjaq) imma l-estensjoni tal-assorbiment (AUC) ma tinbidilx. L-effett minimu fuq ir-rata ta' assorbiment mhuwiex meqjus li għandu rilevanza klinika, u għalhekk letrozole jista' ma jittidixx mal-ikel.

Distribuzzjoni

It-twaħħil tal-proteina tal-plażma ta' letrozole hu ta' madwar 60%, l-aktar mal-albumina (55%). Il-koncentrazzjoni ta' letrozole fl-eritrociti hi ta' madwar 80% tiegħu fil-plażma. Wara l-ghoti ta' 2.5 mg⁴ letrozole tikketta-C, madwar 82% tar-radjuattività fil-plażma kienet komponent mhux mibdul. L-espożizzjoni sistemika għall-metaboliti hi għaldaqstant baxxa. Letrozole jinfirx fit-tessuti b'heffa u b'mod estensiv. Jidher li l-volum ta' distribuzzjoni fi stat stabbli hu ta' madwar 1.87 ± 0.47 l/kg.

Bijotrasformazzjoni

Il-mogħdija ewlenija tal-eliminazzjoni ta' letrozole ($CL_m = 2.1$ l/h) hi t-tnehhija metabolika tal-metabolit carbinol inattiv farmakoloġikament għalkemm issir relattivament bil-mod meta mqabbel mal-influss tad-demem epatiku (madwar 90 l/h). Instab li l-isoenzimi 3A4 u 2A6 taċ-ċitokromu P450 kienu kapaċi jikkonvertu letrozole f'dan il-metabolit. Il-formazzjoni ta' metaboliti minuri mhux identifikati u l-eskrezzjoni diretta mill-kliwi u mal-ippurgar għandhom sehem żgħir fl-eliminazzjoni globali ta' letrozole. Fi żmien ġimagħtejn wara li ngħataw 2.5 mg¹⁴ letrozole tikketta-C lil voluntiera b'saħħithom wara l-menopawża, $88.2 \pm 7.6\%$ tar-radjuattività kienet irkuprata fl-awrina u $3.8 \pm 0.9\%$ l-ippurgar. Mill-inqas 75% tar-radjuattività rkuprata fl-awrina sa 216-il siegħa ($84.7 \pm 7.8\%$ tad-doża) kienet attribwita lill-glucuronide tal-metabolit carbinol, madwar 9% lil żewġ metaboliti mhux identifikati, u 6% lil letrozole mhux mibdul.

Jidher li l-half-life tal-eliminazzjoni terminali fil-plażma hi ta' madwar jumejn. Wara l-ghoti flimkien ta' 2.5 mg jintlahqu livelli ta' stat stabbli fi żmien ġimagħtejn sa 6 ġimgħat. Il-koncentrazzjonijiet tal-plażma fi stat stabbli huma madwar 7 darbiet oghla mill-koncentrazzjonijiet imkejla wara l-ghoti ta' dożi singoli ta' 2.5 mg, filwaqt li huma bejn 1.5 drabi u darbtejn oghla mill-valuri fl-istat stabbli mbassra mill-koncentrazzjonijiet imkejla wara l-ghoti ta' doża singola, li jindika nuqqas żgħir ta' linearità fil-farmakokinetiċi ta' letrozole meta jingħataw 2.5 mg kuljum. Minhabba li l-livelli tal-istat stabbli jinżammu mal-medda taż-żmien, wiehed jista' jikkonkludi li m'hemmx akkumulazzjoni kontinwa ta' letrozole.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-età ma kellha l-ebda effett fuq il-farmakokinetiċi ta' letrozole.

Indeboliment tal-kliwi

Fi studju li jinvolvi 19-il voluntier b'livelli varji ta' funzjoni tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina fuq 24 siegħa ta' 9-116 ml/min) ma nstab li kien hemm l-ebda effett fuq il-farmakokinetiċi ta' letrozole wara l-ghoti ta' doża singola ta' 2.5 mg.

Indeboliment tal-fwied

Fi studju simili li jinvolvi suġġetti b'livelli varji tal-funzjoni tal-fwied, il-medja tal-valuri AUC tal-voluntiera b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B) kienet 37% aktar minn dik tas-suġġetti normali, imma xorta kienet skont il-medda li dehret fost suġġetti li ma kellhomx funzjoni dgħajfa. Fi studju li jqabbel il-farmakokinetiċi ta' letrozole wara l-ghoti ta' doża singola orali fi tmien suġġetti rġiel b'cirrozi fil-fwied u b'indeboliment epatiku gravi (Child-Pugh C) ma' daww f'voluntiera b'saħħithom (N=8), l-AUC u t-t_{1/2} żdiedu b'95 u b'187%, rispettivament. Għalhekk, {Isem (Ivvintat)} għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi u wara li jitqiesu r-riskju u l-benefiċċju għall-pazjent individwali.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

F'firxa ta' studji prekliniċi dwar is-sigurtà fi speċi standard tal-annimali, ma kienx hemm evidenza ta' tossiċità sistemika jew tossiċità tal-organi milquta.

Letrozole wera livell baxx ta' tossiċità akuta f'rodenti esposti għal 2000 mg/kg. Fil-klieb letrozole ikkawża sinjali ta' tossiċità moderata b'100 mg/kg.

Fi studji dwar it-tossiċità b'dożi ripetuti fil-firien u l-klieb sa 12-il xahar, is-sejbiet ewlenin osservati jistgħu jkunu attribwiti lill-azzjoni farmakoloġika tal-komponent. Il-livell tal-effett-mhux-avvers kien ta' 0.3 mg/kg fiż-żewġ speċi.

Investigazzjonijiet kemm *in vitro* u *in vivo* tal-potenzjal mutaġeniku ta' letrozole ma wrew l-ebda indikazzjonijiet ta' xi ġenotossiċità.

Fi studju karċinoġeniku fost il-firien li dam 104 ġimgħat, ma kien hemm l-ebda tumor relatat mat-trattament f'firien irġiel. F'firien nisa, instab li kien hemm inċidenza mnaqqsa ta' tumuri mammarji beninni u malinni b'kull doża ta' letrozole.

Letrozole kien tossiku għall-embrijun u għall-fetu f'firien u fniek tqal mogħtija oralment dozi relevanti klinikament. F'firien li kellhom feti haġġin, kien hemm żieda ta' inċidenza ta' malformazzjonijiet tal-feti inkluż irjus forma ta' koppla u twaħħil tal-vertebra ċervikali/ċentrum. Ma kienx hemm żieda fl-inċidenza ta' malformazzjonijiet tal-fetu fil-fniek. Mhuwiex magħruf jekk dan kienx konsegwenza indiretta tal-proprjetajiet farmakoloġiċi (inibizzjoni tal-bijosintesi tal-oestrogeni) jew effett dirett tal-medicina (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6).

L-osservazzjonijiet prekliniċi kienu marbuta ma' daww assoċjati mal-azzjoni magħrufa farmakoloġikament, li hi l-unika inkwiet li deher fi studji dwar l-annimali b'rabta mas-sigurtà għall-użu mill-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.2 Inkompatibbiltajiet

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

{Isem (Ivvintat)} u ismijiet assoċjati (Ara Anness I) qawwa għamla farmaċewtika
[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Letrozole

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum {Isem (Ivvintat)} u għaxliex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu {Isem (Ivvintat)}
3. Kif għandek tiehu {Isem (Ivvintat)}
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen {Isem (Ivvintat)}
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum {Isem (Ivvintat)} u għaxliex jintuza

X'inhum {Isem (Ivvintat)} u kif jaħdem

{Isem (Ivvintat)} fih sustanza attiva msejha letrozole. Jappartjeni għal grupp ta' medicini msejhin inibituri tal-aromatasi. Hu trattament ormonali (jew "endokrinali") tal-kanċer tas-sider. It-tkabbir tal-kanċer tas-sider hafna drabi jitqanqal mill-oestrogeni li huma ormoni sesswali femminili. {Isem (Ivvintat)} inaqqas l-ammont ta' oestrogeni billi jimblokka l-enzimi ("aromatasi") involuti fil-produzzjoni tal-oestrogeni u għalhekk jista' jimblokka t-tkabbir tal-kanċer tas-sider li jehtieg l-oestrogeni biex jikber. Bħala konsegwenza ċ-ċelloli tat-tumur inaqqsu jew iwaqqfu t-tkabbir u/jew it-tifrix tal-kanċer f'partijiet oħrajn tal-ġisem.

Għaxliex jintuza {Isem (Ivvintat)}

{Isem (Ivvintat)} jintuza biex jittratta l-kanċer tas-sider f'nisa li għaddew mill-menopawża, jiġifieri m'għadhomx jaraw mestrwazzjoni.

Jintuza biex irażzan milli jerga' jfeġġ il-kanċer. Jista' jintuza bħala l-ewwel trattament qabel operazzjoni biex jitneħħa l-kanċer tas-sider f'każ li mhux possibbli li ssir operazzjoni minnufih jew jista' jintuza bħala l-ewwel trattament wara operazzjoni biex jitneħħa kanċer tas-sider jew wara hames snin ta' trattament b'tamixofen. {Isem (Ivvintat)} jintuza wkoll biex ma jhallix it-tumur tas-sider ikompli jinfirx lejn partijiet oħrajn tal-ġisem f'pazienti b'kanċer avanzat tas-sider.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem {Isem (Ivvintat)} jew għala din il-medicina ngħatat lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu {Isem (Ivvintat)}

Imxi sew mal-istruzzjonijiet li tak it-tabib. Dawn jistgħu jkunu differenti mit-tagħrif generali f'dan il-fuljett.

Kif għandek tiehu {Isem (Ivvintat)}

- jekk int allergiku għal letrozole jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-

- sezzjoni 6),
- jekk għandek tara mestrwazzjonijiet, jiġifieri għadek ma għaddejtx mill-menopawża,
- jekk inti tqila,
- jekk qed tredda'.

Jekk xi waħda minn dawn il-kundizzjonijiet japplikaw għalik, **teħux din il-mediċina u kellem lit-tabib tiegħek.**

Twissijiet u prekawzzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu {Isem (Ivvintat)}

- jekk inti għandek marda tal-kliewi gravi,
- jekk inti għandek marda tal-fwied gravi,
- jekk għandek storja ta' osteoporożi jew ksur ta' għadam (ara wkoll "Viżti ta' kontroll waqt it-trattament b' {Isem (Ivvintat)}" f' sezzjoni 3).

Jekk kwalunkwe waħda minn dawn il-kundizzjonijiet tghodd għalik, **kellem lit-tabib tiegħek.** It-tabib tiegħek se jagħti kas ta' dan waqt it-trattament b' {Isem (Ivvintat)}.

Tfal u adolexxenti (taħt it-18-il sena)

It-tfal u ż-żgħażaġħ m'għandhomx jużaw din il-mediċina.

Anzjani (minn 65 sena 'l fuq)

Nies li għandhom 65 sena u aktar jistgħu jużaw din il-mediċina bl-istess doża bħal tal-adulti l-oħrajn.

Mediċini oħra u {Isem (Ivvintat)}

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu jew haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, anki mediċini meħuda mingħajr riċetta tat-tabib.

Tqala, treddigh u fertilità

- Għandek tiehu biss {Isem (Ivvintat)} meta tkun għaddejtx mill-menopawża. Madanakollu, it-tabib tiegħek għandu jiddiskuti miegħek l-użu ta' kontraċezzjoni effettiva, minhabba li jista' jkun għad għandek iċ-ċans li tinqabad tqila waqt it-trattament b' {Isem (Ivvintat)}.
- M'għandekx tiehu {Isem (Ivvintat)} jekk int tqila jew qed tredda' għax jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok sturdut, għajjen, bin-nghas jew mhux f'sikte b'mod shiħ, issuqx jew thaddem xi għodda jew makkinarju sakemm ma terġax thossok tajjeb.

{Isem (Ivvintat)} fih il-lactose

Jakavi fih il-lactose (zokkor tal-halib). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tiehu {Isem (Ivvintat)}

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża tas-soltu hi ta' pillola waħda ta' {Isem (Ivvintat)} li tittiehed darba kuljum. Jekk tiehu {Isem (Ivvintat)} kuljum fl-istess hin jgħinek tiftakar meta għandek tiehu l-pillola tiegħek.

Il-pillola tista' tittiehed mal-ikel jew waħedha u għandha tinbela' shiħa ma' tazza ilma jew likwidu ieħor.

Kemm għandek tibqa' tiehu {Isem (Ivvintat)}

Għandek tibqa' tuża {Isem (Ivvintat)} kuljum sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek. Jista' jkollok bżonn tibqa' tiehdu għal xhur jew saħansitra snin. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar għal kemm żmien għandek tibqa' tiehu {Isem (Ivvintat)}, kellem lit-tabib tiegħek.

Viżti ta' kontroll matul it-trattament b' {Isem (Ivvintat)}

Ghandek tiehu din il-medicina biss taht superviżjoni medika stretta. It-tabib tieghek se jiċċekkja regolarment il-kundizzjoni tieghek biex jara jekk it-trattament hux qed ikollu l-aħjar effett.

{Isem (Ivvintat)} jista' jwassal biex l-ghadam tieghek jirraq jew jitmermer (osteoporozzi) minhabba nuqqas ta' oestrogeni f'gismek. It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jkejjel id-densità tal-ghadam tieghek (*mod kif jiċċekkja għall-osteoporozzi*) qabel, waqt u wara t-trattament.

Jekk tiehu {Isem (Ivvintat)} aktar milli suppost

Jekk hadt wisq {Isem (Ivvintat)}, jew jekk xi haddiehor bi żball ha l-pilloli tieghek, ikkuntattja lit-tabib jew lill-isptar għal parir minnufih. Urihom il-pakkett tal-pilloli. Jista' jkollok b'żonn trattament mediku.

Jekk tinsa tiehu {Isem (Ivvintat)}

- Jekk ikun kważi qorob il-hin li tiehu d-doża li jmissek (eż. fi żmien sagħtejn jew 3 sigħat), aqbez id-doża li tliet u hu d-doża li jmissek meta suppost.
- Inkella, hu d-doża hekk kif tiftakar, u wara hu l-pillola li jmissek kif kieku tagħmel normalment.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tiegħaf tiehu {Isem (Ivvintat)}

Tiqaqx fuq {Isem (Ivvintat)} sakemm ma jgħidlekx tagħmel dan it-tabib tieghek. Ara wkoll it-taqsimat ta' hawn fuq "Kem għandek tibqa' tiehu {Isem (Ivvintat)}".

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Hafna mill-effetti sekondarji huma bejn h'ief u moderati u normalment jitolqu wara ftit jiem jew ftit ġimgħat wara t-trattament.

Uhud minn dawn l-effetti sekondarji, bhalma huma l-fwawar, telf ta' xagħar jew fsada vaginali, jistgħu jsellu minhabba nuqqas ta' oestrogeni fil-ġisem tieghek.

Tallarmax ruhek b'din il-lista ta' effetti sekondarji possibbli. Jista' jkun li ma tgħaddi mill-ebda wiehed minnhom.

Uhud mill-effetti sekondarji jafu jkunu gravi:

Effetti sekondarji rari jew mhux komuni (i.e. jistgħu jaffettwaw bejn persuna u 100 ruh f'kull 10,000 pazjent):

- Dghufija, paralizi jew xi partijiet tal-ġisem ma jibqgħux iħossu (b'mod partikulari d-dirgħajn u r-riglejn), telf tal-koordinazzjoni, dardir, jew diffikultà biex titkellem jew tiehu n-nifs (sinjal ta' disturb fil-moħħ, eż. puplesija).
- Uġiġh oppressiv f'sidrek għal għarrieda (sinja ta' disturb fil-qalb).
- Diffikultà biex tiehu n-nifs, uġiġh f'sidrek, mejt, rata tal-qalb mghaġġla, ġilda li ssir blu, jew uġiġh għal għarried fid-dirgħajn, ir-riglejn jew is-saqajn (sinjali li jista' jkun ifforma xi embolu).
- Vina minfuha u hamra mill-aktar sensitiva li jekk tmissha taf tuġgħek hafna.
- Deni qawwi, bard jew ulċeri fil-halq minhabba infezzjonijiet (nuqqas ta' ċelloli bojod tad-dem).
- Viżta m'ajpra u gravi b'mod persistenti.

Jekk jiġri kwalunkwe wiehed minn dawn ta' hawn fuq, għid lit-tabib tieghek minnufih.

Għandek ukoll tinforma lit-tabib minnufih jekk tesperjenza kwalunkwe wiehed mis-sintomi li ġejjin inti u tirċievi t-trattament b' {Isem (Ivvintat)}.

- Nefha l-aktar f'wiċċek u f'għonqok (sinjali ta' reazzjoni allergika).

- Ġilda u għajnejn sofor, dardir, nuqqas ta' aptit, awrina skura (sinjali ta' epatite).
- Raxx, ġilda hamra, infafet fuq xofftejk, għajnejk jew halqek, ġilda titqaxxar, deni (sinjali ta' disturb fil-ġilda).

Xi effetti sekondarji huma komuni hafna. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jaffettwaw aktar minn 10 pazjenti f'kull 100.

- Fwawar
- Żieda fil-livell ta' kolesterol (iperkolesterolemija)
- Gheja
- Żieda fl-għaraq
- Uġigh fl-għadam u l-ġogi (artralġja)

Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, kellem lit-tabib tiegħek.

Xi effetti sekondarji huma komuni. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jaffettwaw bejn pazjent sa għaxar pazjenti f'kull 100.

- Raxx fuq il-ġilda
- Uġigh ta' ras
- Sturdament
- Mejt (normalment ma thossokx f'sikte)
- Disturbi gastrointestinali bħalma huma d-dardir, ir-rimettar, l-indigestjoni, il-konstipazzjoni, id-dijarrea
- Żieda jew telf ta' aptit
- Uġigh fil-muskoli
- L-għadam tiegħek jirqaq jew jitmermer (osteoporozi), li jwassal għal ksur ta' għadam f'xi każijiet (ara wkoll "Viżti ta' kontroll waqt it-trattament b' {Isem (Ivvintat)}" f'sezzjoni 3)
- Nefha fid-dirghajn, l-idejn, ir-riglejn, l-għekiesi (edima)
- Dipressjoni
- Żieda fil-piż
- Telf ta' xagħar
- Pressjoni għolja fid-demm (pressjoni għolja).
- Uġigh fl-addome
- Ġilda xotta
- Fsada vaġinali

Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, kellem lit-tabib tiegħek.

Effetti sekondarji ohrajn mhumiex komuni. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jaffettwaw bejn pazjent sa għaxar pazjenti f'kull 1,000.

- Disturbi fis-sistema nervuża bħalma huma l-anzjetà, tensjoni, irritabbiltà, sturdament, problemi tal-memorja, hedla ta' ngħas, nuqqas ta' rqaq
- Disturb fis-sensazzjoni, b'mod speċjali f'dak tal-mess
- Disturbi fl-għajnejn bħal viżta mċajpra, irritazzjoni tal-għajnejn
- Palpitazzjonijiet, rata mgħaġġla tat-tahbit tal-qalb
- Disturbi fil-ġilda bħalma huma l-hakk (urtikarja)
- Tisfija jew xuttaġni vaġinali
- Ebusija tal-ġogi (artrite)
- Uġigh f'sidrek
- Deni
- Ghatx, disurb fit-togħma, halq xott
- Membrani mokuži xotti
- Telf ta' piż
- Infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina, zieda fil-frekwenza tal-awrina
- Soghla
- Żieda fil-livell tal-enzimi

Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, kellem lit-tabib tiegħek.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

5. Kif taħzen {Isem (Ivvintat)}

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih {Isem (Ivvintat)}

- Is-sustanza attiva hi letrozole. Kull pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg letrozole.
- Is-sustanzi l-oħra huma [Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Kif jidher {Isem (Ivvintat)} u l-kontenuti tal-pakkett

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Dan il-prodott mediċinali huwa awtorizzat fl-istati membri tal-EEA b'dawn l-ismijiet:

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f' {XX/SSSS}.

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]