

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect

Notă: Acest RCP, etichetare și prospect reprezintă versiunea validă la momentul deciziei Comisiei.

După decizia Comisiei autoritățile competente ale Statelor Membre, în colaborare cu Statul Membru de referință, vor actualiza informațiile produsului după cerințe. Prin urmare, acest RCP, etichetare și prospect pot să nu reprezinte neapărat textul actual.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

{Numele inventat} și denumirile asociate (vezi Anexa I) concentrația forma farmaceutică
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

[A se completa la nivel național]

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

[A se completa la nivel național]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar invaziv cu receptori hormonalți în stadiu incipient la femeile în postmenopauză.
- Tratamentul adjuvant extins al neoplasmului mamar invaziv hormono-dependent la femeile în postmenopauză care au primit anterior terapie adjuvantă standard cu tamoxifen timp de 5 ani.
- Tratamentul de primă intenție al neoplasmului mamar hormono-dependent în stadiu avansat la femeile în postmenopauză.
- Tratamentul neoplasmului mamar în stadiu avansat diagnosticat la femeile aflate în postmenopauză naturală sau indusă artificial, după recădere sau progresia bolii, care au fost tratate anterior cu antiestrogeni.
- Tratamentul neo-adjuvant al neoplasmului mamar HER-2 negativ, la femeile aflate la menopauză, cu receptori hormonalți, la care chimioterapia nu este adecvată, iar intervenția chirurgicală imediată nu este indicată.

Nu s-a demonstrat eficacitatea administrării medicamentului la pacienți cu neoplasm mamar fără receptori hormonalți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pacienți adulți și vârstnici

Doza recomandată de {Numele inventat} este de 2,5 mg o dată pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

La pacienții cu boală în stadiu avansat sau metastazată, tratamentul cu {Numele inventat} trebuie continuat până când evoluția terapeutică favorabilă a tumorii este evidentă.

În schema de tratament adjuvant și adjuvant extins, se recomandă ca tratamentul cu {Numele inventat} să fie continuat timp de 5 ani sau până la apariția recăderii, oricare are loc mai întâi.

În schema de tratament adjuvant, poate fi avut în vedere un regim secvențial de tratament (letrozol 2 ani urmat de tamoxifen 3 ani) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

În schema de tratament neo-adjuvant, tratamentul cu {Numele inventat} poate fi continuat timp de 4 până la 8 luni pentru a stabili reducerea optimă a tumorii. Dacă răspunsul nu este adecvat, tratamentul

cu {Numele inventat} trebuie întrerupt și trebuie programată intervenția chirurgicală și/sau discutate cu pacienta alte opțiuni de tratament.

Copii și adolescenți

{Numele inventat} nu este recomandat pentru administrare la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea {Numele inventat} la copii și adolescenți cu vârsta de până la 17 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile sunt limitate și nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de {Numele inventat} la pacientele cu insuficiență renală și clearance al creatininei ≥ 10 ml/min. Datele disponibile la pacientele cu insuficiență renală și clearance al creatininei mai mic de 10 ml/min sunt insuficiente (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de {Numele inventat} la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Child-Pugh A sau B). Datele disponibile la pacientele cu insuficiență hepatică severă sunt insuficiente. Pacientele cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) necesită o supraveghere atentă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

{Numele inventat} trebuie administrat pe cale orală, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Status endocrin de premenopauză
- Sarcina (vezi pct. 4.6)
- Alăptarea (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Menopauză

La pacientele cu menopauză incertă, trebuie evaluate concentrațiile plasmatice ale hormonului luteinizant (LH), hormonului foliculostimulant (FSH) și/sau estradiolului înainte de începerea tratamentului cu {Numele inventat}. Numai femeilor în postmenopauză trebuie să li se administreze {Numele inventat}.

Insuficiență reală

Nu s-a studiat administrarea {Numele inventat} la un număr suficient de paciente cu un clearance al creatininei mai mic de 10 ml/min. Raportul posibil risc/beneficiu la aceste paciente trebuie avut în vedere înainte de administrarea medicamentului {Numele inventat}.

Insuficiență hepatică

La pacientele cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), expunerea sistemică și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare au fost aproximativ duble comparativ cu voluntarii sănătoși. Prin urmare, aceste paciente trebuie menținute sub supraveghere atentă (vezi pct. 5.2).

Efectele asupra sistemului osos

{Numele inventat} este un medicament potent în ceea ce privește efectul de scădere a concentrației plasmatice de estrogeni. Densitatea minerală osoasă a femeilor cu antecedente de osteoporoză și/sau fracturi sau care prezintă risc crescut de apariție a osteoporozei trebuie să se evalueze prin osteodensitometrie înainte de începerea tratamentului adjuvant și adjuvant extins și trebuie efectuată monitorizarea acestora în timpul și după tratamentul cu letrozol. Trebuie început tratamentul adecvat sau profilaxia adecvată osteoporozei, precum și monitorizarea atentă a acestora. În schema de tratament adjuvant, poate fi avut în vedere și un regim secvențial de tratament (letrozol 2 ani urmat de administrarea de tamoxifen 3 ani) în funcție de profilul de siguranță al pacientei (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.1).

Alte precauții

Trebuie evitată administrarea concomitentă a {Numele inventat} cu tamoxifen, alți antiestrogeni sau tratamente care conțin estrogeni deoarece aceste medicamente pot diminua acțiunea farmacologică a letrozolului (vezi pct. 4.5).

Deoarece conține lactoză, {Numele inventat} nu este recomandat la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metabolizarea letrozolului este parțial mediată de CYP2A6 și CYP3A4. Cimetidina, un inhibitor slab, nespecific, al enzimelor CYP450, nu a afectat concentrațiile plasmatice ale letrozolului. Nu se cunoaște efectul inhibitorilor potenți ai CYP450.

Până în prezent, nu există experiență clinică privind utilizarea {Numele inventat} în combinație cu estrogeni sau alte medicamente antineoplazice, altele decât tamoxifen. Tamoxifenul, alți antiestrogeni sau tratamente care conțin estrogeni pot diminua acțiunea farmacologică a letrozolului. Suplimentar, s-a demonstrat că administrarea tamoxifenului în asociere cu letrozolul a redus concentrațiile plasmatice ale letrozolului. Trebuie evitată administrarea concomitentă a letrozolului în asociere cu tamoxifen, alți antiestrogeni sau estrogeni.

Letrozolul inhibă *in vitro* izoenzimele 2A6 și, moderat, 2C19 ale citocromului P450, dar relevanța clinică este necunoscută. De aceea, administrarea concomitentă a medicamentelor a căror eliminare este dependentă, în principal, de aceste izoenzime și care au un indice terapeutic mic (de exemplu fenitoină, clopidrogel) trebuie făcută cu precauție.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei în premenopauză sau cu potențial fertil

{Numele inventat} trebuie administrat numai la femei în postmenopauză bine stabilită (vezi pct. 4.4). Deoarece au existat raportări conform cărora femeile și-au redobândit funcția ovariană pe parcursul tratamentului cu {Numele inventat} în ciuda postmenopauzei bine stabilite de la începutul tratamentului, medicul trebuie să discute despre metodele adecvate de contracepție, când este necesar.

Sarcina

Pe baza experienței la om, au fost raportate cazuri izolate de defecte congenitale (fuziune labială, organe genitale ambigue), {Numele inventat} determină malformații congenitale în cazul administrării pe parcursul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

{Numele inventat} este contraindicat pe parcursul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă letrozolul și metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

{Numele inventat} este contraindicat pe parcursul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Acțiunea farmacologică a letrozolului este de a reduce producția de estrogen prin inhibarea aromatazei. La femeile la premenopauză, inhibarea sintezei estrogenilor conduce la reacții de răspuns care constau în creșteri ale concentrațiilor plasmatice la gonadotropinelor (LH, FSH). Concentrațiile plasmatice crescute ale FSH stimulează, la rândul lor, creșterea foliculară și poate induce ovulația.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

{Numele inventat} are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Deoarece s-a observat apariția oboselii și amețelilor în cazul utilizării {Numele inventat}, iar somnolența a fost raportată mai puțin frecvent, se recomandă precauție în cazul conducerii vehiculelor sau al folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Frecvența reacțiilor adverse ale {Numele inventat} se bazează, în principal, pe date colectate din studii clinice.

Până la aproximativ o treime din pacientele tratate cu {Numele inventat} în schema de tratament pentru stadiul metastatic și aproximativ 80% dintre paciente din schema de tratament adjuvant, ca și din schema de tratament adjuvant extins, au prezentat reacții adverse. Majoritatea reacțiilor adverse au apărut în primele câteva săptămâni de tratament.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice au fost bufeuri, hipercolesterolemie, artralgii, fatigabilitate, hipersudorație și greață.

Reacții adverse suplimentare importante care pot apărea la administrarea {Numele inventat} sunt: evenimente scheletale cum sunt osteoporoza și/sau fracturi osoase și evenimente cardiovasculare (inclusiv evenimente cerebrovasculare și tromboembolice). Categoria de frecvență pentru aceste reacții adverse este descrisă în Tabelul 1.

Lista reacțiilor adverse sub formă tabelară

Frecvența reacțiilor adverse ale {Numele inventat} se bazează, în principal, pe date colectate din studii clinice.

Următoarele reacții adverse, enumerate în Tabelul 1, au fost raportate din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață cu {Numele inventat}:

Tabelul 1

Reacțiile adverse sunt clasificate în ordinea frecvenței, mai întâi cele mai frecvente, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente $\geq 10\%$, frecvente $\geq 1\%$ și $< 10\%$, mai puțin frecvente $\geq 0,1\%$ și $< 1\%$, rare $\geq 0,01\%$ și $< 0,1\%$, foarte rare $< 0,01\%$, cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente: Infecții ale tractului urinar

Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)

Mai puțin frecvente: Durere tumorală¹

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: Leucopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvență necunoscută: Reacție anafilactică

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente: Hipercolesterolemie
Frecvente: Anorexie, creșterea apetitului alimentar

Tulburări psihice

Frecvente: Depresie
Mai puțin: Anxietate, inclusiv nervozitate, iritabilitate

frecvente:

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Cefalee, amețeli

Mai puțin
frecvente: Somnolență, insomnie, afectarea memoriei, disestezie (inclusiv parestezie, hipoestezie), tulburări ale gustului, accident vascular cerebral

Tulburări oculare

Mai puțin
frecvente: Cataractă, iritație oculară, vedere încețoșată

Tulburări cardiace

Mai puțin
frecvente: Palpitații¹, tahicardie, evenimente cardiace ischemice (inclusiv nou debut de angină sau agravarea anginei, angină care necesită intervenție chirurgicală, infarct miocardic și ischemie miocardică)

Tulburări vasculare

Foarte frecvente: Bufeuri

Frecvente: Hipertensiune arterială

Mai puțin
frecvente: Tromboflebită (inclusiv tromboflebită superficială și profundă)

Rare: Embolie pulmonară, tromboză arterială, accident vascular cerebral

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin
frecvente: Dispnee, tuse

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Greață, dispepsie¹, constipație, durere abdominală, diaree, vărsături

Mai puțin
frecvente: Xerostomie, stomatită¹

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin
frecvente: Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice

Cu frecvență
necunoscută: Hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: Hipersudorație

Frecvente: Alopecie, erupții cutanate (inclusiv erupții cutanate eritematoase, maculo-papulare, psoriaziforme și veziculare), xerodermie

Mai puțin
frecvente: Prurit, urticarie

Cu frecvență
necunoscută: Angioedem, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: Artralгии

Frecvente: Mialgie, durere osoasă¹, osteoporoză, fracturi osoase

Mai puțin
frecvente: Artrită

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin
frecvente: Creșterea frecvenței micțiunilor

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente: Sângerare vaginală

Mai puțin
frecvente: Secreție vaginală, uscăciunea mucoasei vaginale, mastodinie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Fatigabilitate (inclusiv astenie, stare generală de rău)

Frecvente: Edeme periferice

Mai puțin
frecvente: Edeme generale, uscăciunea mucoaselor, sete, febră

Investigații diagnostice

Frecvente: Creștere în greutate
 Mai puțin Scădere în greutate
 frecvente:

[†] Reacții adverse raportate numai în schema de tratament pentru stadiul metastatic

Unele reacții adverse au fost raportate cu frecvențe mult diferite în schema de tratament adjuvant. Tabelele de mai jos furnizează informații privind diferențele semnificative dintre {Numele inventat} comparativ cu tamoxifen în monoterapie și tratamentul succesiv cu {Numele inventat}-tamoxifen:

Tabelul 2 Tratament adjuvant cu {Numele inventat} în monoterapie comparativ cu tratamentul cu tamoxifen în monoterapie – evenimente adverse cu diferențe semnificative

	{Numele inventat}, incidență	Tamoxifen, incidență
Fracturi osoase	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporoză	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Evenimente tromboembolice	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Infarct miocardic	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Hiperplazie endometrială / neoplasm endometrial	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)
Notă: Durata mediană a tratamentului 60 luni. Perioada de raportare include perioada de tratament plus 30 zile de la încetarea tratamentului. Procentajele din paranteză indică frecvența evenimentului, în orice moment, după randomizare, inclusiv în perioada de tratament de după studiu. Monitorizarea mediană a fost de 73 luni.		

Tabelul 3 Tratament succesiv comparativ cu {Numele inventat} în monoterapie – evenimente adverse cu diferențe semnificative

	{Numele inventat} în monoterapie	{Numele inventat}->tamoxifen	Tamoxifen->{Numele inventat}
Fracturi osoase	9,9%	7,6%*	9,6%
Tulburări endometriale proliferative	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hipercolesterolemie	52,5%	44,2%*	40,8%*
Bufeuri	37,7%	41,7%**	43,9%**
Sângerări vaginale	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Semnificativ mai puține decât la administrarea {Numele inventat} în monoterapie ** Semnificativ mai multe decât la administrarea {Numele inventat} în monoterapie Notă : Perioada de raportare este inclusă în durata tratamentului sau într-o perioadă de 30 de zile de la încetarea tratamentului			

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse cardiace

În schema de tratament adjuvant, pe lângă datele prezentate în Tabelul 2, au fost raportate următoarele evenimente adverse privind {Numele inventat}, respectiv tamoxifen (la o durată mediană de tratament de 60 luni plus 30 zile): angină care necesită intervenție chirurgicală (1,0% comparativ cu 1,0%); insuficiență cardiacă (1,1% comparativ cu 0,6%); hipertensiune arterială (5,6% comparativ cu 5,7%); accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (2,1% comparativ cu 1,9%).

În schema de tratament adjuvant extins privind {Numele inventat} (durata mediană de tratament 5 ani) și placebo (durata mediană de tratament 3 ani) au fost raportate: angină care necesită intervenție chirurgicală (0,8% comparativ cu 0,6%); angină de novo sau angină agravată (1,4% comparativ cu 1,0%); infarct miocardic (1,0% comparativ cu 0,7%); eveniment tromboembolic * (0,9% comparativ cu 0,3%); accident vascular cerebral/ atac ischemic tranzitor* (1,5% comparativ cu 0,8%).

Evenimentele marcate cu * au fost semnificativ diferite din punct de vedere statistic în cadrul celor două brațe de tratament.

Reacții adverse scheletice

Pentru date de siguranță privind reacțiile adverse scheletice, provenite din schema de tratament adjuvant, vă rugăm să consultați Tabelul 2.

În schema de tratament adjuvant extins, semnificativ mai multe paciente tratate cu {Numele inventat} au prezentat fracturi osoase sau osteoporoză (fracturi osoase 10,4% și osteoporoză 12,2%) comparativ cu pacientele din brațul în cadrul căruia s-a administrat placebo (5,8%, respectiv 6,4%). Durata mediană a tratamentului a fost de 5 ani pentru {Numele inventat} comparativ cu 3 ani pentru placebo.

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri izolate de supradozaj cu {Numele inventat}.

Nu se cunoaște un tratament specific pentru supradozaj; tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Terapie endocrină. Antagonist hormonal și medicamente asociate: inhibitor al aromatazei, codul ATC: L02BG04.

Efecte farmacodinamice

Eliminarea stimulării creșterii tumorale mediate de estrogeni este o condiție necesară pentru obținerea răspunsului terapeutic tumoral în cazurile în care creșterea țesutului tumoral depinde de prezența estrogenilor și în cazul în care se recurge la terapie endocrină. La femeile în postmenopauză, estrogenii sunt sintetizați, în principal, prin acțiunea aromatazei, care transformă androgenii suprarenalieni - mai ales androstendiona și testosteronul - în estronă și estradiol. Supresia biosintezei estrogenilor în țesuturile periferice și în țesutul neoplazic poate fi obținută prin inhibarea specifică a aromatazei.

Letrozolul este un inhibitor nesteroidian al aromatazei. El inhibă aromataza prin legarea competitivă de gruparea hem a subunității citocrom P450 a aromatazei, ceea ce determină o reducere a biosintezei estrogenului în toate țesuturile.

Administrarea la femeile sănătoase în postmenopauză a dozelor unice de 0,1 mg, 0,5 mg și 2,5 mg letrozol a determinat scăderea concentrațiilor plasmatice ale estronei și estradiolului cu 75%, 78%, respectiv 78% față de valorile de bază. Scăderea maximă este obținută după 48-78 ore.

În postmenopauză, administrarea, la pacientele cu neoplasm mamar în stadiu avansat, a dozelor zilnice de 0,1 mg și 5 mg a determinat, la toate pacientele tratate, scăderea concentrațiilor plasmatice ale estradiolului, estronei și sulfatului de estronă cu 75-95% față de valorile de bază. În cazul administrării dozelor de 0,5 mg sau mai mari, multe valori ale concentrațiilor plasmatice ale estronei și sulfatului de estronă sunt sub limita de decelare a testelor, indicând faptul că, în cazul administrării acestor doze, s-a obținut o supresie estrogenică mai mare. La toate aceste paciente, supresia estrogenică s-a menținut de-a lungul tratamentului.

Letrozol inhibă cu o mare specificitate activitatea aromatazei. Nu s-a observat afectarea steroidogenezei suprarenaliene. Nu s-au observat modificări semnificative clinic ale concentrațiilor plasmatice ale cortizolului, aldosteronului, 11-deoxicortizolului, 17-hidroxiprogesteronului și ACTH-ului sau ale activității reninei plasmatice la pacientele în postmenopauză, tratate cu o doză zilnică de letrozol de 0,1 mg până la 5 mg. Testul de stimulare la ACTH efectuat după 6 și 12 săptămâni de

tratament cu doze zilnice de 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg și 5 mg nu a indicat nicio diminuare a sintezei de aldosteron sau cortizol. De aceea, nu este necesară administrarea suplimentară de glucocorticoizi și mineralcorticoizi.

Nu s-au observat modificări ale concentrațiilor plasmatice ale androgenilor (androstenedionă și testosteron) la femeile sănătoase aflate în postmenopauză, după administrarea unor doze unice de 0,1 mg, 0,5 mg și 2,5 mg letrozol sau ale concentrației plasmatice a androstendionului la paciente în postmenopauza tratate cu doze zilnice între 0,1 mg și 5 mg, indicând că blocarea biosintezei estrogenilor nu determină acumularea precursorilor androgenici. La paciente, concentrațiile plasmatice ale LH și FSH nu sunt modificate de letrozol și nici funcția tiroidiană, evaluată prin determinarea TSH, T₄ și T₃.

Tratamentul adjuvant

Studiul BIG 1-98

BIG 1 – 98 este un studiu multicentric, dublu orb, randomizat, în care peste 8000 paciente în postmenopauză cu neoplasm mamar cu receptori hormonalți în stadiu incipient au fost alocate aleatoriu pentru următoarele tratamente: A. tamoxifen, administrat timp de 5 ani; B. {Numele inventat}, administrat timp de 5 ani; C. tamoxifen, administrat timp de 2 ani, urmat de {Numele inventat} administrat timp de 3 ani; D. {Numele inventat} administrat timp de 2 ani urmat de tamoxifen administrat timp de 3 ani.

Criteriul principal de evaluare a fost supraviețuirea fără boală (SFB); criteriile secundare de evaluare au fost timpul până la metastaze la distanță (TMD), supraviețuirea fără boală, cu manifestări la distanță (SFBMD), supraviețuirea globală (SG), supraviețuirea fără boală cu manifestări sistemice (SFMS), neoplasm mamar invaziv (contralateral) și timpul până la reapariția neoplasmului mamar.

Rezultate privind eficiența la o mediană de urmărire de 26 și 60 luni

Datele din Tabelul 4 reflectă rezultatele Analizei Primare (Primary Core Analysis/PCA) pe baza datelor din brațele de tratament în monoterapie (A și B) și din cele două brațe de tratament, cu treceri de la un medicament la altul (C și D), la durată mediană de tratament de 24 luni și o durată mediană de urmărire de 26 luni-și la o durată mediană de tratament de 32 luni și o mediană de urmărire de 60 luni.

Valorile SFB la 5 ani au fost de 84% pentru {Numele inventat} și 81,4% pentru tamoxifen.

Tabelul 4 Analiza primară: Supraviețuirea fără boală și globală, la o mediană de urmărire de 26 luni și la o mediană de urmărire de 60 luni (populație în intenție de tratament)

	Analiză primară					
	Durată mediană de urmărire de 26 luni			Durată mediană de urmărire de 60 luni		
	{Numele inventat} N=4003	Tamoxifen N=4007	RR ¹ (Î 95%) p	{Numele inventat} N=4003	Tamoxifen N=4007	RR ¹ (Î 95%) p
Supraviețuirea fără boală (criteriu principal) – evenimente (definiția din protocol ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Supraviețuirea globală (criteriu secundar)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)
Numărul deceselor (total)						

RR = risc relativ; Î = interval de încredere

¹ testul Logrank, stratificat în funcție de opțiunea de randomizare și administrarea anterioară a chimioterapiei (da/nu)

² Evenimente SFB: recidivă loco-regională, metastaze la distanță, neoplasm mamar invaziv contralateral, a doua neoplazie primară (non-mamară), deces din orice cauză, fără niciun eveniment anterior asociat neoplasmului.

Rezultatele privind eficacitatea la o mediană de urmărire de 73 luni (numai analiza brațelor de monoterapie)

Actualizarea pe termen lung a eficienței monoterapiei cu {Numele inventat} în cadrul Analizei brațelor de monoterapie (Monotherapy Arms Analysis/MAA) în comparație cu monoterapia cu tamoxifen (durata mediană a tratamentului adjuvant: 5 ani) este prezentată în Tabelul 5.

Tabelul 5 Analizei brațelor de monoterapie: Supraviețuirea fără boală și supraviețuirea globală la o mediană de urmărire de 73 luni (populație cu intenție de tratament)

	{Numele inventat}	Tamoxifen N=2459	Risc relativ ¹ (Î 95%)	Valoarea p
Supraviețuirea fără boală (criteriu principal) ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Timpul până la metastaze la distanță (criteriu secundar)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Supraviețuirea globală (criteriu secundar) - numărul deceselor	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
Analiza monitorizată a supraviețuirii fără boală ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
Analiza monitorizată a ST ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

¹ testul Logrank, stratificat în funcție de opțiunea de randomizare și administrarea anterioară a chimioterapiei (da/nu)

² Evenimente SFB: recidivă loco-regională, metastaze la distanță, neoplasm mamar invaziv contralateral, a doua neoplazie primară (non-mamară), deces din orice cauză, fără niciun eveniment anterior asociat neoplasmului.

³ Observațiile din brațul de tratament cu tamoxifen monitorizate la data trecerii selective la terapia cu letrozol

Analiza tratamentelor secvențiale (STA)

Analiza tratamentelor secvențiale (The Sequential Treatments Analysis/STA) abordează cea de-a doua problemă primară a studiului BIG 1-98, și anume dacă succesiunea administrării tamoxifen și letrozol ar fi superioară administrării acestor medicamente în monoterapie. Nu au existat diferențe

semnificative privind SFB, SG, SFBMS sau SFBMD de la momentul trecerii la altă terapie în ce privește administrarea medicamentelor în monoterapie (Tabelul 6).

Tabelul 6 Analiza tratamentelor secvențiale: Supraviețuirea fără boală la administrarea letrozolului ca terapie endocrină de primă linie (populația care a trecut la altă terapie în cadrul STA)

	N	Număr de evenimente ¹	Risc relativ ²	(interval de încredere 97,5%)	Mode Cox Valoare p
[Letrozol →]Tamoxifen	1460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
Letrozol	1463	178			

1 Definiția protocolului, inclusiv a doua neoplazie primare non-mamară, după trecerea la altă terapie / după doi ani

2 Modificat de administrarea chimioterapiei

Nu au existat diferențe semnificative privind SFB, SG, SFBMS sau SFBMD în oricare dintre STA din comparațiile pereche aferente randomizării (Tabelul 7).

Tabelul 7 Analizele tratamentelor secvențiale de la randomizare (STA-R) sau supraviețuirea fără boală (ITT STA-populație R)

	Letrozol → Tamoxifen	Letrozol
Număr de pacienți	1540	1546
Număr de pacienți cu evenimente SFB (definiția din protocol)	236	248
Risc relativ ¹ (ÎI 99%)	0,96 (0,76; 1,21)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen ²
Număr de pacienți	1540	1548
Număr de pacienți cu evenimente SFB (definiția din protocol)	236	269
Risc relativ ¹ (ÎI 99%)	0,87 (0,69; 1,09)	
¹ Modificat de administrarea chimioterapiei (da/nu)		
² 624 (40%) pacienți au trecut selectiv la tratamentul cu letrozol, după deschiderea brațului de tratament cu tamoxifen în 2005		

Studiul D2407

Studiul D2407 este un studiu deschis, randomizat, multicentric, post-aprobare, destinat să compare efectele tratamentului adjuvant cu letrozol și tamoxifen asupra densității minerale a oaselor (DMO) și profilelor lipidelor serice. A fost randomizat un total de 262 femei aflate în postmenopauză fie pentru administrarea de letrozol timp de 5 ani, fie pentru administrarea de tamoxifen timp de 2 ani, urmați de 3 ani cu administrare de letrozol.

După 24 de luni, a existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în cadrul criteriului principal de evaluare; DMO la nivelul zonei lombare arăta o reducere mediană cu 4,1% în brațul de tratament cu letrozol în comparație cu o creștere mediană de 0,3% în brațul de tratament cu tamoxifen

Nicio pacientă cu DMO inițială normală nu a dezvoltat osteoporoză în anul 2 și numai 1 pacientă care suferea inițial de osteoporoză (scor T de -1,9) a dezvoltat osteoporoză în timpul perioadei de tratament (evaluare conform revizuirii centrale).

Rezultatele privind DMO totală în zona șoldului au fost similare cu cele pentru DMO din zona lombară, dar mai puțin accentuate.

Nu a existat nicio diferență semnificativă între tratamente în ce privește fracturile - 15% în brațul de tratament cu letrozol și 17% în brațul de tratament cu tamoxifen.

În brațul de tratament cu tamoxifen, mediana totală a concentrațiilor plasmatice de colesterol a scăzut cu 16% după 6 luni în comparație cu valoarea inițială; s-a observat, de asemenea, o reducere similară la vizite ulterioare de până la 24 de luni. În brațul de tratament cu letrozol, mediana totală a nivelurilor de colesterol a fost relativ stabilă în timp, diferențele dintre cele 2 brațe fiind statistic semnificative în favoarea tamoxifenului în orice moment.

Tratament adjuvant extins (MA-17)

Într-un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo (MA-17), peste 5100 paciente în postmenopauză cu neoplasm mamar primar cu receptori hormonal sau de etiologie necunoscută care nu mai prezentau semne de boală după efectuarea tratamentului cu tamoxifen (4,5-6 ani) au fost randomizate pentru a li se administra fie {Numele inventat}, fie placebo timp de 5 ani.

Criteriul principal de evaluare a fost supraviețuirea fără boală, definită ca fiind intervalul dintre momentul randomizării și prima apariție a recidivei loco-regionale, metastazelor la distanță sau neoplasmului mamar contralateral.

Analiza primară efectuată la o mediană de urmărire de aproximativ 28 luni (25% dintre paciente fiind urmărite cel puțin 38 luni) a arătat că {Numele inventat} reduce semnificativ riscul recurenței neoplasmului mamar cu 42% comparativ cu administrarea de placebo (RR 0,58; ÎI 95% 0,45, 0,76 $p=0,00003$). Beneficiul în favoarea letrozolului a fost observat indiferent de status-ul ganglionilor limfatici. Nu a existat nicio diferență semnificativă privind supraviețuirea globală: ({Numele inventat} 51 decese; placebo 62; RR 0,82; ÎI 95% 0,56, 1,19).

Ulterior, după prima analiză intermediară, studiul a continuat, fără a mai fi orb și a continuat în manieră deschisă, iar pacientele din brațul de tratament cu placebo au putut trece la {Numele inventat}, pe o perioadă de până la 5 ani. Peste 60% dintre pacientele, eligibile, din brațul de tratament cu placebo (fără boală, la continuarea studiului fără a mai fi orb) au optat pentru trecerea la {Numele inventat}. Analiza finală a inclus 1551 de femei care au trecut de la placebo la {Numele inventat} la o mediană a duratei de tratament de 31 de luni (între 12 și 106 luni) de la finalizarea terapiei adjuvante cu tamoxifen. Mediana duratei de tratament cu {Numele inventat} după trecere a fost de 40 de luni.

Analiza finală, efectuată la o mediană de urmărire de 62 de luni, a confirmat reducerea semnificativă a riscului reapariției neoplasmului mamar la administrarea de {Numele inventat}.

Tabelul 8 Supraviețuire fără boală și supraviețuire globală (Populație cu intenție modificată de tratament)

		Mediană de urmărire 28 luni			Mediană de urmărire 62 luni		
		Letrozol N=2582	Placebo N=2586	RR (95% CI) ² <i>p</i> value	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	RR (95% CI) ² Valoarea <i>p</i>
Supraviețuirea	fără						
boală³							
Evenimente		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)
Rată supraviețuire fără boală la 4 ani		94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Supraviețuire fără boală³, inclusiv decese din orice cauză							
Evenimente		122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77; 1,03)
Rată supraviețuire fără boală la 5 ani		90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Metastaze la distanță							
Evenimente		57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70; 1,10)
Supraviețuire globală							
Decese		51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Decese ⁴		--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

RR = Risc relativ; ÎI = Interval de încredere

¹ Când studiul nu a mai fost orb în 2003, 1551 de pacienți din brațul randomizat placebo (60% din totalul celor eligibile pentru trecerea la altă terapie – și anume cele fără îmbolnăvire) au trecut la letrozol la o mediană de 31 de luni după randomizare. Analizele prezentate aici ignoră trecerea sub principiul intenției de tratament.

² Stratificat după stadiul receptorilor, stadiul ganglionilor limfatici și chimioterapie adjuvantă prealabilă.

³ Definiția protocolului privind evenimentele de supraviețuire fără boală: recurență loco-regională, metastaze la distanță sau neoplasm mamar contralateral.

⁴ Analiză exploratorie, cenzurarea timpilor de urmărire la data trecerii la altă terapie (dacă are loc) în brațul placebo.

⁵ Mediană de urmărire 62 luni.

⁶ Mediană de urmărire până la trecerea la altă terapie (dacă are loc) 37 luni.

În cadrul sub-studiului MA-17 privind masa osoasă, în care s-au administrat concomitent calciu și vitamina D, creșterile mai mari privind DMO comparativ cu valorile de bază au apărut la administrarea {Numele inventat} comparativ cu placebo. Singura diferență semnificativă din punct de vedere statistic a apărut la 2 ani și a fost observată la DMO totală în zona șoldului (reducerea mediană a letrozolului cu 3,8% comparativ cu reducerea mediană placebo cu 2,0%).

În sub-studiul MA-17 privind lipidele, nu a existat nici o diferență semnificativă între grupul letrozol și grupul placebo privind concentrațiile plasmatice ale colesterolului total sau orice fracție de lipide.

În sub-studiul privind calitatea vieții, nu au fost observate diferențe semnificative la nivelul sumarelor scorurilor fizice sau mentale sau la nivelul oricărui scor de pe scala SF-36. Pe scara MENQOL, mult mai multe femei cărora li s-a administrat {Numele inventat} decât cele cărora li s-a administrat placebo au avut neplăceri (în general, în primul an de tratament) de pe urma simptomelor aferente lipsei de estrogen – bufeuri și uscăciune vaginală. Simptomul care a deranjat cele mai multe femei în

ambele brațe de tratament au fost durerile musculare, cu o diferență statistic semnificativă în favoarea placebo.

Tratament neo-adjuvant

A fost efectuat un studiu dublu-orb (P024) la 337 paciente cu neoplasm mamar în postmenopauză, cărora li s-a administrat în mod aleatoriu fie {Numele inventat} 2,5 mg timp de 4 luni, fie tamoxifen timp de 4 luni. La momentul inițial, toate pacientele prezentau tumori în stadiul T₂-T_{4c}, N₀₋₂, M₀, cu ER și/sau PgR și niciuna dintre paciente nu ar fi fost eligibilă pentru intervenții chirurgicale cu conservare mamară. Pe baza evaluării clinice, au existat 55% răspunsuri obiective în brațul de tratament în care s-a administrat {Numele inventat} comparativ cu 36% în brațul de tratament în care s-a administrat tamoxifen ($p<0,001$). Aceste date au fost confirmate în mod consecvent de ecografii ({Numele inventat} 35% comparativ cu tamoxifen 25%, $p=0,04$) și mamografii ({Numele inventat} 34% comparativ cu tamoxifen 16%, $p<0,001$). În total, 45% dintre pacientele din grupul în care s-a administrat {Numele inventat} comparativ cu 35% dintre pacientele din grupul în care s-a administrat tamoxifen ($p=0,02$) au efectuat tratament cu conservarea mamară. În timpul unei perioade de tratament pre-operatorii, de 4 luni, 12% dintre pacientele tratate cu {Numele inventat} și 17% dintre pacientele tratate cu tamoxifen au înregistrat o progresie a bolii la evaluarea clinică.

Tratamentul de primă intenție

Un studiu controlat, dublu orb, a fost efectuat pentru a compara administrarea a {Numele inventat} (letrozol) 2,5 mg față de administrarea a 20 mg tamoxifen, ca tratament de primă intenție în cazul femeilor în postmenopauză cu neoplasm mamar în stadiu avansat. La 907 femei, letrozolul s-a dovedit a fi superior tamoxifenului în ceea ce privește timpul până la progresia bolii (criteriu principal de evaluare) și în ceea ce privește răspunsul total obiectiv, timpul până la eșecul terapeutic și beneficiul clinic.

Rezultatele specifice sunt prezentate în Tabelul 9:

Tabelul 9 Rezultate după o perioadă mediană de urmărire de 32 luni

Variabile	Parametri statistici	{Numele inventat} N=453	Tamoxifen N=454
Timpul până la progresia bolii	Mediană	9,4 luni	6,0 luni
	(Îl 95% pentru mediană)	(8,9; 11,6 luni)	(5,4; 6,3 luni)
	Risc relativ (RR)		0,72
	(Îl 95% pentru RR)		(0,62; 0,83)
Rata răspunsului obiectiv (RRO)	p		<0,0001
	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(Îl 95% pentru frecvență)	(28; 36%)	(17; 25%)
	Risc relativ		1,78
	(Îl 95% pentru risc relativ)		(1,32; 2,40)
	p		0,0002

Timpul până la progresia bolii a fost semnificativ mai lung, iar frecvența de răspuns a fost semnificativ mai mare în cazul administrării letrozolului, indiferent dacă s-a administrat sau nu terapie antiestrogenică adjuvantă. Timpul până la progresia bolii a fost semnificativ mai lung în cazul administrării letrozolului indiferent de localizarea principală a bolii. Mediana timpului până la progresia bolii a fost de 12,1 luni pentru {Numele inventat} și 6,4 luni pentru tamoxifen la pacientele care prezentau doar boală a țesuturilor moi și de 8,3 luni pentru {Numele inventat} și 4,6 luni în cazul administrării tamoxifenului la pacientele cu metastaze viscerale.

Protocolul studiului a permis pacientelor să treacă la o altă terapie sau să-și întrerupă participarea la

studiu în condițiile progresiei bolii. Aproximativ 50% dintre paciente au trecut la brațul opus de tratament, iar trecerea a fost finalizată în 36 luni. Valoarea mediană a perioadei de tratament până în momentul încrucișării a fost de 17 luni (încrucișarea {Numele inventat} cu tamoxifen) și 13 luni (încrucișarea tamoxifenului cu {Numele inventat}).

Tratamentul de primă intenție cu {Numele inventat} efectuat la pacientele cu neoplasm mamar în stadiu avansat a determinat o valoare mediană a supraviețuirii de 34 luni comparativ cu 30 luni în cazul utilizării tamoxifenului (logrank test $p=0,53$, fără semnificație). Lipsa unui avantaj terapeutic în cazul administrării {Numele inventat} asupra supraviețuirii globale poate fi explicată datorită protocolului studiului care permite încrucișarea brațelor de tratament.

Tratament de a doua intenție

S-au efectuat două studii clinice bine controlate, pentru compararea administrării a două doze de letrozol (0,5 mg și 2,5 mg) cu administrarea acetatului de megestrol, respectiv cu aminoglutetimidă, la femei în postmenopauză cu neoplasm mamar în stadiu avansat tratate anterior cu antiestrogeni.

Timpul până la progresia bolii nu a fost diferit în mod semnificativ între grupul la care s-a administrat letrozol 2,5 mg și grupul la care s-a administrat acetatul de megestrol ($p=0,07$). S-au observat diferențe semnificative statistic în favoarea administrării letrozol 2,5 mg comparativ cu administrarea acetatului de megestrol în ceea ce privește frecvența răspunsului tumoral global obiectiv (24% față de 16%, $p=0,04$) și timpul până la eșecul terapeutic ($p=0,04$). Supraviețuirea globală nu a fost diferită între cele 2 brațe ale studiului ($p=0,2$).

În al doilea studiu, frecvența răspunsului terapeutic nu a fost diferită semnificativ între grupul la care s-a administrat 2,5 mg letrozol și cel la care s-a administrat aminoglutetimidă ($p=0,06$). Administrarea a 2,5 mg letrozol a avut efecte superioare statistic celei a aminoglutetimidei în ceea ce privește timpul până la progresia bolii ($p=0,008$), timpul până la eșecul terapeutic ($p=0,003$) și supraviețuirea globală ($p=0,002$).

Neoplasm mamar la pacienți bărbați

Nu a fost studiată utilizarea {Numele inventat} la bărbați cu neoplasm mamar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Letrozolul este absorbit rapid și complet din tractul gastro-intestinal (biodisponibilitatea medie absolută: 99,9%). Alimentele scad ușor viteza absorbției (valoarea mediană a t_{max} : 1 oră în cazul administrării în condiții de repaus alimentar, respectiv, 2 ore în cazul administrării după masă; valoarea medie a C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l în cazul administrării în condiții de repaus alimentar, respectiv, $98,7 \pm 18,6$ nmol/l în cazul administrării după masă), dar intensitatea absorbției (ASC) nu este modificată. Efectul minor asupra vitezei de absorbție nu este considerat a fi relevant clinic și, de aceea, letrozolul poate fi administrat indiferent de orarul meselor.

Distribuție

Procentul de legare a letrozolului de proteinele plasmatice este de aproximativ 60%, în principal, de albumine (55%). Concentrația letrozolului în eritrocite este de 80% din cea plasmatică. După administrarea a 2,5 mg letrozol marcat cu ^{14}C , aproximativ 82% din radioactivitatea din plasmă este dată de compusul netransformat. Expunerea sistemică la metaboliți este redusă. Letrozolul este distribuit rapid și extensiv în țesuturi. Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformare

Clearance-ul metabolic până la obținerea metabolitului inactiv farmacologic carbinol este calea principală de eliminare a letrozolului ($Cl_m = 2,1$ l/h), dar este relativ lent comparativ cu fluxul plasmatic hepatic (aproximativ 90 l/h). Izoenzimele 3A4 și 2A6 ale citocromului P450 s-au dovedit a fi capabile să transforme letrozolul în acest metabolit. Formarea de metaboliți minori neidentificați și excreția directă renală și în fecale joacă doar un rol minor în eliminarea totală a letrozolului. În interval de

2 săptămâni după administrarea a 2,5 mg letrozol ^{14}C la voluntare sănătoase în postmenopauză, $88,2 \pm 7,6\%$ din radioactivitate a fost regăsită în urină și $3,8 \pm 0,9\%$ în fecale. Cel puțin 75% din radioactivitatea regăsită în urina de până la 216 ore ($84,7 \pm 7,8\%$ din doză) a fost atribuită metabolitului carbinol glucuronidat, aproximativ 9% unor metaboliți neidentificați și 6% letrozolului nemodificat.

Timul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală este de aproximativ 2 zile. După administrarea zilnică a 2,5 mg, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt realizate după 2-6 săptămâni. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt de aproximativ 7 ori mai mari decât concentrația realizată după administrarea unei singure doze de 2,5 mg și sunt de 1,5-2 ori mai mari decât valorile la starea de echilibru calculate pe baza concentrației realizate după administrarea unei singure doze, indicând o ușoară neliniaritate în farmacocinetica letrozolului după administrarea zilnică a 2,5 mg. Deoarece concentrațiile plasmatice constante sunt menținute în timp, se poate concluziona că nu are loc o acumulare continuă de letrozol

Grupuri speciale de pacienți

Vârșnici

Vârșta nu afectează farmacocinetica letrozolului.

Insuficiență renală

Într-un studiu care a inclus 19 voluntari cu grade diferite de insuficiență renală (clearance al creatininei la 24 ore între 9 și 116 ml/min) nu s-au observat modificări ale farmacocineticii letrozolului după administrarea unei singure doze de 2,5 mg.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu similar care a inclus subiecți cu grade diferite de insuficiență hepatică, valorile medii ale ASC ale voluntarilor cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) au fost cu 37% mai mari decât la voluntarii fără insuficiență hepatică, dar s-au menținut în intervalul de valori observate la voluntarii sănătoși. Într-un studiu comparativ al farmacocineticii letrozolului după administrare unică la opt subiecți de sex masculin cu ciroză hepatică și insuficiență hepatică severă (clasă C Child Pugh) și la voluntarii sănătoși (N=8), ASC și $t_{1/2}$ au crescut cu 95%, respectiv 187%. De aceea, se recomandă administrarea cu precauție a {Numele inventat} la pacienții cu insuficiență hepatică severă, doar după evaluarea individuală a raportului risc /beneficiu.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-o serie de studii preclinice de siguranță desfășurate la speciile de animale standard, nu au fost evidențiate semne ale toxicității sistemice sau la nivelul organului țintă.

Letrozolul a prezentat un grad scăzut de toxicitate acută la rozătoare expuse la doze de până la 2000 mg/kg. Letrozolul a determinat la câine semne de toxicitate moderată la doze de 100 mg/kg.

Principalele observații din studiile de toxicitate a dozelor repetate la șobolan și câine, cu durata de până la 12 luni, pot fi atribuite acțiunii farmacologice a compusului. Nivelul la care nu s-au observat efecte adverse a fost de 0,3 mg/kg la ambele specii.

Atât investigațiile *in vitro*, cât și cele *in vivo* asupra potențialului mutagen al letrozolului nu au indicat semne de genotoxicitate.

În cadrul unui studiu privind carcinogenitatea la șobolan, cu durata de 104 săptămâni, nu au fost observate tumori asociate tratamentului la masculi. La femele, a fost observată o incidență redusă a tumorilor mamare benigne și maligne, la toate dozele de letrozol.

Letrozolul a fost embriotoxic și fetotoxic la femelele gestante de șobolan și iepure după administrarea orală a medicamentului la doze relevante din punct de vedere clinic. La femelele de șobolan gestante, cu fetuși vii, a existat o creștere a incidenței malformațiilor fetale, craniu cu formă de cupolă și fuziunea vertebrelor cervicale/centrului vertebrelor. La iepure, nu s-a observat incidența crescută a

malformațiilor fetale. Nu se cunoaște dacă aceasta este o consecință indirectă a proprietăților farmacologice (inhibarea biosintezei estrogenilor) sau un efect direct al medicamentului (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Observațiile preclinice au fost limitate la cele asociate acțiunii farmacologice cunoscute, aceasta fiind singura problemă de siguranță la om ce rezultă din studiile preclinice la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

[A se completa la nivel național]

6.2 Incompatibilități

[A se completa la nivel național]

6.3 Perioada de valabilitate

[A se completa la nivel național]

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[A se completa la nivel național]

6.5 Natura și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

[A se completa la nivel național]

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - [a se completa la nivel național]

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[A se completa la nivel național]

PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

{Numele inventat} și denumirile asociate (vezi Anexa I) concentrația forma farmaceutică
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Letrozol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este {Numele inventat} și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați {Numele inventat}
3. Cum să luați {Numele inventat}
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează {Numele inventat}
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este {Numele inventat} și pentru ce se utilizează

What {Numele inventat} is and how it works

{Numele inventat} conține o substanță activă denumită letrozol. Aceasta aparține unui grup de medicamente denumite inhibitori de aromatază. Acest medicament este destinat tratamentului hormonal (sau endocrin) al cancerului de sân. Evoluția cancerului de sân este frecvent stimulată de estrogeni, hormoni sexuali feminini. {Numele inventat} reduce cantitatea de estrogeni, blocând o enzimă („aromatază”) implicată în producerea de estrogen, așadar poate bloca evoluția cancerului de sân care are nevoie de estrogeni pentru a se dezvolta. Ca urmare, celulele tumorale își încetinesc sau își opresc creșterea și/sau răspândirea spre alte părți ale organismului.

Pentru ce se utilizează {Numele inventat}

{Numele inventat} este utilizat în tratamentul cancerului de sân la femeile în postmenopauză, adică după încetarea menstruelor.

Se utilizează pentru a preveni reapariția cancerului. Poate fi administrat ca prim tratament înainte de intervenția chirurgicală pentru cancerul de sân în cazul în care intervenția chirurgicală imediată nu este adecvată sau poate fi administrat ca prim tratament după intervenția chirurgicală pentru cancer de sân sau după cinci ani de tratament cu tamixofen. De asemenea, {Numele inventat} este utilizat pentru a preveni răspândirea tumorii la alte părți ale corpului la paciențele cu cancer de sân în stadiu avansat.

Dacă aveți întrebări despre cum funcționează {Numele inventat} și de ce acest medicament v-a fost prescris, adresați-vă medicului.

2. Ce trebuie să știți înainte să {Numele inventat}

Urmați cu atenție toate instrucțiunile medicului. Acestea pot fi diferite de informațiile generale din acest prospect.

Nu luați {Numele inventat}

- dacă sunteți alergic la letrozol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6),
- dacă încă aveți menstrue, adică nu sunteți definitiv la menopauză,
- dacă sunteți gravidă,
- dacă alăptați.

Dacă oricare dintre aceste situații vi se aplică, **nu luați acest medicament și adresați-vă medicului dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

Înainte să luați {Numele inventat}, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- dacă suferiți de o boală de rinichi severă,
- dacă suferiți de o boală de ficat severă,
- dacă aveți istoric de osteoporoză și/sau fracturi (vezi și „Cum se monitorizează tratamentul cu {Numele inventat}” de la pct. 3).

Dacă oricare dintre aceste situații vi se aplică, **adresați-vă medicului dumneavoastră.** Acesta le va avea în vedere în timpul tratamentului cu {Numele inventat}.

Copii și adolescenți (sub 18 ani)

A nu se administra acest medicament la copii sau adolescenți.

Vârstnici (65 de ani și peste)

Persoanele de 65 de ani și peste pot lua acest medicament în aceeași doză ca pentru adulți.

{Numele inventat} împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

- Trebuie să luați numai {Numele inventat} când ați trecut prin menopauză. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră trebuie să discute cu dumneavoastră despre utilizarea de metode contraceptive eficiente deoarece există încă posibilitatea să puteți rămâne gravidă în timpul tratamentului cu {Numele inventat}.
- Nu trebuie să luați {Numele inventat} dacă sunteți gravidă sau alăptați deoarece acest lucru poate avea efecte nocive asupra copilului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă suferiți de amețeli, oboseală, somnolență sau stare generală alterată, nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje până când nu reveniți la o stare normală.

{Numele inventat} conține lactoză

{Numele inventat} conține lactoză (zahăr din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați {Numele inventat}

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza uzuală este de un comprimat de {Numele inventat} pe zi. Dacă luați {Numele inventat} la aceeași oră în fiecare zi, vă veți putea aminti mai ușor când să luați comprimatul.

Comprimatul poate fi luat cu sau fără alimente și trebuie înghițit întreg cu un pahar de apă sau alte

lichide.

Cât timp trebuie să luați {Numele inventat}

Continuați să luați {Numele inventat} zilnic pe perioada recomandată de medicul dumneavoastră. Este posibil să fie necesar să-l luați luni de zile sau chiar ani. Dacă aveți întrebări despre cât timp trebuie să luați {Numele inventat}, adresați-vă medicului.

Cum se monitorizează tratamentul cu {Numele inventat}

Trebuie să luați acest medicament numai sub supraveghere medicală strictă. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza regulat starea de sănătate pentru a verifica dacă tratamentul are efectul corespunzător.

{Numele inventat} poate conduce la reducerea sau deteriorarea masei osoase (osteoporoză) din cauza reducerii concentrațiilor de estrogen din organismul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate decide să vă evalueze densitatea osoasă (un mod de a monitoriza osteoporoza) înaintea, în timpul și după administrarea tratamentului.

Dacă luați mai mult {Numele inventat} decât trebuie

Dacă ați luat prea mult {Numele inventat} sau dacă altcineva a luat comprimatele dumneavoastră din greșeală, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la spital. Arătați ambalajul comprimatelor. Poate fi necesară instituirea unui tratament.

Dacă uitați să luați {Numele inventat}

- Dacă se apropie ora dozei următoare (de exemplu în 2 sau 3 ore), nu mai luați doza uitată și luați doza următoare la ora corectă.
- Altfel luați doza când vă amintiți, apoi luați comprimatul următor în mod normal.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați {Numele inventat}

Nu întrerupeți tratamentul cu {Numele inventat} dacă medicul nu vă recomandă acest lucru. De asemenea, a se vedea și punctul de mai sus „Cât timp trebuie să luați {Numele inventat}”.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare până la moderate și vor dispărea, în general, în câteva zile până la câteva săptămâni de tratament.

Unele dintre aceste reacții adverse, cum ar fi bufeurile, căderea părului sau sângerarea vaginală, pot fi cauzate de lipsa de estrogen din organism.

Nu vă alarmați la citirea acestei liste a posibilelor reacții adverse. Este posibil să nu suferiți de niciuna dintre ele.

Unele reacții adverse pot fi grave:

Rare sau mai puțin frecvente (adică pot afecta între 1 și 100 pacienți din 10000):

- Slăbiciune, paralizie sau pierderea acuității tactile în orice parte a corpului (mai ales, în braț sau picior), pierderea capacității de coordonare, greață sau dificultăți de vorbire sau respirație (semne ale unei tulburări a sistemului nervos, de exemplu accident vascular cerebral).
- Durere toracică bruscă și puternică (semn al unei afecțiuni a inimii).
- Dificultăți de respirație, dureri toracice, leșin, ritm rapid al inimii, decolorare și albăstrirea a pielii sau durere bruscă în braț, picior sau laba piciorului (semne ale unui posibil cheag format).
- Umflarea sau înroșirea unei vene care este extrem de moale și, posibil, dureroasă la atingere.
- Febră severă, frisoane sau ulcerări în gură cauzate de infecții (număr redus de leucocite).

- Tulburări severe și persistente de vedere.

Dacă suferiți de oricare dintre reacțiile de mai sus, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

De asemenea, trebuie să-l informați pe medicul dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome în timpul tratamentului cu {Numele inventat}:

- Umflarea, în principal, a feței și gâtului (semne ale unei reacții alergice).
- Îngălbenirea pielii și albului ochilor, greață, pierderea apetitului, urină de culoare închisă (semne ale hepatitei).
- Eruptii pe piele, vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, descuamarea pielii, febră (semne ale unor tulburări ale pielii).

Unele reacții adverse sunt foarte frecvente. Aceste efecte adverse pot afecta peste 10 pacienți din 100.

- Bufeuri
- Nivel crescut al colesterolului (hipercolesterolemie)
- Oboseală
- Transpirație accentuată
- Dureri la nivelul oaselor și articulațiilor (artralgie)

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează sever, informați-l pe medicul dumneavoastră.

Unele reacții adverse sunt frecvente. Aceste reacții adverse pot afecta între 1 și 10 pacienți din 100.

- Eruptii pe piele
- Dureri de cap
- Amețeli
- Stare generală de rău (în general, stare rea)
- Tulburări gastro-intestinale, precum greață, vărsături, indigestie, constipație, diaree
- Creșterea sau scăderea apetitului alimentar
- Dureri musculare
- Reducerea sau deteriorarea masei osoase (osteoporoză), care conduc la fracturi în unele cazuri (vezi și „Cum se monitorizează tratamentul cu {Numele inventat} de la pct. 3)
- Umflarea brațelor, mâinilor, picioarelor, gleznelor (edeme)
- Depresie
- Scădere în greutate
- Cădere a părului
- Tensiune arterială crescută (hipertensiune)
- Durere abdominală
- Piele uscată
- Sângerări vaginale

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează sever, informați-l pe medicul dumneavoastră.

Alte reacții adverse mai puțin frecvente. Aceste reacții adverse pot afecta între 1 și 10 pacienți din 1000.

- Tulburări nervoase, precum anxietate, nervozitate, iritabilitate, amețelă, somnolență, probleme de memorie, insomnie.
- Deteriorarea acuității, mai ales a celei tactile
- Tulburări la nivelul ochilor, precum vedere încețoșată, iritarea ochilor
- Palpitații, ritm rapid al inimii
- Tulburări ale pielii, precum mâncărimi (urticarie)
- Scurgeri sau uscăciune vaginală
- Rigidizarea articulațiilor (artrită)
- Durere la nivelul sânilor
- Febră
- Senzație de sete, tulburări ale gustului, uscarea mucoasei gurii
- Uscarea mucoaselor
- Scădere în greutate
- Infecții ale căilor urinare, frecvență crescută a micțiunilor

- Tuse
- Nivel crescut al enzimelor

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează sever, informați-l pe medicul dumneavoastră.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect.

5. Cum se păstrează {Numele inventat}

[A se completa la nivel național]

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține {Numele inventat}

- Substanța activă este letrozol. Fiecare comprimat filmat conține letrozol 2,5 mg.
- Celelalte componente [A se completa la nivel național]

Cum arată {Numele inventat} și conținutul ambalajului

[A se completa la nivel național]

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Acest prospect a fost revizuit în

[A se completa la nivel național]