

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Letrozol Labormed 2,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține letrozol 2,5 mg.

Excipient: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 61,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, marcate cu L900 pe o față și cu 2.5 pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratament adjuvant al neoplasmului mamar invaziv, cu receptori hormonalți pozitivi, în stadiu incipient, la femeile aflate în perioada de postmenopauză.
- Tratament adjuvant extins al neoplasmului mamar, dependent hormonal, în stadiu incipient, la femeile aflate în perioada de postmenopauză, la care s-a administrat anterior, timp de cinci ani, terapia adjuvantă standard cu tamoxifen.
- Tratamentul de primă intenție al neoplasmului mamar, dependent hormonal, în stadiu avansat, la femeile aflate în perioada de postmenopauză.
- Tratamentul neoplasmului mamar în stadiu avansat, la femeile aflate în perioada de postmenopauză naturală sau indusă iatrogen, după recădere sau progresia bolii, care au fost tratate anterior cu antiestrogeni.
- Tratamentul neoadjuvant al neoplasmului mamar HER-2 negativ, la femeile aflate în perioada de postmenopauză, cu receptori hormonalți pozitivi, la care chimioterapia nu este adecvată, iar intervenția chirurgicală imediată nu este indicată.

Nu s-a demonstrat eficacitatea la pacientele diagnosticate cu cancer mamar, fără receptori hormonalți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Paciente adulte și vârstnice

Doza recomandată de letrozol este 2,5 mg o dată pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele vârstnice.

La pacientele cu boală în stadiu avansat sau metastazată, tratamentul cu letrozol trebuie continuat până când evoluția terapeutică favorabilă a tumorii este evidentă.

În schema de tratament adjuvant și adjuvant extins, se recomandă ca tratamentul cu letrozol să fie continuat timp de 5 ani sau până la apariția recidivei tumorale, oricare are loc mai întâi.

În schema de tratament adjuvant, poate fi avut în vedere o schemă terapeutică secvențială (administrare de letrozol timp de 2 ani, urmată de administrare de tamoxifen timp de 3 ani), (vezi pct. 4.4 și 5.1).

În schema de tratament neoadjuvant, tratamentul cu letrozol poate fi continuat timp de 4 până la 8 luni pentru a obține reducerea optimă a tumorii. Dacă răspunsul nu este adecvat, tratamentul cu letrozol trebuie întrerupt și trebuie programată intervenția chirurgicală și/sau discutate cu pacienta alte opțiuni de tratament.

Copii și adolescenți

Letrozolul nu este recomandat pentru administrare la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea letrozolului 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.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacientele cu insuficiență renală și clearance al creatininei peste 10 mL/min. Datele referitoare la cazurile de administrare a medicamentului la pacientele cu insuficiență renală și clearance al creatininei sub 10 mL/min sunt insuficiente (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de letrozol 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

Letrozolul 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.
- Sarcină (vezi pct. 4.6).
- Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Menopauză

La pacientele al căror status de postmenopauză nu este clar, trebuie măsurate concentrațiile plasmatice ale LH, FSH și/sau estradiolului, înainte de inițierea tratamentului cu letrozol. Numai femeilor aflate în perioada de postmenopauză trebuie să li se administreze letrozol.

Insuficiență renală

Administrarea de letrozol nu a fost investigată la un număr suficient de pacienți cu clearance al creatininei sub 10 mL/min. Raportul risc potențial/beneficiu trebuie evaluat cu atenție, înainte de administrarea de letrozol.

Insuficiență hepatică

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

Efecte asupra sistemului osos

Letrozolul este un medicament potent în ceea ce privește efectul de scădere a concentrației plasmatice de estrogeni. Densitatea minerală osoasă la femeile cu antecedente de osteoporoză și/sau fracturi sau care prezintă risc crescut de apariție a osteoporozei trebuie evaluată prin osteodensitometrie înainte de începerea tratamentului adjuvant și adjuvant extins și trebuie efectuată monitorizarea acestora pentru

diagnosticarea precoce a osteoporozei în timpul și după tratamentul cu letrozol. Trebuie început tratamentul sau profilaxia osteoporozei, precum și monitorizarea atentă a acestora. În schema de tratament adjuvant, poate fi avută în vedere o schemă terapeutică secvențială (administrare de letrozol timp de 2 ani, urmată de administrare de tamoxifen timp de 3 ani) în funcție de profilul de siguranță al pacientei (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.1).

Tendinită și ruptură de tendon

Pot apărea tendinite și rupturi de tendon (rar). Trebuie inițiate monitorizarea atentă a pacienților și măsuri adecvate (de exemplu, imobilizare) pentru tendonul afectat (vezi pct. 4.8).

Alte precauții

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

Excipienți

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu ar trebui să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Până în prezent, nu există experiență clinică privind utilizarea letrozolului în asociere cu estrogeni sau alte medicamente antineoplazice, altele decât tamoxifen. Utilizarea concomitentă cu tamoxifen, alți antiestrogeni sau tratamente care conțin estrogeni poate diminua acțiunea farmacologică a letrozolului. Suplimentar, s-a demonstrat că administrarea de tamoxifen în asociere cu letrozol a redus concentrațiile plasmatice ale letrozolului. Trebuie evitată administrarea concomitentă a letrozolului în asociere cu tamoxifen, alți antiestrogeni sau estrogeni.

In vitro, letrozolul inhibă izoenzimele 2A6 și, moderat, 2C19 ale citocromului P450, dar relevanța clinică nu este cunoscută. Ca urmare, trebuie luate măsuri de precauție în cazul administrării concomitente a medicamentelor a căror metabolizare este dependentă, în principal, de aceste izoenzime și care au un indice terapeutic îngust (de exemplu, fenitoină, clopidogrel).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu status de perimenopauză sau aflate la vârsta fertilă

Letrozolul trebuie administrat numai la femei aflate în perioada de postmenopauză, cu status endocrin bine stabilit (vezi pct. 4.4). Deoarece au existat raportări conform cărora femeile și-au redobândit funcția ovariană pe parcursul tratamentului cu letrozol, în ciuda statusului de postmenopauză bine stabilit 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 malformații congenitale (fuziune labială, organe genitale ambigue). Letrozolul determină malformații congenitale în cazul administrării pe parcursul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Letrozolul este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3 și pct. 5.3).

Alăptarea

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

Letrozolul este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Acțiunea farmacologică a letrozolului este de a reduce producția de estrogen prin inhibarea aromatazei. La femeile aflate în perioada de premenopauză, inhibarea sintezei estrogenilor duce la reacții de răspuns care constau în creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale 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

Letrozolul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul utilizării letrozolului s-a observat apariția oboselii și a amețelilor, iar somnolența a fost raportată mai puțin frecvent. Ca urmare, se recomandă precauție în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Frecvența reacțiilor adverse la letrozol se bazează, în principal, pe date colectate din studii clinice.

Până la o treime dintre pacientele tratate cu letrozol, conform schemelor de tratament pentru stadiul metastatic și aproximativ 80% dintre pacientele care s-a administrat 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: bufeurile, hipercolesterolemia, artralgiile, greața, hipersudorația și fatigabilitatea.

Reacții adverse suplimentare importante care pot apărea la administrarea letrozolului sunt: evenimente la nivelul scheletului 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 forma tabelară

Frecvența reacțiilor adverse la letrozol se bazează, în principal, pe date colectate din studii clinice.

Următoarele reacții adverse, prezentate în Tabelul 1, au fost raportate din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață a letrozolului:

Tabel 1: Reacțiile adverse sunt clasificate în ordinea frecvenței, mai întâi cele mai frecvente, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente =10%, frecvente =1% și <10%, mai puțin frecvente =0,1% și <1%, rare =0,01% și <0,1%, foarte rare <0,01, cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

<u>Infecții și infestări</u>	
Mai puțin frecvente	Infecții ale tractului urinar
<u>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</u>	
Mai puțin frecvente	Dureri tumorale ¹
<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>	

Mai puțin frecvente	Leucopenie
<u>Tulburări ale sistemului imunitar</u>	
Cu frecvență necunoscută: Reacții de tip anafilactic	
<u>Tulburări metabolice și de nutriție</u>	
Foarte frecvente	Hipercolesterolemie
Frecvente	Anorexie, creșterea apetitului alimentar
<u>Tulburări psihice</u>	
Frecvente	Depresie
Mai puțin frecvente	Anxietate (incluzând nervozitate), iritabilitate
<u>Tulburări ale sistemului nervos</u>	
Frecvente	Cefalee, amețeli
Mai puțin frecvente	Somnolență, insomnie, tulburări de memorie, disestezie (incluzând parestezie și hipoestezie), tulburări ale gustului, accidente cerebrovasculare
<u>Tulburări oculare</u>	
Mai puțin frecvente	Cataractă, iritații oculare, vedere încețoșată
<u>Tulburări cardiace</u>	
Frecvente	Palpitații ¹
Mai puțin frecvente	Tahicardie, evenimente cardiace ischemice (incluzând nou debut de angină pectorală sau agravarea anginei pectorale, care necesită intervenție chirurgicală, infarct miocardic și ischemie miocardică)
<u>Tulburări vasculare</u>	
Foarte frecvente	Bufeuri
Frecvente	Hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente	Tromboflebite (incluzând tromboflebite superficiale și profunde)
Rare	Embolism pulmonar, tromboză arterială, accident vascular cerebral ischemic
<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</u>	
Mai puțin frecvente	Dispnee, tuse
<u>Tulburări gastro-intestinale</u>	
Frecvente	Greață, vărsături, dispepsie ¹ , constipație, diaree, durere abdominală
Mai puțin frecvente	Stomatită ¹ , xerostomie
<u>Tulburări hepatobiliare</u>	
Mai puțin frecvente	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, hiperbilirubinemie, icter
Cu frecvență necunoscută	Hepatită
<u>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</u>	
Foarte frecvente	Hipersudorație
Frecvente	Alopecie, erupție cutanată tranzitorie (incluzând erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, maculopapulară, psoriaziformă și veziculară), xerodermie
Mai puțin frecvente	Prurit, urticarie
Cu frecvență necunoscută	Angioedem, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>	

Foarte frecvente	Artralгии
Frecvente	Mialгии, algii osoase ¹ , osteoporoză, fracturi osoase, artrită
Mai puțin frecvente	Tendinită
Rare	Ruptură de tendon
<u>Tulburări renale și ale căilor urinare</u>	
Mai puțin frecvente	Creștere a frecvenței micțiunilor
<u>Tulburări ale aparatului genital și sânului</u>	
Frecvente	Sângerări vaginale
Mai puțin frecvente	Scurgeri vaginale, uscăciune a mucoasei vaginale, mastodinie
<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</u>	
Foarte frecvente	Fatigabilitate (incluzând astenie, stare generală de rău)
Frecvente	Edeme periferice, dureri toracice
Mai puțin frecvente	Edeme generalizate, febră, uscăciunea mucoaselor, sete
<u>Investigații diagnostice</u>	
Frecvente	Creștere a greutateii corporale
Mai puțin frecvente	Scădere a greutateii corporale

¹Reacții adverse raportate numai în grupul la care s-a administrat schema de tratament pentru stadiul metastatic.

Unele reacții adverse au fost raportate cu frecvențe mult diferite în grupul la care s-a administrat schema de tratament adjuvant.

Tabelele de mai jos furnizează informații privind diferențele semnificative dintre letrozol comparativ cu tamoxifen, utilizate în monoterapie și tratamentul secvențial cu letrozol-tamoxifen:

Tabelul 2 Tratament adjuvant cu letrozol în monoterapie, comparativ cu tratamentul cu tamoxifen în monoterapie – reacții adverse cu diferențe semnificative

	Letrozol, 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 medie a tratamentului 60 luni. Perioada de raportare include perioada de tratament plus 30 zile de la încetarea tratamentului.
Procentele din paranteză indică frecvența evenimentului, în orice moment, după randomizare, inclusiv în perioada de tratament de după studiu. Monitorizarea medie a fost de 73 luni.

Tabelul 3 Tratament secvențial comparativ cu letrozol utilizat în monoterapie – reacții adverse cu diferențe semnificative

	Letrozol în monoterapie	Letrozol->Tamoxifen	Tamoxifen-> Letrozol
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 puțin decât la administrarea letrozol în monoterapie
** Semnificativ mai multe decât la administrarea letrozol 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 grupul la care s-a administrat schema de tratament adjuvant, pe lângă datele prezentate în Tabelul 2, au fost raportate următoarele evenimente adverse privind utilizarea de letrozol, respectiv utilizarea de tamoxifen (la o durată medie de tratament de 60 luni plus 30 zile): angină pectorală 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/accident vascular ischemic tranzitoriu (2,1% comparativ cu 1,9%).

În grupul la care s-a administrat schema de tratament adjuvant extins au fost raportate evenimente adverse privind utilizarea de letrozol (durata medie de tratament 5 ani) comparativ cu administrarea de placebo (durata medie de tratament 3 ani): angină pectorală care necesită intervenție chirurgicală (0,8% comparativ cu 0,6%); angină pectorală de novo sau angină pectorală 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/accident vascular ischemic tranzitoriu* (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 la nivelul scheletului

Pentru date de siguranță privind reacțiile adverse la nivelul scheletului, raportate în grupul la care s-a administrat schema de tratament adjuvant, vă rugăm să consultați Tabelul 2.

În grupul la care s-a administrat schema de tratament adjuvant extins, semnificativ mai multe paciente tratate cu letrozol 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 letrozol, comparativ cu 3 ani pentru placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri izolate de supradozaj cu letrozol.

Nu este cunoscut niciun 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 al substanțelor înrudite, inhibitori ai aromatazei, codul ATC: L02BG04.

Efecte farmacodinamice

Înlăturarea efectelor stimulării creșterii tumorale, mediate de estrogeni, este o condiție necesară pentru obținerea răspunsului terapeutic la nivel tumoral, în cazurile în care creșterea țesutului tumoral este dependentă de prezența estrogenilor și este utilizată terapia endocrină. La femeile aflate în perioada de postmenopauză, hormonii estrogeni sunt sintetizați, în principal, prin acțiunea unei enzime, aromataza, care transformă hormonii androgeni suprarenalieni - mai ales androstendiona și testosteronul - în estronă și estradiol. Supresia biosintezei estrogenilor în țesuturile periferice și în țesutul neoplazic poate fi realizată, în consecință, prin inhibarea specifică a acestei aromataze.

Letrozolul este un inhibitor non-steroidian al aromatazei. Acesta inhibă aromataza prin legarea competitivă de gruparea hem a subunității citocrom P450 a aromatazei, rezultând astfel o reducere a biosintezei estrogenului, în toate țesuturile în care este prezent.

La femeile sănătoase, aflate în perioada de postmenopauză, administrarea unor doze 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 inițiale. Scăderea maximă este atinsă după 48-78 ore.

La pacientele aflate în perioada de postmenopauză, cu neoplasm mamar în stadiu avansat, administrarea unor doze zilnice de letrozol de 0,1 mg până la 5 mg a determinat, la toate pacientele tratate, scăderea concentrațiilor plasmatice ale estradiolului, estronei și sulfatului de estronă cu 75-95%, comparativ cu valorile inițiale. În cazul administrării unor doze de letrozol de 0,5 mg sau mai mari, multe valori ale concentrațiilor plasmatice ale estronei și sulfatului de estronă sunt sub limita de detectare prin teste biochimice enzimatică, indicând faptul că, în cazul administrării acestor doze, este atinsă o supresie estrogenică mai mare. La toate aceste paciente, supresia estrogenică s-a menținut pe toată durata tratamentului.

Letrozolul inhibă cu specificitate mare acțiunea aromatazei. Nu a fost observată afectarea steroidogenezei suprarenaliene. La pacientele aflate în perioada de postmenopauză, tratate cu o doză zilnică de letrozol de 0,1 până la 5 mg, nu s-au observat modificări relevante clinic ale concentrațiilor plasmatice ale cortizolului, aldosteronului, 11-deoxicortizolului, 17-hidroxi-progesteronului și ACTH-ului sau ale activității reninei plasmatice. Testul de stimulare cu ACTH, efectuat după 6 și 12 săptămâni de tratament cu doze zilnice de letrozol 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. Ca urmare, nu este necesară administrarea suplimentară de glucocorticoizi și mineralocorticoizi.

La femeile sănătoase, aflate în postmenopauză, după administrarea unor doze unice de 0,1 mg, 0,5 mg și 2,5 mg letrozol nu s-au observat modificări ale concentrațiilor plasmatice ale hormonilor androgeni (androstendionă și testosteron) iar la pacientele aflate în perioada de postmenopauză, tratate cu doze zilnice de letrozol de 0,1 mg până la 5 mg nu s-au observat modificări ale concentrației plasmatice a androstendionei, indicând faptul că blocarea biosintezei estrogenilor nu determină acumularea precursorilor androgenici. Administrarea de letrozol nu modifică concentrațiile plasmatice ale LH și FSH și nici funcția tiroidiană, conform evaluării prin testul de captare a TSH, T4 și T3.

Tratament adjuvant

Studiul BIG 1-98

BIG 1 – 98 este un studiu multicentric, dublu orb, randomizat, în care peste 8000 paciente aflate în perioada de postmenopauză, cu neoplasm mamar cu receptori hormonali pozitivi, în stadiu incipient, au fost randomizate aleatoriu pentru următoarele tratamente:

A. tamoxifen, administrat timp de 5 ani; B. letrozol, administrat timp de 5 ani; C. tamoxifen, administrat timp de 2 ani, urmat de letrozol administrat timp de 3 ani; D. letrozol 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 medie 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 medie de tratament de 24 luni și o durată medie de urmărire de 26 luni - și la o durată mediană de tratament de 32 luni și o medie de urmărire de 60 luni.

Valorile SFB la 5 ani au fost de 84% pentru letrozol 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 medie de urmărire de 26 luni			Durată medie de urmărire de 60 luni		
	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	RR ¹ (Î195%) p	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	RR ¹ (Î195%) 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) Numărul deceselor (total)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

RR= risc relativ;Î= intervale de încredere

¹ testul Logrank, stratificat în funcție de opțiunile 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 medie de urmărire de 73 luni (numai analiza brațelor de monoterapie)

Actualizarea pe termen lung a eficienței monoterapiei cu letrozol în cadrul Analizei brațelor de Monoterapie (Monotherapy Arms Analysis/MAA) în comparație cu monoterapia cu tamoxifen (durata medie a tratamentului adjuvant: 5 ani) este prezentată în Tabelul 5.

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

	Letrozol	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

Timpu 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 SFB ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
Analiza monitorizată a SG	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

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

² Evenimente SFB: recidivă loco-regională, metastaze la distanță, neoplasm mamar invaziv contralateral, adouaneoplazie primară(non-mamară),deces din oricecauză, 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	Numărul de evenimente ¹	Risc relativ ²	(intervale de încredere 97,5%)	Model Cox Valoarea p
[Letrozol→] Tamoxifen	1460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
Letrozol	1463	178			

¹ Definiția protocolului, inclusiv a doua neoplazie primară 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 delarandomizare (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-autorizare, 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 o valoare a DMO inițială normală nu a dezvoltat osteoporoză în anul 2 și numai 1 pacientă care a prezentat la momentul inițial osteopenie (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 ceea ce privește fracturile -15% în brațul de tratament cu letrozol și 17% în brațul de tratament cu tamoxifen.

În brațul de tratament cu tamoxifen, media 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 deluni. În brațul de tratament cu letrozol, media totală a concentrațiilor plasmatice 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, placebo-controlat (MA – 17), au fost incluse peste 5100 paciente aflate în perioada de postmenopauză, cu neoplasm mamar primar cu receptori hormonală pozitivi sau de etiologie necunoscută, care nu mai prezentau semne de boală după efectuarea tratamentului adjuvant cu tamoxifen (4,5 până la 6 ani) și au fost randomizate pentru a li se administra fie letrozol, fie placebo.

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

Analizele primare efectuate pe o perioadă de urmărire de aproximativ 28 luni (25% dintre paciente fiind urmărite pentru cel puțin 38 luni), au evidențiat că letrozolul a redus riscul de recurență cu 42%, comparativ cu placebo (risc relativ 0,58; ÎI95% 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: (letrozol 51 decese; placebo 62; RR 0,82; ÎI 95% 0,56, 1,19).

De altfel, studiul a continuat ulterior, într-o formă deschisă (nu a fost orb) și pacientele din grupul la care s-a administrat placebo au putut trece în grupul de tratament cu letrozol, dacă au dorit acest lucru, pe o perioadă de până la 5 ani. După ce studiul nu a mai fost orb, mai mult de 60% dintre pacientele din cadrul grupului la care s-a administrat placebo, eligibile pentru modificarea tratamentului, au optat pentru trecerea la tratamentul cu letrozol (adică, populația cu terapie adjuvantă extinsă tardivă). Analiza finală a inclus 1551 de femei care au trecut de la placebo la letrozol la o medie a duratei de tratament de 31 de luni (între 12 și 106 luni) de la finalizarea terapiei adjuvante cu tamoxifen. Mediaduratei de tratament cu letrozol 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 letrozol.

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

tratament)

	Medie de urmărire 28 luni			Medie de urmărire 62 luni		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	RR (95% Î) ² Valoarea p	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	RR (95% Î) ² Valoarea p
Supraviețuireafără 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%	
Supraviețuirefără boală,inclusivdecesedin orice cauză³						
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; Î=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 Definierea 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 Medie de urmărire 62 luni.

⁶ Medie 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 letrozolului 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 medie a letrozolului cu 3,8% comparativ cu reducerea medie placebo cu 2,0%).

În sub-studiul MA-17 privind lipidele, nu a existat nicio 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 letrozol decât cele cărora li s-a administrat placebo au prezentat

evenimente adverse (în general, în primul an de tratament) ca urmare a simptomelor aferente deficitului 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 letrozol 2,5 mg timp de 4 luni, fie tamoxifen timp de 4 luni. La momentul inițial, toate pacientele prezentau tumori în stadiul T2-T4c, 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 letrozol 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 (letrozol 35% comparativ cu tamoxifen 25%, $p = 0,04$) și mamografiilor (letrozol 34% comparativ cu tamoxifen 16%, $p < 0,001$). În total, 45% dintre pacientele din grupul în care s-a administrat letrozol comparativ cu 35% dintre paciente 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 letrozol și 17% dintre pacientele tratate cu tamoxifen au înregistrat o progresie a bolii la evaluarea clinică.

Tratament de primă intenție

S-a efectuat un studiu controlat, dublu orb, care a comparat administrarea a 2,5 mg letrozol cu administrarea a 20 mg tamoxifen zilnic, ca tratament de primă intenție, la femeile în postmenopauză, cu neoplasm mamar în stadiu avansat. În acest studiu, care a inclus 907 femei, letrozolul a fost superior tamoxifenului în ceea ce privește timpul până la progresia bolii (criteriu final principal) și în ceea ce privește răspunsul obiectiv total, perioada de timp până la eșecul terapeutic și beneficiul clinic.

Rezultatele sunt prezentate pe scurt în Tabelul 9:

Tabel 9 Rezultatele obținute după o perioadă medie de urmărire de 32 luni

Variabile	Parametri statistici	Letrozol n=453	Tamoxifen n=454
Timpul până la progresia bolii	Medie	9,4 luni	6,0 luni
	(Î 95% pentru medie)	(8,9; 11,6 luni)	(5,4; 6,3 luni)
	Risc relativ (RR)	0,72	
	(Î 95% pentru RR)	(0,62; 0,83)	
	p	<0,0001	
Frecvența răspunsului obiectiv (FRO)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(Î 95% pentru frecvență)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Risc relativ	1,78	
	(Î 95% pentru risc relativ)	(1,32; 2,40)	
	p	0,0002	

Perioada de timp până la progresia bolii a fost semnificativ mai lungă, iar frecvența de răspuns a fost semnificativ mai mare în cazul administrării letrozolului, comparativ cu administrarea de tamoxifen la pacientele cu tumori al căror status al receptorilor hormonal nu era cunoscut, precum și la cele cu receptori hormonal pozitivi. Timpul până la progresia bolii a fost semnificativ mai lung în cazul administrării letrozolului, indiferent de localizarea principală a bolii. În cazul administrării de letrozol, mediana timpului până la progresia bolii a fost aproximativ de două ori mai mare la pacientele care prezentau doar boală a țesuturilor moi (mediana fiind de 12,1 luni în cazul administrării letrozolului și 6,4 luni în cazul administrării de tamoxifen) și la pacientele cu metastaze viscerale (media fiind de 8,3 luni în cazul administrării letrozolului și 4,6 luni în cazul administrării de tamoxifen).

Protocolul studiului a permis pacientelor trecerea la celălalt tip de tratament, până la apariția progresiei bolii sau să se retragă din studiu. La aproximativ 50% dintre paciente, tipul de tratament început a fost schimbat cu celălalt, iar perioada de efectuare a tratamentului, după schimbare, a fost de aproximativ 36 luni. Valoarea medie a perioadei de tratament până în momentul schimbării a fost de 17 luni (schimbarea letrozol cu tamoxifen) și 13 luni (schimbarea tamoxifen cu letrozol).

Tratamentul de primă intenție cu letrozol a determinat o valoare medie a supraviețuirii totale de 34 luni, comparativ cu 30 luni în cazul tratamentului cu tamoxifen ($p=0,53$ conform testului logrank, fără semnificație). Lipsa unui avantaj terapeutic în cazul administrării letrozolului asupra supraviețuirii totale poate fi explicată datorită protocolului studiului, care permite încrucișarea brațelor de tratament.

Tratament de a doua intenție

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

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

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

Neoplasm mamar la pacienți bărbați

Nu a fost studiată utilizarea letrozolului la bărbați cu neoplasm mamar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Letrozolul este absorbit rapid și complet din tractul gastro-intestinal (biodisponibilitatea absolută medie: 99,9%). Alimentația scade ușor viteza absorbției (valoarea mediană a t_{max} : 1 oră în cazul administrării în condiții de repaus alimentar, comparativ cu 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 comparativ cu $98,7 \pm 18,6$ nmol/L în cazul administrării după masă), dar gradul absorbției (ASC) nu este modificat. 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

Aproximativ 60% din letrozol este legat de proteinele plasmatică, în principal de albumină (55%). Concentrația letrozolului în eritrocite este de aproximativ 80% din concentrația plasmatică. După administrarea a 2,5 mg letrozol, marcat cu ^{14}C , aproximativ 82% din radioactivitatea din plasmă este dată de substanțanemodificată. Ca urmare, expunerea sistemică la metaboliți este mică. Letrozolul este distribuit rapid și în proporție mare în țesuturi. La starea de echilibru, volumul aparent de distribuție este de aproximativ $1,87 \pm 0,47$ L /kg.

Metabolizare

Clearance-ul metabolic, până la obținerea metabolitului inactiv farmacologic carbinol, este calea principală de eliminare a letrozolului ($Cl_m = 2,1$ L/oră), dar este relativ lent comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 90 L /oră). S-a demonstrat că izoenzimele 3A4 și 2A6 ale citocromului P450 sunt capabile să transforme letrozolul în acest metabolit. Formarea unor metaboliți minori,

neidentificați și excreția renală directă și prin materiile fecale dețin doar un rol minor în eliminarea totală a letrozolului. Pe parcursul a 2 săptămâni de la administrarea a 2,5 mg letrozol, marcat cu ^{14}C , la voluntare sănătoase, aflate în perioada de postmenopauză, $88,2 \pm 7,6\%$ din radioactivitate a fost regăsită în urină și $3,8 \pm 0,9\%$ în materiile 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 glucuronconjugat, aproximativ 9% la doi metaboliti neidentificați și 6% letrozolului nemodificat.

Timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 zile. După administrarea zilnică a dozei de 2,5 mg, concentrațiile plasmaticice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 2 și 6 săptămâni. Concentrațiile plasmaticice la starea de echilibru sunt de 7 ori mai mari decât concentrația plasmatică măsurată după administrarea unei doze unice de 2,5 mg și de 1,5 până la 2 ori mai mari decât concentrația la starea de echilibru, estimată pe baza concentrației plasmaticice realizate după administrarea unei doze unice, indicând o ușoară neliniaritate a farmacocineticii letrozolului, după administrarea zilnică a dozei de 2,5 mg. Deoarece concentrațiile plasmaticice constante sunt menținute în timp, se poate concluziona că nu se produce o acumulare continuă de letrozol.

Grupuri speciale de pacienți

Vârșnici

Vârsta nu influențează farmacocinetica letrozolului.

Insuficiență renală

Într-un studiu care a inclus 19 voluntari cu grade diferite de disfuncție renală (clearance-ul creatininei pe 24 de ore între 9 și 116 mL/min) nu s-au observat modificări ale farmacocineticii letrozolului după administrarea unei doze unice de 2,5 mg letrozol.

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 sănătoși, dar s-au încadrat în intervalul de valori observate la voluntarii fără insuficiență hepatică. Într-un studiu care a comparat farmacocinetica letrozolului după administrarea orală a unei doze unice, la opt bărbați cu ciroză hepatică și insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) cu farmacocinetica letrozolului la voluntari sănătoși ($n=8$), ASC și $t_{1/2}$ au crescut cu 95%, respectiv 187%. Ca urmare, la acești pacienți letrozolul trebuie administrat cu precauție și după evaluarea raportului risc potențial/beneficiu.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-o varietate de studii de siguranță preclinică, efectuate la speciile standard de animale, nu au fost observate dovezi de toxicitate sistemică sau de toxicitate asupra unor organe țintă.

Letrozolul a prezentat un grad mic de toxicitate acută la rozătoarele expuse la doze de până la 2000 mg/kg. La câini, letrozolul a determinat semne de toxicitate moderată, la doze de 100 mg/kg.

În studiile de toxicitate cu administrare de doze repetate, efectuate la șobolani și câini, cu durata de până la 12 luni, principalele date observate pot fi atribuite acțiunii farmacologice a substanței. Valoarea dozei care nu a determinat reacții 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 identificat niciun semn de genotoxicitate.

Într-un studiu de carcinogenitate cu durata de 104 săptămâni, efectuat la șobolan, nu s-au observat tumori induse de tratament, la șobolanii masculi. La femelele de șobolan s-a observat o incidență redusă a tumorilor mamare benigne și maligne, la toate dozele de letrozol administrate.

Administrarea orală a letrozolului la femelele gestante de șobolan a determinat o ușoară creștere a incidenței malformațiilor fetale, în rândul animalelor tratate. Cu toate acestea, nu s-a putut explica dacă

aceasta a fost o consecință indirectă a proprietăților farmacologice (inhibarea biosintezei estrogenului) sau un efect direct al letrozolului (vezi recomandările de la pct. 4.3 și 4.6).

Observațiile preclinice au fost limitate la cele asociate acțiunii farmacologice cunoscute, la om acestea fiind singurele probleme de siguranță rezultate din studiile preclinice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E 460)
Amidon de porumb pregelatinizat
Amidonglicolat de sodiu
Stearat de magneziu (E 572)
Dioxid de siliciu coloidal (E 551)

Film

Macrogol (PEG 8000)
Talc (E 553b)
Hipromeloză (E 464)
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/Aluminiu
Cutii cu 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Labormed-Pharma S.A.
Bd. Theodor Pallady, nr. 44B, Sector 3, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6411/2014/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației– Mai 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2022