

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zequipra 2,5 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanța activă: letrozol

Fiecare comprimat filmat conține letrozol 2,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză - fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 77,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimat filmat.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe de culoare galben închis cu nucleu de culoare albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- Tratament adjuvant al neoplasmului mamar invaziv, cu receptori hormonali prezenți, în stadiu incipient, la femei în postmenopauză.
- Tratament adjuvant extins al neoplasmului mamar, hormono-dependent, invaziv, la femei în perioada de postmenopauză, la care s-a administrat anterior, timp de 5 ani, terapia adjuvantă standard cu tamoxifen.
- Tratamentul de primă intenție al neoplasmului mamar, hormono-dependent, în stadiu avansat, la femei în postmenopauză.
- Cancer de sân după recidiva sau progresia bolii la femeile aflate în postmenopauză naturală sau indusă iatrogen, care au fost tratate anterior cu antiestrogeni.
- Tratament neo-adjuvant al cancerului de sân cu receptori hormonali pozitivi, HER-2 negativ, la femeile aflate în postmenopauză la care nu este indicată chimioterapia și nici intervenția chirurgicală imediată.

Nu s-a demonstrat eficacitatea la pacientele diagnosticate cu neoplasm mamar, fără receptori hormonali.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

## Doze

### *Pacienți adulți și vârstnici*

Doza de Zequipra recomandată este 2,5 mg o dată pe zi. Nu este necesară ajustarea dozelor în cazul pacienților vârstnici.

La pacientele cu cancer de sân avansat sau metastazat, tratamentul cu letrozol va continua până când progresia tumorii devine evidentă.

În cazul tratamentului adjuvant sau adjuvant extins, tratamentul cu letrozol va continua timp de 5 ani sau până la recidiva tumorii, oricare dintre acestea survine mai întâi.

În cazul tratamentului adjuvant, poate fi luat în considerare și un regim terapeutic secvențial (letrozol 2 ani urmat de tamoxifen timp de 3 ani) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

În context neoadjuvant, tratamentul cu letrozol se poate continua între 4 și 8 luni pentru a obține reducerea optimă a tumorii. Dacă răspunsul nu este adecvat, tratamentul cu letrozol se va întrerupe și se va programa intervenția chirurgicală și/sau se vor discuta cu pacienta opțiuni terapeutice suplimentare.

### *Copii și adolescenți*

Letrozol nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea letrozol la copii și adolescenți cu vârsta până la 17 ani nu au fost stabilite. Sunt disponibile date limitate și nu se pot face recomandări privind dozele.

### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei de letrozol la pacientele cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei  $\geq 10$  ml/min. Datele privind cazurile de insuficiență renală cu un clearance al creatininei sub 10 ml/min sunt insuficiente (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### *Insuficiență 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 supraveghere atentă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

## Mod de administrare

Zequipra se administrează pe cale orală și se poate lua 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**

Statusul postmenopauză

La pacientele la care statusul endocrin de postmenopauză nu este clar, este necesară determinarea concentrațiilor plasmatiche ale hormonului luteinizant (LH), hormonului foliculostimulant (FSH) și/sau estradiol înainte de inițierea tratamentului cu letrozol. Doar femeile cu status endocrin de postmenopauză trebuie să primească letrozol.

### Insuficiență renală

Administrarea Zequipra nu a fost investigată la un număr suficient de pacienți cu clearance al creatininei mai mic de 10 ml/min. La astfel de pacienți, raportul risc/beneficiu trebuie evaluat cu

atenție, înainte de administrarea de letrozol.

#### Insuficiență hepatică

La pacientele cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), expunerea sistemică și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare aproape s-au dublat comparativ cu voluntarii sănătoși. Prin urmare, aceste paciente trebuie monitorizate cu atenție (vezi pct. 5.2).

#### Efecte asupra sistemului osos

Zequipra este un medicament potent, cu efect de scădere a concentrației plasmatice de estrogeni. Înaintea inițierii tratamentului adjuvant și a tratamentului adjuvant extins, la femeile cu istoric de osteoporoză și/sau fracturi sau la cele care prezintă un risc crescut de osteoporoză se va evalua densitatea minerală osoasă; de asemenea, în timpul și după încheierea tratamentului cu letrozol, aceste paciente vor fi monitorizate. Dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul adecvat sau profilactic pentru osteoporoză, iar pacientele vor fi monitorizate cu atenție. În schemele de tratament adjuvant, în funcție de profilul de siguranță al pacientei poate fi avut în vedere și un regim terapeutic secvențial (letrozol 2 ani urmat de tamoxifen pe o perioadă de 3 ani) (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 atenționări

Administrarea concomitentă de letrozol cu tamoxifen, sau alte terapii antiestrogen care conțin estrogen trebuie evitată, deoarece aceste substanțe pot diminua acțiunea farmacologică a letrozolului (vezi pct. 4.5).

#### Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, nu trebuie să ia acest medicament.

#### Sodiu

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 mediată parțial prin intermediul CYP2A6 și CYP3A4. Cimetidina, un inhibitor slab, nespecific al enzimelor CYP450, nu afectează concentrațiile plasmatice ale letrozolului. Nu se cunoaște care este efectul inhibitorilor puternici ai CYP450.

Până în prezent, nu există experiență clinică privind utilizarea Zequipra în asocieri cu alte medicamente pe bază de estrogen sau antineoplazice, cu excepția tamoxifenului. Tamoxifenul, alte terapii antiestrogenice sau pe bază de estrogen pot diminua acțiunea farmacologică a letrozolului. În plus, s-a demonstrat că administrarea concomitentă de tamoxifen cu letrozol scade semnificativ concentrațiile plasmatice ale letrozolului. Trebuie evitată administrarea letrozolului concomitent cu tamoxifen sau alte terapii antiestrogenice sau pe bază de estrogen.

*In vitro*, letrozolul inhibă izoenzimele 2A6 și, moderat, 2C19, ale citocromului P450, dar fără a se cunoaște relevanța clinică. Ca urmare, administrarea letrozolului în asocieri cu medicamentele a căror eliminare este dependentă în principal de aceste izoenzime și care au un indice terapeutic îngust se va face cu prudență (de ex. fenitoină, clopidrogel).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate în perioada de perimenopauză sau la vârstă fertilă

Zequipra trebuie administrat doar la femei cu un status de postmenopauză clar stabilit (vezi pct. 4.4). Deoarece au existat rapoartări privind revenirea funcției ovariene în timpul tratamentului cu letrozol în ciuda unui status de postmenopauză clar la inițierea terapiei, medicul trebuie să discute dacă este cazul despre măsuri adecvate de contracepție.

#### Sarcina

Pe baza experienței la om cu cazuri izolate de malformații congenitale (fuziune labială, organe genitale ambigue), letrozolul poate provoca malformații congenitale, atunci când este administrat în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

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

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă letrozolul și metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născut/sugar.

Zequipra 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 premenopauză, inhibarea sintezei estrogenului conduce la creșteri ale concentrațiilor de gonadotropină (LH, FSH), printr-un sistem de feedback. La rândul lor, nivelurile crescute de FSH stimulează creșterea foliculară și pot induce ovulația.

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

Letrozolul are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Deoarece s-a observat apariția fatigabilității și a amețelilor în cazul administrării letrozol, 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

Frecvențele reacțiilor adverse pentru letrozol se bazează în principal pe datele colectate din studiile clinice.

Până la aproximativ o treime din pacientele tratate cu letrozol pentru cancer de sân metastazat și aproximativ 80% din pacientele tratate în cadrul schemei de tratament adjuvant, precum și al tratamentului adjuvant extins, au prezentat reacții adverse. Majoritatea reacțiilor adverse au apărut în primele câteva săptămâni de tratament.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în studiile clinice au fost bufeuri, hipercolesterolemie, artralgii, oboseală, transpirație excesivă și greață.

Reacții adverse suplimentare importante, care pot să apară cu letrozol sunt: evenimente osoase, cum ar fi 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.

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Frecvențele reacțiilor adverse pentru letrozol se bazează în principal pe datele colectate din studiile clinice.

Următoarele reacții adverse, enumerate în tabelul 1, au fost raportate cu letrozol în studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață:

Tabelul 1

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, începând cu 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  $< 0,01\%$ , și necunoscute (care nu se pot estima din datele disponibile).

<b>Infecții și infestări</b>	
Mai puțin frecvente	Infecții ale aparatului urinar
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	
Mai puțin frecvente	Dureri tumorale <sup>1</sup>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Mai puțin frecvente	Leucopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Cu frecvență necunoscută	Reacție anafilactică
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Foarte frecvente	Hipercolesterolemie
Frecvente	Anorexie, creștere a apetitului alimentar
<b>Tulburări psihice</b>	
Frecvente	Depresie
Mai puțin frecvente	Anxietate ( incluzând nervozitate), iritabilitate
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	Cefalee, amețeli
Mai puțin frecvente	Somnolență, insomnie, tulburări de memorie, disestezie (incluzând parestezie, hipoestezie), tulburări ale gustului, accident vascular cerebral
<b>Tulburări oculare</b>	
Mai puțin frecvente	Cataractă, iritație oculară, vedere încețoșată
<b>Tulburări cardiace</b>	
Frecvență	Palpitații
Mai puțin frecvente	Tahicardie, evenimente cardiace ischemice (inclusiv angină pectorală nou diagnosticată sau agravată, angină ce necesită intervenție chirurgicală, infarct miocardic și ischemie miocardică)
<b>Tulburări vasculare</b>	
Foarte frecvente	Buferi
Frecvente	Hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente	Tromboflebită (incluzând tromboflebită superficială și tromboflebită venoasă profundă)
Rare	Embolie pulmonară, tromboză arterială, infarct cerebral
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Mai puțin frecvente	Dispnee, tuse
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Frecvente	Greață, dispepsie <sup>1</sup> , constipație, dureri abdominale, diaree, vărsături
Mai puțin frecvente	Xerostomie, stomatită <sup>1</sup>
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Mai puțin frecvente	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, hiperbilirubinemie, icter
Cu frecvență necunoscută	Hepatită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Foarte frecvente	Transpirații profuze
Frecvente	Alopecie, exantem (incluzând erupții eritematoase, maculo-papulare, psoriaziforme și veziculare), xerodermie
Mai puțin frecvente	Prurit, urticarie
Cu frecvență necunoscută	Angioedem, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	

Foarte frecvente	Artralgie
Frecvente	Mialgie, dureri osoase <sup>1</sup> , osteoporoză, fracturi osoase, artrită
Mai puțin frecvente	Tendinită
Rare	Ruptură de tendon
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Mai puțin frecvente	Creștere a frecvenței micțiunilor
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Frecvente	Sângerări vaginale
Mai puțin frecvente	Hipersecreție vaginală, uscăciune a mucoasei vaginale, mastodinie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	Oboseală *incluzând astenie, stare de rău)
Frecvente	Edem periferic, dureri toracice
Mai puțin frecvente	Edem general, uscăciune a mucoaselor, sete, pirexie
<b>Investigații diagnostice</b>	
Frecvente	Creștere a greutății corporale
Mai puțin frecvente	Scădere a greutății corporale

<sup>1</sup> Reacții adverse la medicament raportate doar în cadrul tratamentului pentru cancer de sân metastatic

Anumite reacții adverse au fost raportate cu incidențe semnificativ diferite în cadrul tratamentului adjuvant. În următoarele tabeluri sunt incluse informații cu privire la diferențele semnificative între monoterapia cu letrozol comparativ cu monoterapia cu tamoxifen și în cadrul terapiei secvențiale cu letrozol-tamoxifen:

**Tabelul 2 Monoterapia adjuvantă cu letrozol comparativ cu monoterapia cu tamoxifen – evenimente adverse cu diferențe semnificative**

	<b>Letrozol, rata de frecvență</b>	<b>Tamoxifen, rata de frecvență</b>
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/ cancer endometrial	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)
Obs: Durata medie a tratamentului 60 de luni. Perioada de raportare include perioada de tratament plus 30 de zile după oprirea tratamentului. Procentajele din paranteze indică frecvența evenimentului în orice moment după randomizare, inclusiv perioada de tratament de după studiu. Perioada medie de urmărire a fost de 73 luni.		

**Tabelul 3 Tratamentul secvențial comparativ cu monoterapia cu letrozol – evenimente adverse cu diferențe semnificative**

	<b>Monoterapia cu letrozol</b>	<b>letrozol-&gt;tamoxifen</b>	<b>tamoxifen-&gt;letrozole</b>
Fracturi osoase	9,9%	7,6%*	9,6%
Tulburări endometriale proliferative	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hipercolesterolemia	52,5%	44,2%*	40,8%*
Bufeuri	37,7%	41,7%**	43,9%**
Sângerări vaginale	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Semnificativ mai puțin comparativ cu monoterapia cu letrozol ** Semnificativ mai multe comparativ cu monoterapia cu letrozol Obs: Perioada de raportare este în cadrul perioadei de tratament sau în decurs de 30 zile după oprirea tratamentului.			

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### *Reacții adverse cardiace*

În cadrul tratamentului adjuvant, suplimentar față de datele prezentate în Tabelul 2, următoarele evenimente adverse au fost raportate pentru letrozol și respectiv tamoxifen (durata medie a tratamentului de 60 de luni plus 30 de zile): angină pectorală ce 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 cerebrovascular /accident ischemic tranzitoriu (2,1% comparativ cu 1,9%).

În cadrul tratamentului adjuvant extins cu letrozol (durata medie a tratamentului de 5 ani) și respectiv placebo (durata medie a tratamentului 3 ani) au fost raportate: angină pectorală ce necesită intervenție chirurgicală (0,8% comparativ cu 0,6%); angină pectorală nou diagnosticată sau agravată (1,4% comparativ cu 1,0%); infarct miocardic (1,0% comparativ cu 0,7%); eveniment tromboembolic\* (0,9% comparativ cu 0,3%); accident cerebrovascular /accident ischemic tranzitoriu \* (1,5% comparativ cu 0,8%).

Evenimentele marcate cu \* au fost statistic semnificativ diferite în cele două brațe de tratament.

### *Reacții adverse la nivel osos*

Pentru datele privind siguranța la nivel osos în cadrul tratamentului adjuvant, vă rugăm să consultați Tabelul 2.

În cadrul tratamentului adjuvant extins, semnificativ mai mulți pacienți tratați cu letrozol au prezentat fracturi osoase sau osteoporoză (fracturi osoase, 10,4% și osteoporoză, 12,2%) comparativ cu pacienții din brațul de tratament cu placebo (5,8% și respectiv 6,4%). Durata medie 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](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://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 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 estrogenilor 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, 2,5 mg și 5 mg, nu a arătat o scădere a sintezei de cortizol și aldosteron. De aceea, nu este necesară administrarea suplimentară de glucocorticoizi și mineralcorticoizi.

Nu s-au observat modificări ale concentrațiilor plasmatice ale androgenilor (androstendionă 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 postmenopauză tratate cu doze zilnice între 0,1 mg și 5 mg, indicând că blocarea biosintezei estrogenilor nu determină acumularea precursorilor androgenici. Atât funcția tiroidiană, evaluată prin determinarea TSH, T4 și T3 cât și concentrațiile plasmatice ale LH și FSH nu sunt modificate de letrozol .

#### Tratament adjuvant

##### Studiul BIG 1-98

Studiul BIG 1-98 a fost un studiu multicentric, dublu-orb în care peste 8000 de femei cu cancer de sân cu receptori hormonalni pozitivi, în stadiu incipient, aflate în postmenopauză au fost randomizate să primească unul din următoarele tratamente:

A. tamoxifen timp de 5 ani; B. Letrozol timp de 5 ani; C. tamoxifen timp de 2 ani urmat de letrozol timp de 3 ani; D. Letrozol timp de 2 ani urmat de tamoxifen timp de 3 ani.

Criteriul final principal de evaluare a fost timpul de supraviețuire fără boală (TSFB); criteriile finale secundare de evaluare au fost durata până la apariția metastazelor la distanță (TDM), supraviețuirea fără metastaze la distanță (SFMD), supraviețuirea globală (SG), supraviețuirea fără boală sistemică (SFBS), dezvoltarea cancerului de sân contralateral invaziv și durata de timp până la recurența cancerului de sân.

##### *Rezultate privind eficacitatea după o perioadă medie de urmărire de 26 și 60 de luni*

Datele din Tabelul 4 reflectă rezultatele Analizei Principale de Bază (Primary Core Analysis -PCA) pe baza datelor obținute din brațele cu monoterapie (A și B) și din cele două brațe la care s-a schimbat tratamentul (C și D) după o durată medie de tratament de 24 luni și o perioadă medie de urmărire de 26 luni și după o durată medie de tratament de 32 luni și o perioadă medie de urmărire de 60 luni.



Ratele DFS pe 5 ani au fost de 84% pentru letrozol și de 81,4% pentru tamoxifen.

**Tabelul 4 Analiza Principală de Bază: Supraviețuirea fără boală și supraviețuirea globală, după o perioadă medie de urmărire de 26 luni și după o perioadă medie de urmărire de 60 luni (populația ITT)**

	Analiza Principală de Bază					
	perioadă medie de urmărire de 26 luni			perioadă medie de urmărire de 60 luni		
	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	HR <sup>1</sup> (ÎI 95%) P	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	RR <sup>1</sup> (ÎI 95%) P
Supraviețuire fără boală (criteriu final principal) (definiția din protocol <sup>2</sup> )	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Supraviețuire globală (criteriu final secundar)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)
Număr de decese						

RR = risc relativ; ÎI = interval de încredere

<sup>1</sup> Testul logrank, stratificat în funcție de opțiunea de randomizare și utilizarea chimioterapiei (da/nu)

<sup>2</sup> Evenimente SFB: recurență loco-regională, metastaze la distanță, cancer de sân contralateral invaziv, dezvoltarea unei malignități secundare primare (nu la nivelul sânului), deces indiferent de cauză fără un eveniment de cancer anterior.

*Rezultate după o perioadă medie de urmărire de 73 luni (doar brațele de monoterapie)*

Analiza brațelor de monoterapie (MAA) actualizarea pe termen lung a eficacității monoterapiei cu letrozol comparativ 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 după o perioadă medie de urmărire de 73 de luni (populația ITT)**

	Letrozol	Tamoxifen N=2459	Risc relativ <sup>1</sup> (95% CI)	Valoarea p
Supraviețuire fără boală (criteriu final principal) <sup>2</sup>	509	565	0,88 (0,78, 0,99)	0,03
Timpul până la apariția metastazelor la distanță (criteriu final secundar)	257	298	0,85 (0,72, 1,00)	0,045
Supraviețuirea generală (criteriu final secundar) - decese	303	343	0,87 (0,75, 1,02)	0,08
Analiza cenzurată a SFB <sup>3</sup>	509	543	0,85 (0,75, 0,96)	
Analiza cenzurată a SG <sup>3</sup>	303	338	0,82 (0,70, 0,96)	

<sup>1</sup> Testul logrank, stratificat în funcție de opțiunea de randomizare și utilizarea chimioterapiei (da/nu)

<sup>2</sup> SFB: recurențe loco-regionale, metastaze, cancer de sân contralateral invaziv, malignități secundare primare (nu la nivelul sânului), deces indiferent de cauză fără un eveniment de cancer anterior.

<sup>3</sup> Observațiile din brațul de tratament cu tamoxifen au fost cenzurate la data trecerii pe tratament selectiv cu letrozol

*Analiza tratamentelor secvențiale (ATS)*

Analiza tratamentelor secvențiale (ATS) evaluează ce-a de-a doua întrebare principală din studiul BIG 1-98, și anume, dacă tratamentul secvențial cu tamoxifen și letrozol este superior monoterapiei. Nu au

existat diferențe semnificative în ceea ce privește SFB, SG, SFBS, sau SFMD după schimbarea tratamentului comparativ cu monoterapia (Tabelul 6).

**Tabelul 6 Analiza tratamentelor secvențiale în ceea ce privește supraviețuirea fără boală cu letrozol ca agent endocrin inițial (populația din ATS)**

	N	Număr de evenimente <sup>1</sup>	Risc relativ <sup>2</sup>	(Interval de încredere 97,5%)	Valoare p, model Cox
[Letrozol →] Tamoxifen	1460	160	0,92	(0,72, 1,17)	0,42
<b>Letrozol</b>	1463	178			

<sup>1</sup> Definiția din protocol, inclusiv malignități secundare primare (nu la nivelul sânelui), după schimbarea tratamentului / după doi ani

<sup>2</sup> Ajustat în funcție de utilizarea chimioterapiei

Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește SFB, SG, SFBS, sau SFMD în oricare din ATS din comparațiile pe perechi după randomizare (Tabelul 7).

**Tabelul 7 Analiza Tratamentelor Secvențiale după randomizare (ATS-R) în ceea ce privește supraviețuirea fără boală (populația ATS-R ITT)**

	<b>Letrozol → Tamoxifen</b>	<b>Letrozol</b>
Număr de pacienți	1540	1546
Număr de pacienți cu SFB (definiția din protocol)	236	248
Risc relativ <sup>1</sup> (ÎI 99%)	0,96 (0,76, 1,21)	
	<b>Letrozol → Tamoxifen</b>	<b>Tamoxifen<sup>2</sup></b>
Număr de pacienți	1540	1548
Număr de pacienți cu SFB (definiția din protocol)	236	269
Risc relativ <sup>1</sup> (ÎI 99%)	0,87 (0,69, 1,09)	
<sup>1</sup> Ajustat în funcție de utilizarea chimioterapiei (da/nu)		
<sup>2</sup> 624 (40%) pacienți au fost trecuți selectiv pe letrozol după dezvăluirea codului de tratament din brațul cu tamoxifen în 2005		

### Studiul D2407

Studiul D2407 este un studiu deschis, randomizat, multicentric, post-autorizare pentru evaluarea siguranței, conceput pentru a compara efectele tratamentului adjuvant cu letrozol și tamoxifen asupra densității minerale osoase (DMO) și a profilelor lipidice. Un număr total de 262 paciente au fost repartizate să primească fie letrozol timp de 5 ani sau tamoxifen timp de 2 ani urmat de letrozol timp de 3 ani.

La 24 de luni a existat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare; DMO la nivelul coloanei lombare (L2-L4) prezenta o scădere medie de 4,1% pentru letrozol comparativ cu o creștere medie de 0,3% pentru tamoxifen.

Niciuna dintre pacientele care la momentul inițial aveau DMO în limite normale nu a prezentat osteoporoză pe parcursul celor 2 ani de tratament și doar 1 pacientă cu osteopenie la momentul inițial (scor T de -1,9) a dezvoltat osteoporoză pe parcursul tratamentului (evaluare făcută de comisia centrală).

Rezultatele pentru DMO totală la nivelul șoldului au fost similare celor pentru coloana lombară dar mai puțin pronunțate.

Nu a existat nicio diferență semnificativă între tratamente în ceea ce privește rata fracturilor – 15% în

brațul de tratament cu letrozol, 17% în brațul de tratament cu tamoxifen.

Media valorilor colesterolului total în brațul de tratament cu tamoxifen a scăzut cu 16% după 6 luni comparativ cu momentul inițial iar această scădere s-a menținut la vizitele ulterioare până la 24 de luni. În brațul de tratament cu letrozol, valorile colesterolului total au fost relativ stabile în timp, rezultând o diferență semnificativă statistic în favoarea tamoxifen la fiecare interval de timp.

#### Tratament adjuvant extins (MA-17)

Într-un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat placebo (MA-17), efectuat la peste 5100 femei în postmenopauză și cu cancer de sân cu receptori hormoni pozitivi sau cu cancer de sân primar cu status necunoscut, care finalizaseră tratamentul adjuvant cu tamoxifen (între 4,5 și 6 ani), pacientele au fost randomizate pentru a li se administra fie tratamentul cu letrozol fie placebo timp de 5 ani.

Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea fără boală, definite ca intervalul dintre randomizare și prima apariție a recurențelor loco-regionale, a metastazelor la distanță, sau a cancerului de sân contralateral.

Prima analiză interimară planificată după o perioadă medie de urmărire de aproximativ 28 de luni (25% dintre paciente au fost urmărite cel puțin 38 de luni), a demonstrat că tratamentul cu letrozol a redus semnificativ riscul de recurență a cancerului de sân cu 42% comparativ cu placebo (RR 0,58; ÎI 95% 0,45, 0,76;  $P=0,00003$ ). Beneficiul în favoarea letrozol s-a menținut indiferent de prezența sau absența metastazelor ganglionare. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea globală: (letrozol 51 decese; placebo 62; RR 0,82; ÎI 95% 0,56, 1,19).

Astfel, după prima analiză interimară, tratamentul din studiu a fost dezvăluit iar studiul a continuat în regim deschis iar pacientele din brațul placebo puteau să treacă pe tratament cu letrozol timp de 5 ani. Peste 60% din pacientele eligibile (fără boală la momentul dezvăluirii tratamentului) au ales să treacă pe letrozol. Analiza finală a inclus 1551 femei care au trecut de la placebo la letrozol după o medie de 31 de luni (interval între 12 și 106 luni) după finalizarea terapiei adjuvante cu tamoxifen. Durata medie a tratamentului cu letrozol după schimbarea terapiei a fost de 40 luni.

Analiza finală efectuată după o perioadă medie de urmărire de 62 luni a confirmat reducerea semnificativă a riscului de recurență a cancerului de sân cu letrozol.

**Tabelul 8 Supraviețuirea fără boală și supraviețuirea globală (populație cu ITT modificată)**

	Urmărire medie 28 luni			Urmărire medie 62 luni		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	RR (ÎI 95%) <sup>2</sup> Valoarea P	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	RR (ÎI 95%) <sup>2</sup> Valoarea P
<b>Supraviețuirea fără boală<sup>3</sup></b>						
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)
Rata SFB pe 4 ani	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
<b>Supraviețuirea fără boală<sup>3</sup>, inclusiv decese indiferent de cauză</b>						
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)
Rata SFB pe 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)
<b>Supraviețuirea globală</b>						
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 <sup>4</sup>	--	--	--	236 <sup>5</sup> (9,1%)	170 <sup>6</sup> (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)
RR = Risc relativ; ÎÎ = Interval de Încredere						
<sup>1</sup> La dezvăluirea codului de tratament al studiului în 2003, 1551 paciente care fuseseră randomizate în brațul placebo (60% dintre cele eligibile pentru schimbarea tratamentului, adică cele fără boală) au fost trecute pe letrozol după o medie de 31 de luni după randomizare. Analizele prezentate aici au ignorat încrucișarea selectivă.						
<sup>2</sup> Stratificat în funcție de statusul receptorilor, al metastazelor ganglionare și al chimioterapiei adjuvante anterioare.						
<sup>3</sup> Definiția din protocol a supraviețuirii fără boală: recurențe loco-regionale, metastaze, cancer de sân contralateral.						
<sup>4</sup> Analiza exploratorie, cenzurarea intervalelor de urmărire la data schimbării tratamentului (dacă a avut loc) la brațul placebo.						
<sup>5</sup> Perioada medie de urmărire 62 luni.						
<sup>6</sup> Perioada medie de urmărire până la schimbarea tratamentului (dacă a avut loc) 37 luni.						

În sub-studiul MA-17 pentru evaluarea efectelor la nivel osos, în care s-au administrat concomitent calciu și vitamina D, s-au observat scăderi mai mari ale DMO față de momentul inițial cu letrozol comparativ cu placebo. Singura diferență semnificativă statistic s-a produs la 2 ani și a fost în cazul DMO totale la nivelul șoldului (scădere medie cu letrozol de 3,8% comparativ cu scăderea medie cu placebo de 2,0%).

În sub-studiul MA-17 pentru evaluarea profilului lipidic, nu au existat diferențe semnificative între letrozol și placebo în ceea ce privește colesterolul total sau fracțiunea lipidică.

În sub-studiul actualizat privind calitatea vieții, nu au existat diferențe semnificative între tratamente în ceea ce privește scorul la sumarul componentei fizice sau scorul la sumarul componentei mentale, sau al scorului la oricare din domeniile din scala SF-36. La scala MENQOL, un număr semnificativ mai mare de femei din brațul de tratament cu letrozol comparativ cu brațul placebo erau cel mai deranjate (în general în primul a de tratament) de simptomele generate de deprivarea de estrogen – bufeuri și uscăciune vaginală. Simptomul care deranja cele mai multe paciente din ambele brațe de tratament au fost mialgiile, cu o diferență semnificativă în favoarea placebo.

#### Tratament neoadjuvant

Un studiu dublu orb (P024) s-a efectuat la 337 paciente cu cancer de sân aflate în postmenopauză care au fost alocate aleatoriu să primească fie letrozol 2,5 mg timp de 4 luni sau tamoxifen timp de 4 luni. La momentul inițial, toate pacientele aveau tumori în stadiul T2-T4c, N0-2, M0, cu ER și/sau PgR pozitiv și niciuna dintre paciente nu s-ar fi calificat pentru intervenție chirurgicală cu conservarea sânelui. Pe baza evaluării clinice, răspunsurile obiective au fost de 55% în brațul de tratament cu letrozol comparativ cu 36% pentru brațul de tratament cu tamoxifen ( $P < 0,001$ ). Acest rezultat a fost confirmat ecografic (letrozol 35% comparativ cu tamoxifen 25%,  $P = 0,04$ ) și prin mamografie (letrozol 34% comparativ cu tamoxifen 16%,  $P < 0,001$ ). În total, 45% din pacientele din grupul de tratament cu letrozol comparativ cu 35% din pacientele din grupul de tratament cu tamoxifen ( $P = 0,02$ ) au fost supuse intervenției chirurgicale cu conservarea sânelui). Pe parcursul perioadei pre-operative de 4 luni, 12% din pacientele tratate cu letrozol și 17% din pacientele tratate cu tamoxifen prezentau progresia bolii la evaluarea clinică.

#### Tratament de primă intenție

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

Rezultatele sunt prezentate pe scurt în Tabelul 9:

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

<b>Variabila</b>	<b>Parametrii statistici</b>	<b>Letrozol N=453</b>	<b>Tamoxifen N=454</b>
<b>Intervalul de timp până la progresia bolii</b>	Mediana	9,4 luni	6,0 luni
	(Î 95% pentru mediană)	(8,9, 11,6 luni)	(5,4, 6,3 luni)
	Risc relativ (RR)		0,72
	(Î 95% pentru RR)		(0,62, 0,83)
	<i>P</i>		<0,0001
<b>Frecvența răspunsului obiectiv (FRO)</b>	RC+RP	145 (32%)	95 (21%)
	(Î 95% pentru frecvență)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Indicele de risc		1,78
	(Î 95% pentru indicele de risc)		(1,32, 2,40)
	<i>P</i>		0,0002

Timpul până la progresia bolii a fost semnificativ mai mare, iar rata de răspuns semnificativ mai mare în cazul tratamentului cu letrozol indiferent dacă se administrase sau nu terapie adjuvantă anti-estrogenică. Timpul până la progresia bolii a fost semnificativ mai mare în cazul administrării letrozolului, indiferent de localizarea dominantă a bolii. Durata medie de timp până la progresie a fost de 12,1 luni pentru letrozol și de 6,4 luni pentru tamoxifen, la pacientele cu afecțiuni doar la nivelul țesutului moale și o medie de 8,3 luni pentru letrozol și de 4,6 luni pentru tamoxifen la pacientele cu metastaze viscerale.

Protocolul studiului a permis ca la semnele de evoluție a bolii pacientele să poată trece la celălalt tratament sau să întrerupă tratamentul administrat în cadrul studiului. Aproximativ 50% dintre paciente au trecut în celălalt grup de tratament, iar trecerea a fost practic încheiată după 36 de luni. Durata medie până la trecere a fost de 17 luni (de la letrozol la tamoxifen) și respectiv 13 luni (de la tamoxifen la letrozol).

Tratamentul cu letrozol ca terapie de primă linie în cancerul de sân avansat a avut drept rezultat un timp mediu de supraviețuire generală de 34 de luni, comparativ cu 30 de luni pentru tamoxifen (testul logrank  $p=0,53$ , nesemnificativ). Absența unui avantaj al letrozolului asupra timpului de supraviețuire general se poate explica prin protocolul 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 ( $p=0,002$ ).

### **Cancer de sân la pacienți de sex masculin**

Nu a fost studiată utilizarea letrozolului la pacienți de sex masculin cu cancer de sân.

## 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 plasmatică 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.

### Metabolizare

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. După 2 săptămâni de la administrarea a 2,5 mg letrozol marcat cu  $^{14}C$  unor femei sănătoase aflate în 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 glucuronidat, aproximativ 9% unor metaboliți neidentificați și 6% letrozolului nemodificat.

Timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală este de aproximativ 2 zile. După administrarea zilnică a 2,5 mg, concentrațiile plasmatică la starea de echilibru sunt realizate după 2-6 săptămâni. Concentrațiile plasmatică 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 plasmatică constante sunt menținute în timp, se poate concluziona că nu are loc o acumulare continuă de letrozol.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârștii*

Vârsta nu influențează 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 letrozolului la pacienții cu insuficiență hepatică severă, doar după

evaluarea individuală a raportului risc/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 câine, letrozolul a determinat semne de toxicitate moderată, la doze de 100 mg/kg.

În studiile de toxicitate cu administrare de doze repetate, efectuate la șobolan și câine, cu durata de până la 12 luni, principalele date observate pot fi atribuite acțiunii farmacologice a substanței. Valoarea concentrației plasmatice 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.

Letrozolul a avut efecte embriotoxice și fetotoxice în urma administrării orale la femele de șobolan și iepure gestante, la doze clinic relevante. La femelele de șobolan cu fete vii, a existat o creștere a incidenței malformațiilor fetale, inclusiv craniu bombat și fuziunea vertebrelor cervicale /centrale. La iepure nu a fost observată creșterea incidenței malformațiilor fetale. Nu se cunoaște dacă acest lucru a fost o consecință indirectă a proprietăților farmacologice (inhibarea biosintezei estrogenului) sau un efect direct al medicamentului (vezi 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 la animale.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Nucleu

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Amidon de porumb

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Amidonglicolat de sodiu tip A

Stearat de magneziu

#### Film

Polivinil alcool

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol / PEG 3350

Galben de chinolină lac de aluminiu (E 104)

Oxid roșu de fier (E 172)

Oxid negru de fier (E 172)

(OPADRY II 85F32444 galben)

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele sunt ambalate în cutii cu blistere din Al/PVC cu alveole transparente din PVC-PE-PVdC.

Cutii cu blistere a câte 10, 30, sau 60 comprimate.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale pentru eliminare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

SC Neola Pharma S.R.L.  
Str. Biharia nr. 67-77, corp clădire F, sector 1, 013981, București  
România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6664/2014/01-02-03

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data reînnoirii autorizației – Iulie 2014

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2022