

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Letrozol Stada 2,5 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține letrozol 2,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 62,0 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare galbenă.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

- Tratament adjuvant al neoplasmului mamar cu receptori hormonal 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 după recădere sau progresia bolii, la femeile cu status endocrin de postmenopauză naturală sau indusă iatrogen, care au fost tratate anterior cu antiestrogeni.
- Tratamentul neoadjuvant al neoplasmului mamar HER-2 negativ, la femeile aflate în perioada de postmenopauză, cu receptori hormonal 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 hormonal.

**4.2 Doze și mod de administrare**

Doze

**Adulți și vârstnici**

Doza recomandată de letrozol este 2,5 mg o dată pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei în cazul vârstnicilor.

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

În schema de tratament adjuvant și adjuvant extins, tratamentul cu letrozol trebuie 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.

Doza omisă trebuie luată imediat ce pacienta își amintește. Cu toate acestea, dacă este aproape momentul pentru administrarea următoarei doze (mai puțin de 2 sau 3 ore), doza omisă nu mai trebuie luată iar pacienta trebuie să revină la schema inițială de tratament. Dozele nu trebuie dublate pentru că, în cazul dozelor zilnice mai mari de cele recomandate de 2,5 mg, s-a observat o expunere sistemică disproporționată (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Statutul de postmenopauză

La pacientele al căror statut de postmenopauză nu este clar, trebuie măsurate concentrațiile plasmatice ale hormonului luteinizant (LH), hormonului foliculostimulant (FSH) și/sau estradiolului înainte de începerea tratamentului cu letrozol. Numai femeilor cu statut endocrin de postmenopauză trebuie să li se administreze letrozol.

#### Insuficiență renală

Administrarea letrozolului nu a fost investigată la un număr suficient de pacienți cu un clearance al creatininei sub 10 ml/min. La această categorie de pacienți, înainte de administrarea letrozolului, trebuie

evaluat cu atenție raportul risc potențial/beneficiu.

#### Insuficiență hepatică

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

#### Efecte asupra oaselor

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

#### Alte atenționări

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

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

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

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

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

#### Femei cu status de perimenopauză sau cu potențial fertil

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

#### Sarcina

Pe baza experienței la om, au fost raportate cazuri izolate de defecte congenitale (fuziune labială, organe genitale ambigue), 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 pe parcursul sarcinii (vezi pct. 4.3 și 5.3).

#### Alăptarea

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

Letrozolul este contraindicat pe parcursul alăptării (vezi pct. 4.3).

#### Fertilitatea

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

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

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

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Frecvența reacțiilor adverse ale letrozolului se bazează, în principal, pe date colectate din studii clinice.

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

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

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

#### Lista reacțiilor adverse sub formă tabelară

Frecvența reacțiilor adverse ale letrozolului se bazează, în principal, pe date colectate din studii clinice.

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

#### **Tabelul 1**

Reacțiile adverse sunt clasificate în ordine descrescătoare a frecvenței, începând cu cele mai frecvente, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi stabilită pe baza datelor disponibile).

#### **Infecții și infestări**

Mai puțin frecvente: Infecții ale tractului urinar

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

Mai puțin frecvente: Durere tumorală<sup>1</sup>

#### **Tulburări hematologice și limfatice**

Mai puțin frecvente: Leucopenie  
**Tulburări ale sistemului imunitar**  
Frecvență necunoscută: Reacție anafilactică

#### **Tulburări metabolice și de nutriție**

Foarte frecvente: Hipercolesterolemie  
Frecvente: Anorexie, creșterea apetitului alimentar

#### **Tulburări psihice**

Frecvente: Depresie  
Mai puțin frecvente: Anxietate (inclusiv nervozitate), iritabilitate

#### **Tulburări ale sistemului nervos**

Frecvente: Cefalee, amețeli  
Mai puțin frecvente: Somnolență, insomnie, afectarea memoriei, disestezie (inclusiv parestezie, hipoestezie), tulburări ale gustului, accident vascular cerebral, sindrom de tunel carpian

#### **Tulburări oculare**

Mai puțin frecvente: Cataractă, iritație oculară, vedere încețoșată

#### **Tulburări cardiace**

Frecvente: Palpitații<sup>1</sup>  
Mai puțin frecvente: Tahicardie, evenimente cardiace ischemice (inclusiv debut de angină sau agravarea anginei, angină care necesită intervenție chirurgicală, infarct miocardic și ischemie miocardică)

#### **Tulburări vasculare**

Foarte frecvente: Bufeuri  
Frecvente: Hipertensiune arterială  
Mai puțin frecvente: Tromboflebită (inclusiv tromboflebită superficială și profundă)  
Rare: Embolie pulmonară, tromboză arterială, accident vascular cerebral

#### **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale**

Mai puțin frecvente: Dispnee, tuse

#### **Tulburări gastro-intestinale**

Frecvente: Greăță, dispepsie<sup>1</sup>, constipație, durere abdominală, diaree, vărsături  
Mai puțin frecvente: Xerostomie, stomatită<sup>1</sup>

#### **Tulburări hepatobiliare**

Mai puțin frecvente: Creșterea valorilor concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice, hiperbilirubinemie, icter

Cu frecvență necunoscută: Hepatită

#### **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

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

Mai puțin frecvente: Prurit, urticarie

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

#### **Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv**

Foarte frecvente: Artralгии  
Frecvente: Mialgie, durere osoasă<sup>1</sup>, osteoporoză, fracturi osoase, artrită

Cu frecvență necunoscută: Deget în resort

#### **Tulburări renale și ale căilor urinare**

Mai puțin frecvente: Creșterea frecvenței micțiunilor

#### **Tulburări ale aparatului genital și sânului**

Frecvente: Sângerare vaginală

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

#### **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare**

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

Frecvente: Edeme periferice, durere în piept

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

## Investigații diagnostice

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

<sup>1</sup> Reacții adverse raportate numai în schema de tratament pentru stadiul metastatic

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

**Tabelul 2 Tratament adjuvant cu letrozol în monoterapie comparativ cu tratamentul cu tamoxifen în monoterapie – evenimente adverse cu diferențe semnificative**

	Letrozol, incidență N=2448		Tamoxifen, incidență N=2447	
	În timpul tratamentului (durata mediană 5 ani)	Oricând după randomizare (durata mediană 8 ani)	În timpul tratamentului (durata mediană 5 ani)	Oricând după randomizare (durata mediană 8 ani)
Fracturi osoase	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Osteoporoză	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Evenimente tromboembolice	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Infarct miocardic	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Hiperplazie endometrială /	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

Notă: "În timpul tratamentului" include 30 de zile după administrarea ultimei doze. "Oricând după randomizare" include perioada de supraveghere de după încheierea sau întreruperea tratamentului.

Diferențele se bazează pe riscuri relative și intervale de încercere de 95%.

**Tabelul 3 Tratament succesiv comparativ cu letrozol în monoterapie – evenimente adverse cu diferențe semnificative**

	Letrozol în monoterapie N = 1535 5 ani	Letrozol → tamoxifen N = 1527 2 ani → 3 ani	Tamoxifen → letrozol N = 1541 2 ani → 3 ani
Fracturi osoase	9,9%	7,7%*	9,7%
Tulburări endometriale proliferative	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hipercolesterolemie	52,5%	44,2%*	40,8%*
Bufeuri	37,6%	41,7%**	43,9%**
Sângerări vaginale	6,3%	9,6%**	12,7%**

\* Semnificativ mai puține decât la administrarea letrozolului în monoterapie  
\*\* Semnificativ mai multe decât la administrarea letrozolului în monoterapie  
Notă : Perioada de raportare este inclusă în durata tratamentului sau într-o perioadă de 30 de zile de la încetarea tratamentului

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### Reacții adverse cardiace

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

vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (2,1% comparativ cu 1,9%).

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

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

#### *Reacții adverse scheletice*

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

În schema de tratament adjuvant extins, semnificativ mai multe paciente tratate cu 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărei detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@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

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 în 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 obținută, 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 letrozol de 0,1 mg, 0,5 mg și 2,5 mg a determinat scăderea concentrațiilor plasmatice ale estronei și estradiolului cu 75%-78%, respectiv 78%, comparativ cu 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 letrozol de 0,1 mg până la 5 mg a determinat scăderea concentrațiilor plasmatice ale estradiolului, estronei și sulfatului de estronă cu 75-95% față de valorile inițiale, la toate pacientele tratate. 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 activitatea 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 perioada de postmenopauză, după administrarea unor doze unice de letrozol de 0,1 mg, 0,5 mg și 2,5 mg 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 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, evaluată 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 în postmenopauză cu neoplasm mamar cu receptori hormonalni în stadiu incipient au fost alocate 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 reparația neoplasmului mamar.

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

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

Valorile SFB la 5 ani au fost de 84% pentru 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 mediană de urmărire de 26 luni			Durată mediană de urmărire de 60 luni			
	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	RR <sup>1</sup> (ÎI 95%) p	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	RR <sup>1</sup> (ÎI 95%) p	
<b>Supraviețuirea fără boală</b> (criteriu principal) – evenimente (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	
<b>Supraviețuirea globală</b> (criteriu secundar) Numărul deceselor (total)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)	

RR = risc relativ; ÎI = interval de încredere

<sup>1</sup> Testul Logrank, stratificat în funcție de opțiunea de randomizare și administrarea anterioară a chimioterapiei (da/nu)

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

*Rezultatele privind eficacitatea la o mediană de urmărire de 96 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 mediană a tratamentului adjuvant: 5 ani) este prezentată în Tabelul 5.

**Tabelul 5 Analiza brațelor de monoterapie: Supraviețuirea fără boală și supraviețuirea globală la o mediană de urmărire de 96 luni (populație cu intenție de tratament)**

	Letrozol N = 2463	Tamoxifen N=2459	Risc relativ <sup>1</sup> (ÎI 95%)	Valoarea p
Supraviețuirea fără boală (criteriu principal) <sup>2</sup>	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
Timpul până la metastaze la distanță (criteriu secundar)	301	342	0,86 (0,74; 1,01)	0,06
Supraviețuirea globală (criteriu secundar) - numărul deceselor	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
Analiza monitorizată a supraviețuirii fără boală <sup>3</sup>	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Analiza monitorizată a ST3	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

<sup>1</sup> Testul Logrank, stratificat în funcție de opțiunea de randomizare și administrarea anterioară a chimioterapiei (da/nu)

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Observațiile din brațul de tratament cu tamoxifen monitorizate la data trecerii selective la terapia cu letrozol

*Analiza tratamentelor secvențiale (STA)*

Analiza tratamentelor secvențiale (The Sequential Treatments Analysis/STA) abordează cea de-a doua problemă primară a studiului BIG 1-98, și anume dacă succesiunea administrării tamoxifen și letrozol ar fi superioară administrării acestor medicamente în monoterapie. Nu au existat diferențe semnificative privind SFB, SG, SFBMS sau SFBMD de la momentul trecerii la altă terapie în ce privește administrarea medicamentelor în monoterapie (Tabelul 6).

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

	N	Număr de evenimente <sup>1</sup>	Risc relativ <sup>2</sup>	(Interval de încredere 97,5%)	Model Cox Valoare p
<b>Letrozol → tamoxifen</b>	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
<b>Letrozol</b>	1464	249			

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

<sup>2</sup> Modificat de administrarea chimioterapiei

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

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

	Letrozol → Tamoxifen	Letrozol
Număr de pacienți	1540	1546
Număr de pacienți cu evenimente SFB (definiția din protocol)	330	319
Risc relativ <sup>1</sup> (ÎI 99%)	1,04 (0,85; 1,27)	
	<b>Letrozol →</b>	<b>Tamoxifen<sup>2</sup></b>
Număr de pacienți	1540	1548
Număr de pacienți cu evenimente SFB (definiția din protocol)	330	353
Risc relativ <sup>1</sup> (ÎI 99%)	0,92 (0,75; 1,12)	
<sup>1</sup> Modificat de administrarea chimioterapiei (da/nu)		
<sup>2</sup> 626 (40%) pacienți au trecut selectiv la tratamentul cu letrozol, după deschiderea brațului de		

#### Studiul D2407

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Mediană de urmărire 28 luni <sup>1</sup>			Mediană de urmărire 62 luni		
	Letrozol N = 2582	Placebo N = 2586	RR (95 % ÎI) <sup>2</sup> Valoare P	Letrozol N = 2582	Placebo N = 2586	RR (95 % ÎI) <sup>2</sup> Valoare 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)
Rată supraviețuire fără boală la 4 ani	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
<b>Supraviețuirea fără boală<sup>3</sup>, inclusiv decese din orice 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)

Rată supraviețuire fără boală la 5 ani	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
<b>Metastaze la distanță</b>						
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>Supraviețuire globală</b>						
Decese	51 (2 %)	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; IÎ = Interval de încredere						
<sup>1</sup> Când studiul nu a mai fost orb în 2003, 1551 de paciente 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.						
<sup>2</sup> Stratificat după stadiul receptorilor, stadiul ganglionilor limfatici și chimioterapie adjuvantă prealabilă.						
<sup>3</sup> Definierea protocolului privind evenimentele de supraviețuire fără boală: recurență loco-regională, metastaze la distanță sau neoplasm mamar contralateral.						
<sup>4</sup> Analiză exploratorie, cenzurarea timpilor de urmărire la data trecerii la altă terapie (dacă are loc) în brațul placebo.						
<sup>5</sup> Mediană de urmărire 62 luni.						
<sup>6</sup> Mediană de urmărire până la trecerea la altă terapie (dacă are loc) 37 luni.						

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

În sub-studiul MA-17 privind lipidele, nu a existat nici o diferență semnificativă între grupul letrozol și grupul placebo privind concentrațiile plasmatice ale colesterolului total sau orice fracție de lipide. În substudiul 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 avut neplăceri (în general, în primul an de tratament) de pe urma simptomelor aferente lipsei de estrogen – bufeuri și uscăciune vaginală. Simptomul care a deranjat cele mai multe femei în ambele brațe de tratament au fost durerile musculare, cu o diferență statistic semnificativă în favoarea placebo.

#### Tratament neo-adjuvant

A fost efectuat un studiu dublu-orb (P024) la 337 paciente cu neoplasm mamar în postmenopauză, cărora li s-a administrat în mod aleatoriu fie 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 ecografiile (letrozol 35% comparativ cu tamoxifen 25%,  $p = 0,04$ ) și mamografiile (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 pacientele din grupul în care s-a administrat tamoxifen ( $p = 0,02$ ) au efectuat tratament cu conservarea mamară. În timpul unei perioade de tratament pre-operatorii, de 4 luni, 12% dintre pacientele tratate cu letrozol și 17% dintre pacientele tratate cu tamoxifen au înregistrat o progresie a bolii la evaluarea clinică.

#### Tratamentul de primă intenție

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

Rezultatele specifice sunt prezentate în Tabelul 9:

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

Variabile	Parametri statistici	Letrozol N = 453	Tamoxifen N = 454
<b>Timpul până la progresia bolii</b>	Mediană	9,4 luni	6,0 luni
	(Îl 95 % pentru mediană)	(8,9, 11,6 luni)	(5,4, 6,3 luni)
	Risc relativ (RR)	0,72	
	(Îl 95 % pentru RR)	(0,62, 0,83)	
		P < 0,0001	
<b>Objective response rate (ORR)</b>	CR + PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(Îl 95 % pentru frecvență)	(28; 36 %)	(17; 25 %)
	Risc relativ	1,78	
	(Îl 95 % pentru risc relativ)	(1,32, 2,40)	
		P = 0,0002	

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

Protocolul studiului a permis pacientelor să treacă la o altă terapie sau să-și întrerupă participarea la studiu în condițiile progresiei bolii. Aproximativ 50% dintre paciente au trecut la brațul opus de tratament, iar trecerea a fost finalizată în 36 luni. Valoarea mediană a perioadei de tratament până în momentul încrucișării a fost de 17 luni (încrucișarea letrozol cu tamoxifen) și 13 luni (încrucișarea tamoxifenului cu letrozol).

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

#### Tratament de a doua intenție

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

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

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

#### Neoplasm mamar la pacienți bărbați

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Letrozolul este absorbit rapid și complet din tractul gastro-intestinal (biodisponibilitatea medie absolută: 99,9%). Alimentele scad ușor viteza absorbției (valoarea mediană a  $t_{max}$ : 1 oră în cazul administrării în condiții de repaus alimentar, 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 substanța nemodificată. 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.

### Biotransformare

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 deține 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 glucuroconjugat, aproximativ 9% celor doi metaboliți neidentificați și 6% letrozolului nemodificat.

### Eliminare

Timul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 2 – 4 zile. După administrarea zilnică a dozei de letrozol 2,5 mg, concentrațiile plasmatică la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 2 - 6 săptămâni. Concentrațiile plasmatică 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 plasmatică realizate după administrarea unei doze unice, indicând o ușoară neliniaritate a farmacocineticii letrozolului, după administrarea zilnică a dozei de 2,5 mg. Deoarece concentrațiile plasmatică constante sunt menținute în timp, se poate concluziona că nu se produce o acumulare continuă de letrozol.

### Linearitate/non-linearitate

Farmacocinetica letrozolului a fost proporțională cu doza după administrarea de doze orale unice de până la 10 mg (interval de dozare: 0,01 până la 30 mg) și după administrarea de doze zilnice de până la 1,0 mg (interval de dozare: 0,1 până la 5 mg). După administrarea unei doze orale unice de 30 mg, a avut loc o creștere ușor supraproportională a valorii ASC. Probabil că supraproportionalitatea dozei este rezultatul unei saturații a proceselor metabolice de eliminare. Valorile constante au fost atinse după 1 până la 2 luni în toate regimurile de dozare testate (0,1-5,0 mg zilnic).

### Grupe speciale de pacienți

#### *Persoane vârstnice*

Vârsta nu a influențat 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 fiind cuprins între 9 și 116 ml/min) nu s-au observat modificări ale farmacocineticii letrozolului după administrarea unei doze unice de 2,5 mg letrozol. Pe lângă studiul de mai sus care evaluează

influența insuficienței renale asupra letrozolului, o analiză covariată a fost efectuată asupra datelor a două studii pivot (Studiul AR/BC2 și Studiul AR/BC3). Clearance-ul calculat al creatininei ( $Cl_{Cr}$ ) [interval în cadrul Studiului AR/BC2: 19 până la 187 ml/min; interval în cadrul Studiului AR/BC3: 10 până la 180 ml/min] nu a evidențiat nicio asociere semnificativă statistic între concentrațiile plasmatiche ale letrozolului la starea de echilibru ( $C_{min}$ ). Mai mult, datele din cadrul Studiilor AR/BC2 și AR/BC3 privind cancerul mamar metastatic de a doua linie nu au evidențiat niciun efect advers al letrozolului asupra  $Cl_{Cr}$  sau afectarea funcției renale.

Prin urmare, nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ( $Cl_{Cr} \geq 10$  ml/min). Sunt disponibile puține informații la pacienții cu insuficiență severă a funcției renale ( $Cl_{Cr} < 10$  ml/min).

#### *Insuficiență hepatică*

Într-un studiu similar, care a inclus subiecți cu grade diferite de insuficiență hepatică, valorile medii ale ASC la voluntarii cu insuficiență hepatică moderată (grad B Child-Pugh) au fost cu 37% mai mari decât la voluntarii sănătoși, dar s-au menținut 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 (grad C Child-Pugh) cu farmacocinetica letrozolului la voluntari sănătoși (N=8), ASC și  $t_{1/2}$  au crescut cu 95%, respectiv 187%. Ca urmare, letrozolul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă și după evaluarea individuală a raportului risc/beneficiu.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În diverse studii preclinice cu privire la siguranță, efectuate la speciile de animale standard, nu au fost evidențiate semne ale toxicității sistemice sau la nivelul organului 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 observații pot fi atribuite acțiunii farmacologice a substanței active. Valoarea concentrației plasmatiche care nu a determinat reacții adverse a fost de 0,3 mg/kg la ambele specii.

Administrarea orală de letrozol la femelele de șobolan a dus la o reducere a rapoarturilor împerechere-gestație și la creșteri ale pierderii preimplant a sarcinii.

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

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

În cadrul unui studiu privind carcinogenicitatea la șoarece, cu durata de 104 săptămâni, nu au fost observate tumori aferente tratamentului la șoareci masculi. La șoareci femele, s-a observat o creștere, în general, asociată dozei, a incidenței tumorilor benigne, cu celule tecale ale granuloasei ovariene, la administrarea tuturor dozelor de letrozol testate. S-a considerat că aceste tumori sunt legate de inhibarea farmacologică a sintezei estrogenului și că pot fi cauzate de nivelul crescut al LH determinat de scăderea nivelului de estrogen.

Letrozolul a fost embriotoxic și fetotoxic la femelele gestante de șobolan și iepure după administrarea orală a medicamentului la doze relevante din punct de vedere clinic. La femelele de șobolan gestante, cu fete vii, a existat o creștere a incidenței malformațiilor fetale, craniu cu formă de cupolă și fuziunea vertebrelor cervicale/centrului vertebrelor. La iepure, nu s-a observat incidența crescută a malformațiilor fetale. Nu se cunoaște dacă aceasta este o consecință indirectă a proprietăților farmacologice (inhibarea biosintezei estrogenilor) sau un efect direct al medicamentului (vezi pct. 4.3 și 4.6).

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Nucleu

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Celuloză microcristalină

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Stearat de magneziu

Talc

Film

Hipromeloză (6 mPas)

Hidroxipropilceluloză

Ulei de bumbac hidrogenat

Oxid galben de fer (E 172)

Oxid roșu de fer (E 172)

Dioxid de titan (E 171)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

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

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

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

Blistere din PVC/Al

Mărimi de ambalaj:

10 comprimate filmate

30 comprimate filmate

100 comprimate filmate (10x10) 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**

STADA Arzneimittel AG

Stadastr. 2-18



61118 Bad Vilbel  
Germania

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

7139/2014/01-03

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

Reînnoirea autorizației - Noiembrie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2018