

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Etruzil 2,5 mg, comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține letrozol 2,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 61,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare galbenă, marcate cu „L900” pe o față și cu „2,5” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratament adjuvant al neoplasmului mamar, cu receptori hormonali prezenți, în stadiu incipient, la femei în postmenopauză.
- Tratament adjuvant extins al neoplasmului mamar, hormono-dependent, în stadiu incipient, 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.
- Tratamentul neoplasmului mamar în stadiu avansat, la femeile în postmenopauză naturală sau indusă iatrogen, după recădere sau după progresia bolii, care au fost tratate anterior cu antiestrogeni.
- Tratament neoadjuvant al cancerului mamar HER-2 negativ, dependent hormonal, la femei în perioada de post menopauză la care chimioterapia nu este adecvată, iar intervenția chirurgicală imediată nu este indicată.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și vârstnici

Doza de letrozol recomandată este 2,5 mg o dată pe zi. Nu este necesară ajustarea dozelor în cazul pacientelor vârstnice.

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

În schema de tratament adjuvant și adjuvant extins, se recomandă ca tratamentul să fie continuat timp de 5 ani sau până la apariția recidivei tumorale, oricare are loc mai întâi. În schema de tratament adjuvant poate fi luată în considerare și o schemă de tratament secvențial (letrozol 2 ani urmat de tamoxifen 3 ani) (vezi punctul 4.4 și 5.1).

În schema de tratament neoadjuvant, tratamentul cu Etruzil trebuie continuat 4 până la 8 luni pentru a stabili citoreducția optimală. Dacă răspunsul terapeutic nu este adecvat, tratamentul cu Etruzil trebuie întrerupt și trebuie programată intervenția chirurgicală și/sau trebuie discutată cu pacientul o altă opțiune de tratament.

Copii și adolescenți

Etruzil nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți. Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea tratamentului cu Etruzil la copii și adolescenți cu vârsta sub 17 ani. Sunt disponibile date limitate și nu există recomandări privind dozajul la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Etruzil la pacienții cu insuficiență renală cu o valoare a clearance-ului creatininei ≥ 10 ml/min. Nu există date suficiente în cazul insuficienței renale cu o valoare a clearance-ului creatininei < 10 ml/min (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Etruzil la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasă A sau B Child-Pugh). Nu există date suficiente în cazul insuficienței hepatice severe. Pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasă C Child Pugh) necesită o monitorizare strictă (vezi punctul 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Etruzil trebuie administrat oral și independent de ingerarea alimentelor.

Doza omisă trebuie administrată imediat ce pacienta își amintește de aceasta. Totuși, dacă este aproape ora la care se administrează doza următoare (în 2 sau 3 ore), doza uitată trebuie omisă, iar pacienta trebuie să reia programul normal de administrare. Nu trebuie administrate doze duble deoarece, la administrarea unor doze zilnice peste doza recomandată de 2,5 mg, s-a observat o supraproportionalitate a expunerii sistemice (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

Sarcină (vezi pct. 4.6)

Alăptare (vezi pct. 4.6)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Menopauză

La pacientele al căror status de postmenopauză este incert, trebuie evaluate concentrațiile plasmaticice ale hormonului luteinizant (LH), hormonului foliculostimulant (FSH) și/sau estradiolului, înainte de

inițierea tratamentului cu Etruzil. Doar pacientele aflate în postmenopauză au indicație de tratament cu Etruzil.

Insuficiență renală

Administrarea Etruzil 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 Etruzil.

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 sistemului osos

Etruzil este un medicament potent în ceea ce privește efectul de scădere a concentrației plasmatice de estrogeni. Înainte de inițierea tratamentului adjuvant și a tratamentului adjuvant extins, la femeile cu antecedente de osteoporoză și/sau fracturi sau cu risc crescut de apariție a osteoporozei, trebuie să se evalueze specific densitatea minerală osoasă prin osteodensitometrie și trebuie să fie monitorizate pentru simptomele de dezvoltare a osteoporozei, în timpul și după tratamentul cu letrozol. Dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul sau profilaxia osteoporozei și trebuie instituită monitorizarea atentă. În cazul schemei de tratament adjuvant secvențial (letrozol 2 ani urmat de tamoxifen 3 ani) trebuie luată în considerare funcție de evaluarea profilului de siguranță al pacientului (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.1).

Tendinită și ruptură de tendon

Pot să apară tendinită și rupturi de tendon (rare). Trebuie inițiată o monitorizare strictă și măsuri adecvate (de exemplu imobilizare) a tendonului afectat (vezi pct. 4.8).

Alte atenționări

Administrarea concomitentă de Etruzil cu tamoxifen, alte medicamente antiestrogenice sau medicamente care conțin estrogeni trebuie evitată deoarece aceste substanțe scad acțiunea farmacologică a letrozolului (vezi pct. 4.5).

Lactoză

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

Sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metabolizarea letrozolului este mediată parțial prin intermediul izoenzimelor CYP2A6 și CYP3A4. Cimetidina, care este un inhibitor slab și nespecific al enzimelor citocromului P450 nu afectează semnificativ concentrațiile plasmatice ale letrozolului. Nu este cunoscut efectul inhibitorilor puternici ai enzimelor citocromului P450.

Până în prezent nu există experiență clinică privind utilizarea Etruzil în combinație cu estrogeni sau alte medicamente antineoplazice, altele decât tamoxifen. Tamoxifenul, alte medicamente antiestrogenice sau care conțin estrogeni pot diminua acțiunea farmacologică a letrozolului. În plus administrarea concomitentă a letrozolului cu tamoxifen a determinat o scădere semnificativă a concentrației plasmatice a letrozolului. Trebuie evitată coadministrarea letrozolului cu tamoxifen, alte medicamente antiestrogenice sau care conțin estrogeni.

In vitro, letrozolul inhibă izoenzimele 2A6 și moderat 2C19 ale citocromului P450. Ca urmare, trebuie

luate măsuri de precauție în cazul administrării concomitente a letrozolului cu medicamente a căror eliminare este dependentă, în principal, de aceste izoenzime și care au un indice terapeutic mic (de ex. fenitoină, clopidogrel).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate în perioada de perimenopauză sau la vârsta fertilă

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

Sarcina

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

Etruzil este contraindicat în timpul 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.

Etruzil 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 la premenopauză, inhibarea sintezei estrogenilor conduce la reacții de răspuns care constau în creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale gonadotropinelor (LH, FSH). Concentrațiile plasmatice crescute ale FSH stimulează, la rândul lor, creșterea foliculară și poate induce ovulația.

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

Etruzil are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Deoarece s-a observat apariția oboselii și amețelilor în cazul utilizării Etruzil, 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 de tabel

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 ordinea frecvenței, mai întâi 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 estimată din datele disponibile).

Tabel 1

Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente	Infecții ale tractului urinar
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	
Mai puțin frecvente	Dureri la nivelul tumorii ¹
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, creștere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	
Frecvente	Depresie
Mai puțin frecvente	Anxietate (incluzând nervozitate), iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee, amețeli
Mai puțin frecvente	Somnolență, insomnie, tulburări de memorie, disestezie (incluzând parestezie și hipoestezie), disgeuzie, accident vascular cerebral, sindrom de tunel carpian
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	Cataractă, iritații oculare, vedere încețoșată
Tulburări cardiace	
Frecvente	Palpitații ¹ ,
Mai puțin frecvente	Tahicardie, evenimente cardiace ischemice (inclusiv nou debut de angină sau agravare a anginei, angină care necesită intervenție chirurgicală, infarct miocardic și ischemie miocardică)
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	Bufeuri
Frecvente	Hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente	Tromboflebite (inclusiv tromboflebite superficiale și profunde),
Rare	Embolism pulmonar, tromboză arterială, accident vascular cerebral
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	

Mai puțin frecvente	Dispnee, tuse
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Greață, dispepsie ¹ , constipație, durere abdominală, diaree, vărsături
Mai puțin frecvente	Xerostomie, stomatită ¹
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, hiperbilirubinemie, icter
Cu frecvență necunoscută	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Hipersudorație
Frecvente	Alopecie, erupție cutanată tranzitorie (inclusiv erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, maculopapulară, psoriaziformă și veziculară), xerodermie
Mai puțin frecvente	Prurit, urticarie
Cu frecvență necunoscută	Angioedem, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Artralgi
Frecvente	Mialgii, algii osoase ¹ , osteoporoză, fracturi osoase, artrită
Mai puțin frecvente	Tendinită
Rare	Ruptură de tendon
Cu frecvență necunoscută	Deget în resort
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Creștere a frecvenței micțiunilor
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Frecvente	Sângerări vaginale
Mai puțin frecvente	Secreții vaginale, uscăciune a mucoasei vaginale, mastodinie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Fatigabilitate (incluzând astenie, indispoziție)
Frecvente	Edeme periferice, dureri toracice,
Mai puțin frecvente	Edeme generalizate, pirexie, uscăciune a mucoaselor, sete
Investigații diagnostice	
Frecvente	Creștere a greutății corporale
Mai puțin frecvente	Scădere a greutății corporale

¹ 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		Tamoxifen, incidență	
	N=2448		N=2447	
	În timpul tratamentului (Mediană 5 ani)	În orice moment după randomizare (Mediană 8 ani)	În timpul tratamentului (Mediană 5 ani)	În orice moment după randomizare (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 / neoplasm endometrial	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%
Notă: „În timpul tratamentului” include 30 zile după ultima doză. „În orice moment” include perioada de urmărire după finalizarea sau întreruperea tratamentului de studiu. Diferențele s-au bazat pe risc relativ și intervale de încredere 95% .				

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

	Letrozol în monoterapie	Letrozol - tamoxifen	Tamoxifen - tamoxifen
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 ani	2 ani – 3 ani	2 ani – 3 ani
Fracturi osoase	10%	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 letrozolul, 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 letrozolul (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 la nivelul sistemului osos

Pentru date de siguranță privind reacțiile adverse la nivelul sistemului osos, 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 la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri izolate de supradozaj cu letrozol.

Nu este cunoscut niciun tratament specific pentru supradozaj. Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Terapie endocrină. Antagonist hormonal și 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.

Tratamentul adjuvant

Studiul BIG 1-98

BIG 1 – 98 este un studiu multicentric, dublu orb, randomizat, în care peste 8000 paciente în postmenopauză cu neoplasm mamar cu receptori hormonalți pozitivi, aflate 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 final 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 recidivarea 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, cu tratament secvențial (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 supraviețuirea 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 ¹ (Î 95%) p	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	RR ¹ (Î 95%) p
Evenimente SFB(criteriu primar)(conform definiției din protocol)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77;0,96) 0,008
Supraviețuirea globală (criteriu secundar) - Numărul deceselor (total)	166	192	0,86 (0,70;1,06)	330	374	0,87 (0,75;1,01)

RR = risc relativ; Î = interval de încredere

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

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

Rezultatele privind eficacitatea la o mediană de urmărire de 96 luni (numai analiza brațelor de monoterapie)

Actualizarea pe termen lung a eficienței monoterapiei cu Etruzil 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 relativ¹ (Î95%)	Valoare p
Supraviețuirea fără boală (criteriu principal) ²	626	698	0,87 (0,78;0,99)	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 controlată a supraviețuirii fără boală ³	626	649	0,83 (0,74;0,92)	
Analiza controlată a ST ³	393	419	0,81 (0,70;0,93)	

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

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

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

Analiza tratamentelor secvențiale (STA)

Analiza tratamentelor secvențiale (The Sequential Treatments Analysis/STA) abordează cel de-al doilea obiectiv primar al studiului BIG 1-98, și anume dacă administrarea secvențială 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 evenimente¹	Risc relativ²	(interval de încredere 97,5%)	Model Cox Valoare p
--	----------	--	---------------------------------	--------------------------------------	----------------------------

[Letrozol →]Tamoxifen	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Letrozol	1464	249			

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

² Modificat de administrarea chimioterapiei

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

Tabelul 7 Analizele tratamentelor secvențiale 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 ¹ (ÎÎ 99%)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen ²
Număr de pacienți	1540	1548
Număr de pacienți cu evenimente SFB (definiția din protocol)	330	353
Risc relativ ¹ (ÎÎ 99%)	0,92 (0,75; 1,12)	

¹ Modificat de administrarea chimioterapiei (da/nu)

² 626 (40%) paciente au trecut selectiv la tratamentul cu letrozol, după deschiderea brațului de tratament cu tamoxifen în 2005

Studiul D2407

Studiul D2407 este un studiu deschis, randomizat, multicentric, post-aprobare, destinat să compare efectele tratamentului adjuvant cu letrozol și tamoxifen asupra densității minerale osoase (DMO) și profilului lipidelor serice. A fost randomizat un total de 262 paciente 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 final 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 după 2 ani de tratament și numai 1 pacientă care suferea inițial de osteopenie (scor T de -1,9) a dezvoltat osteoporoză în timpul perioadei de tratament (evaluare conform revizuirii centrale).

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

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

În brațul de tratament cu tamoxifen, mediana totală a concentrațiilor plasmatice de colesterol a scăzut cu 16% după 6 luni în comparație cu valoarea inițială și acest nivel scăzut s-a observat, 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 semnificative din punct de vedere statistic 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 hormonali pozitivi sau cu neoplasm de etiologie necunoscută care efectuaseră tratamentul cu tamoxifen (4,5-6 ani) au fost randomizate pentru a li se administra fie letrozol, fie placebo timp de 5 ani.

Criteriul final principal de evaluare a fost supraviețuirea fără boală, definit 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 letrozol 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 statusul 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 scăderea semnificativă a riscului recurenței 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 ¹			Mediană de urmărire 62 luni		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	RR (ÎI95%) ² valoare p	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	RR (ÎI95%) ² valoare p
Supraviețuirea fără boală³						
Evenimente	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45; 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63; 0,89)
Rată supraviețuire fără boală la 4 ani	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Supraviețuire fără boală³, inclusiv decese din orice cauză						
Evenimente	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77; 1,03)
Rată supraviețuire fără boală la 5 ani	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Metastaze la distanță						
Evenimente	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70; 1,10)
Supraviețuire globală						
Decese	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)

Decese ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)
---------------------	----	----	----	-------------------------	----------------------------	----------------------

RR = Risc relativ; Î = Interval de încredere

¹ 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 semne de boală) au trecut la letrozol la o mediană de 31 de luni după randomizare. Analizele prezentate aici ignoră trecerea sub principiul intenției de tratament.

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

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

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

⁵ Mediană de urmărire 62 luni.

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

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

În substudiul 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 estrogeni – bufeuri și uscăciune vaginală. Simptomul care a deranjat cele mai multe femei în ambele brațe de tratament au fost mialgiile, cu o diferență statistic semnificativă în favoarea placebo.

Tratament neoadjuvant

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 ecografic în mod consecvent (letrozol 35% comparativ cu tamoxifen 25%, $p = 0,04$) și mamografic (letrozol 34% comparativ cu tamoxifen 16%, $p < 0,001$). În total, 45% dintre pacientele din grupul în care s-a administrat letrozol comparativ cu 35% dintre paciente din grupul în care s-a administrat tamoxifen ($p = 0,02$) au efectuat tratament cu conservarea mamară. În timpul unei perioade de tratament preoperatorii, 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 a 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 final 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	Parametrii statistici	Letrozol N=453	Tamoxifen N=454
Timpul până la progresia bolii	Mediană (ÎÎ95% mediană)	9,4 luni 8,9;11,6 luni)	6,0 luni (5,4;6,3 luni)
	Risc relativ (RR) (ÎÎ 95% pentru RR) <i>P</i>	0,72 (0,62;0,83) <i>P</i> <0,0001	
Rata răspunsului obiectiv (RRO)	CR+PR (ÎÎ95% frecvență)	145(32%) (28,36%)	95(21%) (17,25%)
	Risc relativ (ÎÎ 95% pentru risc relativ) <i>P</i>	1,78 1,32;2,40) <i>P</i> =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, iar trecerea a fost finalizată în 36 luni (aproximativ 50% din paciente au trecut la tratamentul opus). 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 letrozolului 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, 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.

Eliminare

Timpu aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală este de aproximativ 2 până la 4 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.

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).

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnice

Vârsta nu afectează farmacocinetica letrozolului.

Insuficiență renală

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

administrarea unei singure doze de 2,5 mg.

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 (ClCr) [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 ClCr sau afectarea funcției renale. Prin urmare, nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală (ClCr \geq 10 ml/min). Sunt disponibile puține informații la pacienții cu insuficiență severă a funcției renale (ClCr<10 ml/min).

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 $\frac{1}{2}$ 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 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 raporturilor 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 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.

În cadrul unui studiu privind carcinogenicitatea la șoarece, cu durata de 104 săptămâni, nu au fost observate tumori aferente tratamentului la șoarecii masculi. La șoarecii 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 fetești 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 la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat (61,5 mg)
Celuloză microcristalină
Amidon de porumb pregelatinizat
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

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

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/Al

Cutii cu 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimate filmate

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapesta
Keresztúri út 30-38

Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5815/2013/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Noiembrie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023