

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Elozora 2,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține letrozol 2,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 60,42 mg și tartrazină lac de aluminiu (E102) 0,02 mg. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, convexe, de culoare galben închis inscripționate pe o parte cu „93” și pe cealaltă parte cu „B1”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul adjuvant al cancerului mamar invaziv cu receptori hormonali, în stadiu incipient, la femeile în postmenopauză.
- Tratamentul adjuvant extins al cancerului mamar invaziv hormono-dependent în stadiu incipient la femeile în postmenopauză la care s-a administrat anterior terapie adjuvantă standard cu tamoxifen timp de 5 ani.
- Tratamentul de primă intenție al cancerului mamar hormono-dependent în stadiu avansat la femei în postmenopauză.
- Tratamentul cancerului mamar în stadiu avansat după recidivă sau progresia bolii, la femeile aflate în status endocrin postmenopauzal natural sau indus artificial, care au fost tratate anterior cu antiestrogeni.
- Tratamentul neo-adjuvant al cancerului mamar HER-2 negativ, la femeile în postmenopauză, cu receptori hormonali, la care chimioterapia nu este adecvată, iar intervenția chirurgicală imediată nu este indicată.

Nu s-a demonstrat eficacitatea administrării medicamentului la paciente cu cancer mamar fără receptori hormonali.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Paciente adulte și vârstnice

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

pacientele vârstnice.

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

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

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

În schema de tratament neo-adjuvant, tratamentul cu letrozol poate fi continuat timp de 4 până la 8 luni pentru a stabili 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.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de letrozol la pacientele cu insuficiență renală și clearance al creatininei ≥ 10 ml/min.

Datele referitoare la cazurile de administrare a medicamentului și clearance al creatininei sub 10 ml/min sunt insuficiente (vezi punctele 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

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

Mod de administrare

Letrozolul trebuie administrat pe cale orală, cu sau fără alimente.

O doză uitată 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 (vzi 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 speciale și precauții speciale pentru utilizare

Menopauză

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

Insuficiență renală

Nu s-a studiat administrarea letrozolului la un număr suficient de paciente cu un clearance al creatininei sub 10 ml/min. Raportul risc/beneficiu trebuie evaluat cu atenție înainte de începerea tratamentului.

Insuficiența hepatică

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

Efecte la nivel osos

Letrozolul este un medicament potent în ceea ce privește efectul de scădere a concentrației plasmatice de estrogeni. Densitatea minerală osoasă la femeile cu antecedente de osteoporoză și/sau fracturi sau care prezintă risc crescut de apariție a osteoporozei trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului adjuvant și adjuvant extins și trebuie efectuată monitorizarea acestora în timpul și după tratamentul cu letrozol. Trebuie început tratamentul sau profilaxia osteoporozei, precum și monitorizarea atentă a acestora. În schema de tratament adjuvant, poate fi 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).

Tendinită și ruptură de tendon

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

Alte precauții

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

Excipienți

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.

Tartrazină lac de aluminiu

Acest medicament conține tartrazină lac de aluminiu (E102) și poate determina reacții alergice.

Sodiu

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

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 relevanța clinică este necunoscută. De aceea, administrarea concomitentă a medicamentelor a căror eliminare este dependentă, în principal, de aceste izoenzime și care au un indice terapeutic mic (de exemplu fenitoină, clopidogrel) trebuie făcută cu precauție.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei în perioada de perimenopauză sau cu potențial fertil

Letrozolul trebuie administrat numai la femei în postmenopauză bine stabilită (vezi pct. 4.4). Deoarece au existat raportări conform cărora femeile și-au redobândit funcția ovariană pe parcursul tratamentului cu 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 s-a observat apariția oboselii și amețelilor în cazul utilizării letrozolului, 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, artralgii, 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 ordinea frecvenței, mai întâi cele mai frecvente, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente $\geq 10\%$, frecvente $\geq 1\%$ și $< 10\%$, mai puțin frecvente $\geq 0,1\%$ și $< 1\%$, rare $\geq 0,01\%$ și $< 0,1\%$, foarte rare $< 0,01$, cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

<i>Infecții și infestări</i>	
Mai puțin frecvente:	Infecții ale tractului urinar
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)</i>	
Mai puțin frecvente:	Durere tumorală ¹
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Mai puțin frecvente:	Leucopenie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Cu frecvență necunoscută:	Reacții de tip anafilactic
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Foarte frecvente:	Hipercolesterolemie
Frecvente:	Scăderea apetitului, creșterea apetitului alimentar
<i>Tulburări psihiatrice</i>	
Frecvente:	Depresie
Mai puțin frecvente:	Anxietate inclusiv nervozitate, iritabilitate
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente:	Cefalee, amețeli
Mai puțin frecvente:	Somnolență, insomnie, afectarea memoriei, disestezie inclusiv parestezie, hipoestezie, disgeuzie, accident vascular cerebral, sindrom de tunel carpian
<i>Tulburări oculare</i>	
Mai puțin frecvente:	Cataractă, iritație oculară, vedere încețoșată
<i>Tulburări cardiace</i>	
Frecvente :	Palpitații ¹
Mai puțin frecvente:	Tahicardie, evenimente cardiace ischemice (inclusiv nou debut de angină sau agravarea anginei, angină care necesită intervenție chirurgicală, infarct miocardic și ischemie miocardică)
<i>Tulburări vasculare</i>	
Foarte frecvente:	Bufeuri
Frecvente:	Hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente:	Tromboflebită (inclusiv tromboflebită superficială și profundă)
Rare:	Embolie pulmonară, tromboză arterială, infarct cerebral
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Mai puțin frecvente:	Dispnee, tuse
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente:	Greață, dispepsie ¹ , constipație, durere abdominală, diaree, vărsături
Mai puțin frecvente:	Xerostomie, Stomatită ¹
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Mai puțin	Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice,

frecvente:	hiperbilirubinemie, icter
Cu frecvență necunoscută:	Hepatită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
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 epidermală toxică, eritem polimorf
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Foarte frecvente:	Artralgie
Frecvente:	Mialgie, durere osoasă ¹ , osteoporoză, fracturi osoase, artrită
Mai puțin frecvente:	Tendinită
Rare :	Ruptură de tendon
Frecvență necunoscută	Deget în resort
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Mai puțin frecvente:	Polakiurie
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	
Frecvente:	Hemoragie vaginală
Mai puțin frecvente:	Hipersecreție vaginală, uscăciunea vulvovaginală, mastodinie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Foarte frecvente:	Oboseală (inclusiv astenie, stare generală de rău)
Frecvente:	Edeme periferice, dureri toracice
Mai puțin frecvente:	Edeme generale, uscăciunea mucoaselor, sete, febră
<i>Investigații diagnostice</i>	
Frecvente:	Creștere în greutate
Mai puțin frecvente:	Scădere în greutate

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 i (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	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%
Note: “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 ->Letrozol
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 ani	2 ani -> 3 ani	2 ani -> 3 ani
Fracturi osoase	10.0%	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 letrozol în monoterapie ** Semnificativ mai multe decât la administrarea letrozol în monoterapie Notă : Perioada de raportare este inclusă în durata tratamentului sau într-o perioadă de 30 de zile de la			

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 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 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 la

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri izolate de supradozaj cu letrozol.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Efecte farmacodinamice

Înlăturarea efectelor 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 este utilizată 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 (E1) și estradiol (E2). Supresia biosintezei estrogenilor în țesuturile periferice și în țesutul tumoral poate fi obținută prin inhibarea specifică a aromatazei.

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

Administrarea la femei 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% și, respectiv, 78% față de valorile inițiale. Scăderea maximă este obținută după 48-78 ore.

Administrarea la paciențele cu cancer de sân în stadiu avansat în postmenopauză, a dozelor zilnice de 0,1 mg și 5 mg a determinat la toate paciențele tratate scăderea valorilor concentrațiilor plasmatice ale estradiolului, estronei și sulfatului de estronă cu 75-95% față de valorile inițiale.. 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 paciențe, supresia estrogenică s-a menținut de-a lungul tratamentului.

Letrozolul 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 paciențele în postmenopauză, tratate cu o doză zilnică de letrozol de 0,1 mg până la 5 mg. Testul de stimulare cu ACTH efectuat după 6 și 12 săptămâni de tratament cu doze zilnice de 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg și 5 mg nu a indicat nici o diminuare a sintezei de aldosteron sau cortizol. De aceea, nu este necesară administrarea suplimentară de glucocorticoizi și mineralcorticoizi.

Nu s-au observat modificări ale concentrațiilor plasmatice ale androgenilor (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 androstenedionei 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. Administrarea de letrozol pacientelor nu modifică concentrațiile plasmatice ale LH și FSH și nici funcția tiroidiană, conform evaluării prin testul de captare a TSH, T4 și T3.

Tratamentul adjuvant

Studiul BIG 1-98

BIG 1 – 98 este un studiu multicentric, dublu orb, randomizat, în care peste 8000 paciente în postmenopauză cu neoplasm mamar cu receptori 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 reapariția neoplasmului mamar.

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

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

Valorile SFB la 5 ani au fost de 84% pentru 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	RR¹ (ÎI 95%) p	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	RR¹ (ÎI 95%) p
Supraviețuirea fără boală (criteriu principal) – evenimente (definiția din protocol ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Supraviețuirea globală (criteriu secundar) 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

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

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

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

Actualizarea pe termen lung a eficienței monoterapiei cu 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

Analizei 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 ¹ (Î 95%)	Valoarea p
Supraviețuirea fără boală (criteriu principal) ²	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 ³	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Analiza monitorizată a ST ³	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

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

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

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

Analiza tratamentelor secvențiale (STA)

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

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

	N	Număr de evenimente ¹	Risc relativ ²	(interval de încredere 97,5%)	Mode Cox Valoare p
[Letrozol →]Tamoxifen	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Letrozol	1464	249			

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

² Modificat de administrarea chimioterapiei

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

Tabelul 7

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

	Letrozol → Tamoxifen	Letrozol
Număr de paciente	1540	1546
Număr de paciente cu evenimente SFB (definiția din protocol)	330	319
Risc relativ ¹ (ÎI 99%)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen ²
Număr de paciente	1540	1548
Număr de paciente cu evenimente SFB (definiția din protocol)	330	353
Risc relativ ¹ (ÎI 99%)	0,92 (0,75; 1,12)	

¹ Modificat de administrarea chimioterapiei (da/nu)

² 624 (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 a oaselor (DMO) și profilului lipidic seric. 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 hormoni 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; Î 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; Î 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 paciențele din brațul de tratament cu placebo au putut trece la letrozol, pe o perioadă de până la 5 ani. Peste 60% dintre paciențele, 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			Mediană de urmărire 62 luni		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	RR (95% CI) ² Valoarea p	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	RR (95% CI) ² Valoarea p
Supraviețuirea fără boală ³						
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 boală ³ , 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 paciențe din brațul randomizat placebo (60% din totalul celor eligibile pentru trecerea la altă terapie – și anume cele fără îmbolnăvire) au trecut la letrozol la o mediană de 31 de luni după randomizare. Analizele prezentate aici ignoră trecerea sub principiul intenției de tratament.

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

³ Definirea 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 sub-studiul MA-17 privind lipidele, nu a existat nici o diferență semnificativă între grupul letrozol și grupul placebo privind concentrațiile plasmaticice 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-T_{4c}, N0-2, M₀, cu ER și/sau PgR și niciuna dintre paciente nu ar fi fost eligibilă pentru intervenții chirurgicale cu conservare mamară. Pe baza evaluării clinice, au existat 55% răspunsuri obiective în brațul de tratament în care s-a administrat letrozol comparativ cu 36% în brațul de tratament în care s-a administrat tamoxifen ($p<0,001$). Aceste date au fost confirmate în mod consecvent de ecografii (letrozol 35% comparativ cu tamoxifen 25%, $p=0,04$) și mamografii (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 a 2,5 mg letrozol față de administrarea a 20 mg tamoxifen, ca tratament de primă intenție în cazul femeilor în postmenopauză cu cancer mamar în stadiu avansat. La 907 femei, letrozolul s-a dovedit a fi superior tamoxifenului în ceea ce privește timpul până la progresia bolii (criteriul final principal de evaluare) și în ceea ce privește răspunsul total obiectiv, timpul până la eșecul terapeutic și beneficiul clinic.

Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9 Rezultate după o perioadă de urmărire de 32 luni

Variabile	Parametri statistici	Letrozol n=453	Tamoxifen n=454
Timpul până la progresia bolii	Mediană	9.4 luni	6,0 luni
	(Î 95% pentru mediană)	(8,9, 11,6 luni)	(5,4, 6,3 luni)
	Risc relativ (RR)	0,72	
	(Î 95% pentru RR)	(0,62, 0,83)	
	P	<0.0001	
Rata răspunsului obiectiv (RRO)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(Î 95% pentru frecvență)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Risc relativ	1,78	
	(Î 95% pentru risc relativ)	(1,32, 2,40)	
	P	0,0002	

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 trecerea la celălalt tip de tratament în cazul progresiei bolii precum și retragerea din cadrul studiului. La aproximativ 50% dintre paciente, tipul de tratament început a fost schimbat cu celălalt, iar perioada de efectuare a tratamentului, după schimbare, a fost de aproximativ 36 luni. Valoarea mediană a perioadei de tratament până în momentul schimbării a fost de 17 luni (schimbarea letrozol cu tamoxifen) și 13 luni (schimbarea tamoxifen cu letrozol).

Tratamentul de primă intenție cu letrozol 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 controlate, în care s-a comparat administrarea a două doze de letrozol (0,5 mg și 2,5 mg) cu administrarea acetatului de megestrol, respectiv aminoglutetimidei la femei în postmenopauză cu cancer 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 rata răspunsului obiectiv tumoral total (24% față de 16%, $P=0,04$) și timpul până la eșecul terapeutic ($P=0,04$). Supraviețuirea totală nu a fost diferită între cele 2 brațe ale studiului ($P=0,2$).

În al doilea studiu, rata 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 totală ($P=0,002$).

Neoplasm mamar la pacienți bărbați

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Letrozolul este absorbit rapid și complet din tractul gastro-intestinal (biodisponibilitatea 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 mărimea absorbției (ASC) nu este modificată. Efectul minor asupra vitezei de absorbție nu este considerat a fi relevant clinic și, de aceea, letrozolul poate fi administrat indiferent de orarul meselor.

Distribuție

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

aproximativ $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformare

Clearance-ul metabolic până la obținerea metabolitului inactiv farmacologic carbinol este calea principală de eliminare a letrozolului ($Cl_m = 2,1$ l/h), dar este relativ lent comparativ cu fluxul plasmatic hepatic (aproximativ 90 l/h). Izoenzimele 3A4 și 2A6 ale citocromului P450 s-au dovedit a fi capabile să transforme letrozolul în acest metabolit. Formarea de metaboliți minori neidentificați și excreția directă renală și în materiile fecale joacă doar un rol minor în eliminarea totală a letrozolului. În interval de 2 săptămâni după administrarea a 2,5 mg letrozol 14C la voluntare sănătoase 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 glucuronconjugat, aproximativ 9% unor metaboliți neidentificați și 6% letrozolului nemodificat.

Eliminare

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

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

Vârstnici

Vârsta nu afectează farmacocinetica letrozolului.

Insuficiență renală

Într-un studiu care a inclus 19 voluntari cu grade diferite de insuficiență renală (clearance al creatininei 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 (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 plasmatice ale letrozolului la starea de echilibru (C_{min}). Mai mult, datele din cadrul Studiului 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 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 8 subiecți de sex masculin cu ciroză hepatică și insuficiență hepatică severă (clasă C Child Pugh) și la voluntarii sănătoși (N=8), ASC și $t_{1/2}$ au crescut cu 95%, respectiv, 187%. De aceea, se recomandă

administrarea cu precauție a letrozolului la pacienții cu insuficiență hepatică severă, doar după evaluarea individuală a raportului risc /beneficiu terapeutic.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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 indicat semne de genotoxicitate.

Într-un studiu de carcinogenitate la șobolan, cu durata de 104 săptămâni, nu au apărut tumori datorate tratamentului la șobolanii masculi. La femele, a fost observată o incidență scăzută a tumorilor mamare maligne și benigne, la toate dozele de letrozol.

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 tectale 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 fetuși vii, a existat o creștere a incidenței malformațiilor fetale, craniu cu formă de cupolă și fuziunea vertebrelor cervicale/centrului vertebrelor. La iepure, nu s-a observat incidența crescută a malformațiilor fetale. Nu se cunoaște dacă aceasta este o consecință indirectă a proprietăților farmacologice (inhibarea biosintezei estrogenilor) sau un efect direct al medicamentului (vezi pct. 4.3 și 4.6).

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină

Amidon (de porumb)

Stearat de magneziu

Lactoză monohidrat

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Amidon glicolat de sodiu (tip A)

Film:

Opadry II 85F32723 Yellow alcătuit din:

Oxid galben de fer (E172)
Macrogol 3350
Dioxid de titan (E171)
Talc
Indigo carmine lac de aluminiu
Alcool (poli)vinilic
Tartrazină lac de aluminiu (E102)

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 transparente din PVC/PVdC-aluminiu.

Mărimi de ambalaj: 1, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 90, 98 și 100 comprimate filmate; ambalaje pentru uz spitalicesc a câte 50 comprimate filmate

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

6.6 Instrucțiuni privind pregătirea medicamentului în vederea administrării și manipularea sa

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Bulevardul Ion Mihalache nr. 11-13
Biroul P30, Corp C1, parter
Sector 1, București
România
Telefon: 021 230 65 24

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

7778/2015/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Iunie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2025