



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Letrozol Atb 2,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține letrozol 2,5 mg.

Excipienți: lactoză monohidrat 45 mg, tartrazină E 102.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă.

4.1 Indicații terapeutice

-Tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar invaziv cu receptori hormonali în stadiu incipient la femeile în postmenopauză.

-Tratamentul adjuvant extins al neoplasmului mamar invaziv hormono-dependent la femeile în postmenopauză care au primit anterior terapie adjuvantă standard cu tamoxifen timp de 5 ani.

-Tratamentul de primă intenție al neoplasmului mamar hormono-dependent în stadiu avansat la femeile în postmenopauză.

-Tratamentul neoplasmului mamar în stadiu avansat diagnosticat la femeile aflate în postmenopauză naturală sau indusă artificial, după recădere sau progresia bolii, care au fost tratate anterior cu antiestrogeni.

-Tratamentul neo-adjuvant al neoplasmului mamar HER-2 negativ, la femeile aflate la menopauză, cu receptori hormonali, la care chimioterapia nu este adecvată, iar intervenția chirurgicală imediată nu este indicată.

Nu s-a demonstrat eficacitatea administrării medicamentului la pacienți cu neoplasm mamar fără receptori hormonali.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pacienți adulți și vârstnici

Doza recomandată de Letrozol Atb este de 2,5 mg o dată pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

La pacienții cu boală în stadiu avansat sau metastazată, tratamentul cu Letrozol Atb 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 Atb 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 Atb 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 Atb trebuie întrerupt și trebuie programată intervenția chirurgicală și/sau discutate cu pacienta alte opțiuni de tratament.

Copii și adolescenți

Letrozol Atb nu este recomandat pentru administrare la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea Letrozol Atb 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 Atb la pacientele cu insuficiență renală și clearance al creatininei ≥ 10 ml/min. Datele disponibile la pacientele cu insuficiență renală și clearance al creatininei mai mic de 10 ml/min sunt insuficiente (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Letrozol Atb 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

Letrozol Atb trebuie administrat pe cale orală, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări 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 începerea tratamentului cu Letrozol Atb. Numai femeilor în postmenopauză trebuie să li se administreze Letrozol Atb.

Insuficiență renală

Nu s-a studiat administrarea Letrozol Atb la un număr suficient de paciente cu un clearance al creatininei mai mic de 10 ml/min. Raportul posibil risc/beneficiu la aceste paciente trebuie avut în vedere înainte de administrarea medicamentului Letrozol Atb.

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).

Efectele asupra sistemului osos

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

Alte precauții

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

Administrarea letrozolului determină pozitivarea testelor antidoping.

Deoarece conține lactoză, Letrozol Atb nu este recomandat la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

Letrozol Atb conține tartrazină (E 102) care poate provoca reacții alergice.

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 Letrozol Atb 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 premenopauză sau cu potențial fertil

Letrozol Atb 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 Letrozol Atb 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), Letrozol Atb determină malformații congenitale în cazul administrării pe parcursul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Letrozol Atb 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.

Letrozol Atb 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 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

Letrozol Atb 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 Letrozol Atb, 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 Letrozol Atb se bazează, în principal, pe date colectate din studii clinice.

Până la aproximativ o treime din pacientele tratate cu Letrozol Atb 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 Letrozol Atb 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 Letrozol Atb 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 Atb:

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 (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Infecții și infestări

Mai puțin
frecvente: Infecții ale tractului urinar

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

Mai puțin Durere tumorală¹



frecvente:

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin Leucopenie

frecvente:

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvență Reacție anafilactică

necunoscută:

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente: Hipercolesterolemie

Frecvente: Anorexie, creșterea apetitului alimentar

Tulburări psihice

Frecvente: Depresie

Mai puțin Anxietate, inclusiv nervozitate, iritabilitate

frecvente:

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Cefalee, amețeli

Mai puțin Somnolență, insomnie, afectarea memoriei, disestezie (inclusiv parestezie,

frecvente: hipoestezie), tulburări ale gustului, accident vascular cerebral

Tulburări oculare

Mai puțin Cataractă, iritație oculară, vedere încețoșată

frecvente

Tulburări cardiace

Mai puțin Palpitații¹, tahicardie, evenimente cardiace ischemice (inclusiv nou debut de angină
frecvente: sau agravarea anginei, angină care necesită intervenție chirurgicală, infarct
miocardic și ischemie miocardică)

Tulburări vasculare

Foarte frecvente: Bufeuri

Frecvente: Hipertensiune arterială

Mai puțin Tromboflebită (inclusiv tromboflebită superficială și profundă)

frecvente:

Rare: Embolie pulmonară, tromboză arterială, accident vascular cerebral

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin Dispnee, tuse

frecvente:

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Greață, dispepsie¹, constipație, durere abdominală, diaree, vărsături

Mai puțin Xerostomie, stomatită¹

frecvente:

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice

frecvente:

Cu frecvență Hepatită

necunoscută:

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: Hipersudorație

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

Mai puțin Prurit, urticarie

frecvente:

Cu frecvență Angioedem, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf

necunoscută:

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte frecvente: Artralгии

Frecvente: Mialgie, durere osoasă¹, osteoporoză, fracturi osoase

Mai puțin Artrită

frecvente:



Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: Creșterea frecvenței micțiunilor

Tulburări ale aparatului genital și sânului

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

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Fatigabilitate (inclusiv astenie, stare generală de rău)
Frecvente: Edeme periferice
Mai puțin frecvente: Edeme generale, uscăciunea mucoaselor, sete, febră

Investigații diagnostice

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 Atb comparativ cu tamoxifen în monoterapie și tratamentul succesiv cu Letrozol Atb-tamoxifen:

Tabelul 2 Tratament adjuvant cu Letrozol Atb în monoterapie comparativ cu tratamentul cu tamoxifen în monoterapie – evenimente adverse cu diferențe semnificative

	Letrozol Atb, incidență	Tamoxifen, incidență
Fracturi osoase	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporoză	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Evenimente tromboembolice	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Infarct miocardic	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Hiperplazie endometrială / neoplasm endometrial	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)

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

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

	Letrozol Atb în monoterapie	Letrozol Atb->tamoxifen	Tamoxifen->Letrozol Atb
Fracturi osoase	9,9%	7,6%*	9,6%
Tulburări endometriale proliferative	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hipercolesterolemie	52,5%	44,2%*	40,8%*
Bufeuri	37,7%	41,7%**	43,9%**
Sângerări vaginale	6,3%	9,6%**	12,7%**

* Semnificativ mai puțin decât la administrarea Letrozol Atb în monoterapie
** Semnificativ mai mult decât la administrarea Letrozol Atb în monoterapie
Notă : Perioada de raportare este inclusă în durata tratamentului sau într-o perioadă de 30 de zile de la încetarea tratamentului

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse cardiace

În schema de tratament adjuvant, pe lângă datele prezentate în Tabelul 2, au fost raportate următoarele

evenimente adverse privind Letrozol Atb, respectiv tamoxifen (la o durată mediană de tratament de 60 luni plus 30 zile): angină care necesită intervenție chirurgicală (1,0% comparativ cu 1,0%); insuficiență cardiacă (1,1% comparativ cu 0,6%); hipertensiune arterială (5,6% comparativ cu 5,7%); accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (2,1% comparativ cu 1,9%).



În schema de tratament adjuvant extins privind Letrozol Atb (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 Atb 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 Atb comparativ cu 3 ani pentru placebo.

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri izolate de supradozaj cu Letrozol Atb.

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

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 estrogenului 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, 1 mg, 2,5 mg și 5 mg nu a indicat nicio 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 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. La paciente, concentrațiile plasmatice ale LH și FSH nu sunt modificate de letrozol și nici funcția tiroidiană, evaluată prin determinarea 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 hormonali în stadiu incipient au fost alocate aleatoriu pentru următoarele tratamente: A. tamoxifen, administrat timp de 5 ani; B. Letrozol Atb, administrat timp de 5 ani; C. tamoxifen, administrat timp de 2 ani, urmat de Letrozol Atb administrat timp de 3 ani; D. Letrozol Atb 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 (controlateral) 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 Atb 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 Atb N=4003	Tamoxifen N=4007	RR ¹ (ÎI 95%) p	Letrozol Atb N=4003	Tamoxifen N=4007	RR ¹ (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)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)
Numărul deceselor (total)						

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 Atb 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 73 luni (populație cu intenție de tratament)

	Letrozol Atb N=2463	Tamoxifen N=2459	Risc relativ ¹ (ÎI 95%)	Valoarea p
Supraviețuirea fără boală (criteriu principal) ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Timpul până la metastaze la distanță (criteriu secundar)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Supraviețuirea globală (criteriu secundar) - numărul deceselor	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
Analiza monitorizată a supraviețuirii fără boală ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
Analiza monitorizată a ST ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

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.

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	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
Letrozol	1463	178			

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 pacienți	1540	1546
Număr de pacienți cu evenimente SFB (definiția din protocol)	236	248
Risc relativ ¹ (ÎI 99%)	0,96 (0,76; 1,21)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen ²
Număr de pacienți	1540	1548
Număr de pacienți cu evenimente SFB (definiția din protocol)	236	269
Risc relativ ¹ (ÎI 99%)	0,87 (0,69; 1,09)	

¹ Modificat de administrarea chimioterapiei (da/nu)

² 624 (40%) pacienți au trecut selectiv la tratamentul cu letrozol, după deschiderea brațului de
tratament cu tamoxifen în 2005

Studiul D2407

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

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

Nicio pacientă cu 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 hormonali 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 Atb, 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 controlateral.

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 Atb reduce semnificativ riscul recurenței neoplasmului mamar cu 42% comparativ cu administrarea de placebo (RR 0,58; ÎI 95% 0,45, 0,76 $p=0,00003$). Beneficiul în favoarea letrozolului a fost observat indiferent de status-ul ganglionilor limfatici. Nu a existat nicio diferență semnificativă privind supraviețuirea globală: (Letrozol Atb 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 Atb, 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 Atb. Analiza finală a inclus 1551 de femei care au trecut de la placebo la Letrozol Atb 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 Atb 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 Atb.

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 <i>p</i>	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	RR (95% CI) ² Valoarea <i>p</i>
Supraviețuirea fără boală							
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; ÎI = 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 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 controlateral.

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 inițiale au apărut la administrarea Letrozol Atb comparativ cu placebo. Singura diferență semnificativă din punct de vedere statistic a apărut la 2 ani și a fost observată la DMO totală în zona șoldului (reducerea mediană a letrozolului cu 3,8% comparativ cu reducerea mediană placebo cu 2,0%).

În sub-studiul MA-17 privind lipidele, nu a existat nici o diferență semnificativă între grupul letrozol și grupul placebo privind concentrațiile plasmatice ale colesterolului total sau orice fracție de lipide.

În substudiul privind calitatea vieții, nu au fost observate diferențe semnificative la nivelul sumarelor scorurilor fizice sau mentale sau la nivelul oricărui scor de pe scala SF-36. Pe scara MENQOL, mult mai multe femei cărora li s-a administrat Letrozol Atb 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 Atb 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 Atb 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 Atb 35% comparativ cu tamoxifen 25%, $p = 0,04$) și mamografii (Letrozol Atb 34% comparativ cu tamoxifen 16%, $p < 0,001$). În total, 45% dintre pacientele din grupul în care s-a administrat Letrozol Atb comparativ cu 35% dintre paciente din grupul în care s-a administrat tamoxifen ($p = 0,02$) au efectuat tratament cu conservarea mamară. În timpul unei perioade de tratament pre-operatorii, de 4 luni, 12% dintre pacientele tratate cu Letrozol Atb 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 Atb (letrozol) 2,5 mg față de administrarea a 20 mg tamoxifen, ca tratament de primă intenție în cazul femeilor în postmenopauză cu neoplasm mamar în stadiu avansat. La 907 femei, letrozolul s-a dovedit a fi superior tamoxifenului în ceea ce privește timpul până la progresia bolii (criteriu principal de evaluare) și în ceea ce privește răspunsul total obiectiv, timpul până la eșecul terapeutic și beneficiul clinic.

Rezultatele specifice sunt prezentate în Tabelul 9:

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

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

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

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

momentul încrucișării a fost de 17 luni (încrucișarea Letrozol Atb cu tamoxifen) și 13 luni (încrucișarea tamoxifenului cu Letrozol Atb).



Tratamentul de primă intenție cu Letrozol Atb 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 Letrozol Atb 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 totală 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 Letrozol Atb 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.

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 fecale joacă doar un rol minor în eliminarea totală a letrozolului. În intervalul de 2 săptămâni după administrarea a 2,5 mg letrozol ^{14}C la voluntare sănătoase în postmenopauză, $88,2 \pm 7,6\%$ din radioactivitate a fost regăsită în urină și $3,8 \pm 0,9\%$ în fecale. Cel puțin 75% din

radioactivitatea regăsită în urina de până la 216 ore ($84,7 \pm 7,8\%$ din doză) a fost atribuită metabolitului carbinol glucuronidat, aproximativ 9% unor metaboliți neidentificați și 6% letrozolului nemodificat.



Timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală este de aproximativ 2 zile. După administrarea zilnică a 2,5 mg, concentrațiile 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.

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.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu similar care a inclus subiecți cu grade diferite de insuficiență hepatică, valorile medii ale ASC ale voluntarilor cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) au fost cu 37% mai mari decât la voluntarii fără insuficiență hepatică, dar s-au menținut în intervalul de valori observate la voluntarii sănătoși. Într-un studiu comparativ al farmacocineticii letrozolului după administrare unică la opt subiecți de sex masculin cu ciroză hepatică și insuficiență hepatică severă (clasă C Child Pugh) și la voluntarii sănătoși (N=8), ASC și $t_{1/2}$ au crescut cu 95%, respectiv 187%. De aceea, se recomandă administrarea cu precauție a Letrozol Atb la pacienții cu insuficiență hepatică severă, doar după evaluarea individuală a raportului risc /beneficiu.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-o serie de studii preclinice de siguranță desfășurate la speciile 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 câine semne de toxicitate moderată la doze de 100 mg/kg.

Principalele observații din studiile de toxicitate a dozelor repetate la șobolan și câine, 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.

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

În cadrul unui studiu privind carcinogenitatea la șobolan, cu durata de 104 săptămâni, nu au fost observate tumori asociate tratamentului la masculi. La femele, a fost observată o incidență redusă a tumorilor mamare benigne și maligne, la toate dozele de letrozol.

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, această fiind singura problemă de siguranță la om ce rezultă din studiile preclinice la animale.



6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Hipromeloză (HPMC 6 cps)

Amidonglicolat de sodiu

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Hipromeloză 15 cp

Macrogol/PEG 6000

Dioxid de titan (E 171)

Oxid galben de fer (E 172)

Oxid roșu de fer (E 172)

FD&C Yellow #5/Tartrazina Aluminium Lake 25-27% (E 102)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVDC-PE-PVC/Al a câte 10 comprimate.

Cutie cu 6 blistere din PVDC-PE-PVC/Al a câte 10 comprimate.

Cutie cu 9 blistere din PVDC-PE-PVC/Al a câte 10 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ANTIBIOTICE S.A.,
str. Valea Lupului nr. 1, Iași, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3495/2011/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare Iunie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2012

