

Anexo I

Lista de nomes, forma farmacêutica, potência do medicamento, via de administração, Titulares da Autorização de Introdução no Mercado nos Estados-membros

<u>Estado-Membro EU/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein Loew-Weg 17 1020 Vienna Austria	Femara 2,5 mg – Filmtabletten	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Bélgica	Novartis Pharma N.V. Medialaan, 40 bus 1, 1800 Vilvoorde Belgium	Femara	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 90429 Nuernberg Germany	Femara	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom	Femara	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
República Checa	Novartis s.r.o., Gemini, budova B Na Pankráci 1724/129 140 00 Prague 4 Czech Republic	Femara	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Denmark	Femar	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Estónia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland	Femara	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Finlândia	Novartis Finland Oy	Femar	2,5 mg	comprimido revestido	Oral

<u>Estado-Membro EU/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Metsänneidonkuja 10 02130 Espoo Finland			por película	
França	Novartis Pharma S.A.S. 2 & 4, rue Lionel Terray, 92500 Rueil Malmaison Cédex France	Fémara 2.5mg comprimé pelliculé	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg Germany	Femara 2,5mg Filmtabletten	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. 12 km of National Road Athens, Lamia N° 1, 14451 Metamorphosis, Athens Greece	FEMARA	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Hungria	Novartis Hungária Kft. Pharma 1114 Budapest, Bartók Béla út 43- 47 Hungary	Femara 2,5mg filmtabletta	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Islândia	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Denmark	Femar	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom	Femara 2.5mg Film-coated Tablets	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Itália	Novartis Europharm Ltd Wimblehurst Road RH12 5 Ab - Horsham (West	Femara	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral

<u>Estado-Membro EU/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Sussex) United Kingdom				
Latvia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo Finland	Femara 2,5mg apvalkotās tabletes	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Lituânia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo Finland	Femara	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg, Germany	Femara	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom	Femara	2.5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1, 6824 DP Arnhem The Netherlands	Femara	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo Norway	Femar	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg, Germany	Femara	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Portugal	Novartis Farma - Produtos	Femara	2,5 mg	comprimido revestido	Oral

<u>Estado-Membro EU/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edif. 8 , Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal			por película	
Roméia	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg, Germany	Femara 2.5mg comprimato filmate	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Eslováquia	Novartis, s.r.o. Gemini, budova B Na Pankráci 1724,/129 14000 Prague 4, Czech Republic	Femara	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg, Germany	Femara 2,5 mg filmsko obložene tablete	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Espanha	Laboratorios Padró, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, Nº 764 08013 Barcelona Spain	Loxifan 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
	Novartis Farmacéutica, S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, Nº 764 08013 Barcelona Spain	Femara 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B, Box 1150, 18311 Täby, Sweden	Femar	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral

<u>Estado-Membro EU/EEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Limited Trading as Ciba Laboratories Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR United Kingdom	Femara 2.5mg Tablets	2,5 mg	comprimido revestido por película	Oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Femara e nomes associados (ver Anexo I)

O Femara contém letrozol, um inibidor da aromatase que inibe a conversão dos androgénios em estrogénios. O Femara foi aprovado pela primeira vez na União Europeia (UE) em 1996 e existe disponível sob a forma de um comprimido revestido por película de 2,5 mg. O Femara está aprovado para uma série de indicações relacionadas com o tratamento do cancro da mama em mulheres pós-menopáusicas com progressão da doença. O Femara foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM) devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização do medicamento. Por conseguinte, foi desencadeado um procedimento de consulta nos termos do n.º 2 do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada, como forma de resolver as divergências e, deste modo, harmonizar a informação do medicamento (IM) na UE.

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

1) Terapêutica adjuvante em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama invasivo positivo para recetores hormonais, em fase inicial.

O CHMP registou o estudo fundamental realizado para a indicação do tratamento adjuvante, BIG 1-98, coordenado pelo grupo de colaboração IBCSG (International Breast Cancer Study Group – Grupo de Estudo Internacional para o Cancro da Mama) e pela organização original BIG (Breast International Group – Grupo Internacional da Mama), que excluiu especificamente as doentes sem diagnóstico confirmado de cancro da mama invasivo. Além disso, não foram realizados estudos sobre as doentes com DCIS (carcinoma ductal in situ) ou LCIS (carcinoma lobular in situ). O CHMP registou também que a redação era consistente com a redação existente na maioria dos RCM aprovados a nível nacional.

2) Terapêutica adjuvante alargada do cancro da mama invasivo hormono-dependente, em mulheres pós-menopáusicas previamente sujeitas a terapêutica adjuvante padrão com tamoxifeno durante 5 anos.

O CHMP considerou o termo “hormono-dependente” como sendo justificado, na medida em que o letrozol não tem qualquer eficácia no cancro da mama negativo para recetores hormonais. O CHMP considerou também que as informações relativas à duração do tratamento com o tamoxifeno se justificam, com base nos estudos nos quais o letrozol foi administrado após 5 anos de tamoxifeno adjuvante. Relativamente a “invasivo”, não é prática comum prescrever inibidores da aromatase a doentes sem qualquer componente invasivo. Não foram realizados estudos no DCIS ou LCIS relativamente à utilização de inibidores da aromatase adjuvantes alargados após o tamoxifeno e não existe qualquer motivo para sugerir um mecanismo de ação diferente no cenário adjuvante alargado em comparação com o cenário adjuvante. Por conseguinte, o CHMP considerou justificado qualificar a indicação com “invasivo”. O CHMP registou também que a redação era consistente com a redação existente na maioria dos RCM aprovados a nível nacional.

3) Tratamento de primeira linha do cancro da mama hormono-dependente avançado, em mulheres pós-menopáusicas.

O CHMP considerou esta indicação como estando bem estabelecida e registou que a redação era consistente com a redação existente nos RCM aprovados a nível nacional.

4) Tratamento do cancro da mama avançado em mulheres em estado endócrino pós-menopáusico, natural ou artificialmente induzido, com recidiva ou progressão da doença após tratamento com antiestrogénios.

O CHMP considerou que a indicação estava bem estabelecida e que a confirmação do estado endócrino pós-menopáusico das mulheres antes do início do tratamento se justificava por motivos tanto de eficácia como de segurança, dado que alguns estudos realizados tinham demonstrado que as mulheres com estado menopáusico induzido poderão não ter um estado endócrino pós-menopáusico. Em resultado disto, a eficácia foi subótima e ocorreram taxas elevadas de sintomas menopáusicos, como afrontamentos, na medida em que o seu estado perimenopáusico era insuficiente para suprimir o circuito de retorno da síntese de estrogénios. Além disso, é essencial evitar a gravidez durante a terapêutica com o letrozol devido ao risco de embriotoxicidade e fetotoxicidade. O CHMP registou também que a redação era amplamente consistente com os RCM aprovados a nível nacional.

5) Tratamento neoadjuvante de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama positivo para recetores hormonais e negativo para HER-2, no qual a quimioterapia não é adequada e a cirurgia imediata não está indicada.

A indicação do tratamento neoadjuvante (pré-operatório) representou o desvio maior nos diversos RCM aprovados a nível nacional, na medida em que foi aprovada em alguns Estados-Membros em 2001 mas o pedido foi retirado noutros, essencialmente porque o tratamento endócrino neoadjuvante não era um conceito validado na altura e porque os resultados do estudo adjuvante fundamental ainda não se encontravam disponíveis. O CHMP reviu todos os dados disponíveis e considerou que o letrozol mostrara uma superioridade significativa relativamente ao tamoxifeno a nível da taxa de resposta clínica, taxa de resposta mamográfica, taxa de resposta ecográfica mamária e taxa de cirurgia conservadora da mama (CCM). Por conseguinte, o CHMP concluiu que os dados atuais, incluindo as informações de seguimento a longo prazo, são suficientes para suportar a indicação do tratamento neoadjuvante (pré-operatório) para o Femara, sobretudo com o propósito de diminuir o tamanho dos tumores positivos para recetores hormonais para permitir a CCM ou permitir que tumores inoperáveis se tornem operáveis. O CHMP definiu a população de pacientes-alvo como mulheres com estado pós-menopáusico estabelecido e doentes com tumores positivos para ER, cujos tumores são negativos para HER-2 (recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano) e doentes que não são capazes de tolerar ou que recusam tomar quimioterapia neoadjuvante ou ainda doentes para as quais a cirurgia imediata não constitui uma opção.

Em conclusão, foram adotadas para o Femara as seguintes indicações harmonizadas:

“Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

- Terapêutica adjuvante em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama invasivo positivo para recetores hormonais, em fase inicial.
- Terapêutica adjuvante alargada do cancro da mama invasivo hormono-dependente, em mulheres pós-menopáusicas previamente sujeitas a terapêutica adjuvante padrão com tamoxifeno durante 5 anos.
- Tratamento de primeira linha do cancro da mama hormono-dependente avançado, em mulheres pós-menopáusicas.
- Tratamento do cancro da mama avançado em mulheres em estado endócrino pós-menopáusico, natural ou artificialmente induzido, com recidiva ou progressão da doença após tratamento com antiestrogénios.
- Tratamento neoadjuvante de mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama positivo para recetores hormonais e negativo para HER-2, no qual a quimioterapia não é adequada e a cirurgia imediata não está indicada.

A eficácia não foi demonstrada em doentes com cancro da mama negativo para recetores hormonais.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

O CHMP aprovou a dose diária de 2,5 mg em mulheres adultas, com base em diversos estudos de determinação da dose. Relativamente à utilização em mulheres idosas, com base em análises da eficácia e segurança realizadas para todos os estudos fundamentais com o Femara, o CHMP não considerou necessário um ajuste de dose. Quanto à duração do tratamento, o CHMP considerou que os estudos mostram que o tratamento com o Femara deve ser continuado até se tornar clara uma progressão adicional da doença. Relativamente ao tratamento adjuvante e adjuvante alargado, alguns estudos realizados mostram que a eficácia foi sustentada ao longo da duração mediana de 5 anos de tratamento. Quanto ao tratamento neoadjuvante, estudos recentes que analisaram a duração da terapêutica mostram taxas de resposta mais altas e mais doentes a tornarem-se adequadas para a realização de CCM aos 4-8 meses, com muito pouco benefício acrescido para lá desse prazo e que a duração mínima é de 4-6 meses. Relativamente às crianças, o cancro da mama invasivo é extremamente raro nas crianças e adolescentes, mas têm sido notificados alguns casos. Na ausência de ensaios clínicos, o CHMP concluiu, por conseguinte, que a segurança e a eficácia do Femara nesta população não estão estabelecidas. Quanto ao compromisso renal, o CHMP teve em conta o relatório de farmacocinética disponível e observou que o letrozol é essencialmente depurado pelo metabolismo hepático, com depuração renal notificada como sendo inferior a 5%. O CHMP registou que, ainda que se preveja que a eliminação dos metabolitos seja mais lenta nas doentes com compromisso renal, os dados disponíveis mostram que isto não afetou o perfil de segurança e não alterou a farmacocinética nas doentes com compromisso renal grave. O CHMP concluiu não serem necessárias advertências específicas nem recomendações de ajustes de dose para as doentes com $\text{CrCl} \geq 10$ ml/min. Relativamente ao compromisso hepático, o CHMP registou que alguns estudos realizados mostraram que o Femara é seguro na insuficiência hepática ligeira a moderada, mas que é limitada a experiência de utilização nas doentes com função hepática gravemente afetada, doentes não-oncológicas com cirrose hepática e/ou insuficiência hepática de grau C na escala de Child-Pugh. Porque a duplicação da exposição ao letrozol não está ligada a preocupações de segurança e porque a subexposição deve ser evitada dado que se demonstrou que a eficácia depende da dose, o CHMP concluiu não ser necessário qualquer ajuste de dose nas doentes com compromisso hepático grave, mas que deveria ser inserida uma advertência na secção 4.4.

Secção 4.3 – Contraindicações

Relativamente ao estado endócrino pré-menopáusico, o CHMP considerou que, apesar de não terem sido realizados ensaios clínicos que testassem a segurança ou eficácia do Femara nas mulheres pré-menopáusicas, existem motivos de segurança para não tratar mulheres pré-menopáusicas ou até perimenopáusicas com o letrozol. O letrozol inibe a enzima envolvida na síntese dos estrogénios, os quais são necessários para um desenvolvimento embrionário e fetal adequado. Como tal, prevê-se que o letrozol tenha potencial para efeitos adversos no embrião-feto, tal como confirmado por estudos realizados em ratos e coelhos gestantes. O CHMP concluiu que existem preocupações de segurança significativas que justificam uma contra-indicação em mulheres pré-menopáusicas, mais especificamente em mulheres com estado endócrino pré-menopáusico.

Relativamente ao compromisso hepático, o CHMP considerou que uma contra-indicação estrita não é adequada para o letrozol, que é um tratamento potencialmente salvador de vidas com um perfil de segurança relativamente benigno. Além disso, o letrozol não é considerado como tendo um índice terapêutico estreito. Em vez disso, o CHMP incluiu uma advertência na Secção 4.4 declarando que faltam dados de segurança relativos a doentes com compromisso significativo dos órgãos.

Quanto à utilização pré-operatória do letrozol, se o estado relativamente aos recetores for negativo ou desconhecido, o CHMP considerou ser desnecessária uma contra-indicação, dado que isto já foi suficientemente explicado na Secção 4.4.

O CHMP esclareceu também as contra-indicações relativas à gravidez e ao aleitamento, tornando as informações mais visíveis, e incluiu uma contra-indicação para a hipersensibilidade conhecida ao letrozol ou qualquer um dos excipientes.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

O CHMP introduziu uma advertência relacionada com o estado endócrino pós-menopáusico, dado que alguns estudos realizados demonstraram uma eficácia subótima e um aumento da frequência e gravidade dos acontecimentos adversos em mulheres com estado perimenopáusico. Relativamente ao compromisso renal, o CHMP constatou que são muito limitadas as informações acerca das doentes com uma depuração da creatinina inferior a 10 ml/min e, por conseguinte, concordou com uma precaução para estas doentes. Quanto ao compromisso hepático, o CHMP verificou que não surgiu qualquer sinal quanto à segurança do Femara em doentes com compromisso grave da função hepática. Apesar de não se justificar uma contra-indicação nestas doentes, o CHMP inseriu uma precaução.

Relativamente aos efeitos no osso, o CHMP reviu dados de estudos que mostram que a utilização a longo prazo do Femara está associada a uma taxa significativamente mais elevada de osteoporose e a uma taxa significativamente mais elevada de fraturas ósseas do que o tamoxifeno (cenário adjuvante) ou placebo (cenário adjuvante alargado). As mulheres com história de fraturas e/ou osteoporose apresentaram taxas mais elevadas de fraturas ósseas do que as mulheres sem esse tipo de história, independentemente do tratamento. Por conseguinte, o CHMP adicionou uma declaração relativa aos efeitos ósseos associados à utilização do Femara.

Relativamente ao cancro da mama masculino, o CHMP registou a ausência de ensaios clínicos ou investigação específica sistemática relativa à utilização do Femara no cancro da mama masculino. O CHMP transferiu a declaração da Secção 4.4 para a Secção 5.1. O CHMP adicionou também uma advertência de que os estrogénios e/ou tamoxifeno podem reduzir os níveis plasmáticos do letrozol e, como tal, reduzir a sua ação farmacológica, e que a administração concomitante deve, por conseguinte, ser evitada. Foi também acrescentada uma declaração recomendando a não utilização do Femara em doentes com problemas de intolerância à galactose, deficiência grave de lactase ou malabsorção da glucose-galactose.

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

O CHMP reviu o potencial de interação de uma série de substâncias, incluindo cimetidina e agentes anticancerígenos, bem como o papel desempenhado pela CYP2A6 e pela CYP3A4 no metabolismo do letrozol. O CHMP considerou que as revisões das bases de dados clínicas são pouco adequadas para avaliar o risco de interações ou para avaliar notificações de inexistência de interação e, por conseguinte, removeu as referências a estas revisões. Por último, o CHMP inseriu uma declaração contra a administração concomitante do Femara com o tamoxifeno, outros antiestrogénios ou estrogénios.

Secção 4.6 – Gravidez e aleitamento

O CHMP constatou a ausência de ensaios clínicos adequados em mulheres grávidas e que foram notificados casos isolados de defeitos à nascença em mulheres grávidas expostas ao Femara, enquanto estudos não-clínicos demonstraram que o letrozol é embriotóxico e fetotóxico. O CHMP considerou também que existe uma preocupação relativa à eficácia reduzida do letrozol em mulheres pré-menopáusicas ou perimenopáusicas. O CHMP registou ainda as limitações das ferramentas de prevenção da gravidez e, por conseguinte, considerou que o estado pós-

menopáusico deve ser inequivocamente determinado antes do início e durante o tratamento com Femara e que o Femara não deve ser utilizado quando o estado pós-menopáusico não estiver inequivocamente determinado.

Outras secções

Nas restantes secções, o CHMP adotou uma redação harmonizada em conformidade com os RCM aprovados a nível nacional, apesar de terem sido feitas revisões menores. Mais especificamente, para a Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis, a redação foi significativamente encurtada e condensada. A tabela de reações adversas medicamentosas foi estruturada de acordo com a norma orientadora do RCM e diversas RAM foram reatribuídas a classes de sistemas de órgãos mais adequadas. Relativamente à descrição das reações adversas selecionadas, o CHMP concordou em separar as indicações metastática, adjuvante e adjuvante alargada. No caso da Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas, a redação foi substancialmente encurtada para se centrar em informações relevantes para o prescritor relativamente às indicações aprovadas. Foi ainda acrescentada uma declaração relativa à ausência de estudos sobre a utilização do Femara no cancro da mama masculino.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

A base para este procedimento de consulta foi uma harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo. Tendo considerado os dados submetidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, os relatórios de avaliação do relator e do correlator e as discussões científicas em sede do Comité, o CHMP considerou que a relação risco-benefício do Femara e nomes associados é favorável.

Considerando que

- âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Femara e nomes associados (ver Anexo I).

Anexo III

Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo

Nota: Este RCM, rotulagem e folheto informativo é a versão válida à data da Decisão da Comissão.

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes do Estado-Membro, em conjunto com o Estado-Membro de Referência, irão atualizar a informação do medicamento como necessário. Assim, este RCM, rotulagem e folheto informativo podem não representar necessariamente o texto atual.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

{Nome de fantasia} e nomes associados (ver Anexo I) dosagem forma farmacêutica
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Terapêutica adjuvante em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama positivo para recetores hormonais, em fase inicial.
- Terapêutica adjuvante prolongada em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama hormono-dependente, previamente sujeitas a terapêutica adjuvante padrão com tamoxifeno durante 5 anos.
- Tratamento de primeira linha em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama hormono-dependente avançado.
- Tratamento de mulheres com cancro da mama avançado, em fase pós-menopáusicas natural ou artificialmente induzida, após recidiva ou progressão da doença na sequência de tratamento prévio com antiestrogénios.
- Terapêutica neo-adjuvante em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama positivo para recetores hormonais, HER-2 negativo, que não são candidatas a quimioterapia e para quem a abordagem cirúrgica imediata não está indicada.

A eficácia não foi demonstrada em doentes com cancro da mama negativo para recetores hormonais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Doentes adultas e idosas

A dose recomendada de {Nome de fantasia} é de 2,5 mg uma vez por dia. Não é necessário ajuste de dose em doentes idosas.

Em doentes com doença avançada ou metastática, o tratamento com {Nome de fantasia} deve continuar até a progressão do tumor ser evidente.

Na terapêutica adjuvante e adjuvante prolongada, o tratamento com {Nome de fantasia} deve continuar durante 5 anos ou até ocorrência de recidiva tumoral, o que acontecer primeiro.

Na terapêutica adjuvante pode também ser considerado um esquema de tratamento sequencial (letrozol 2 anos seguido de tamoxifeno 3 anos) (ver secções 4.4 e 5.1).

Na terapêutica neoadjuvante, o tratamento com {Nome de fantasia} pode ser continuado durante 4 a 8 meses de modo a possibilitar uma redução tumoral ótima. Se a resposta não for adequada, o tratamento com {Nome de fantasia} deve ser interrompido e a abordagem cirúrgica planeada e/ou

outras opções de tratamento discutidas com o doente.

População pediátrica

Não se recomenda a utilização de {Nome de fantasia} em crianças e adolescentes. A segurança e eficácia de {Nome de fantasia} em crianças e adolescentes até 17 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados disponíveis são limitados e não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico de {Nome de fantasia} em doentes com compromisso renal com depuração de creatinina ≥ 10 ml/min. Não existem dados suficientes disponíveis em casos de insuficiência renal com depuração de creatinina inferior a 10 ml/min (ver secções 4.4 e 5.2).

Afeção hepática

Não é necessário ajuste posológico de {Nome de fantasia} em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada (Child-Pugh A ou B). Os dados disponíveis em doentes com afeção hepática grave são insuficientes. Os doentes com afeção hepática grave (Child-Pugh C) requerem vigilância cuidadosa (ver secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração

{Nome de fantasia} deve ser tomado por via oral e pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Estado endócrino pré-menopáusico
- Gravidez (ver secção 4.6)
- Amamentação (ver secção 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Situação face à menopausa

Em doentes cujo estado pós-menopáusico não é claro, devem ser avaliados os níveis da hormona luteinizante (LH), da hormona folículo estimulante (FSH) e/ou estradiol antes de iniciar o tratamento com {Nome de fantasia}. Apenas as mulheres em estado endócrino pós-menopáusico devem receber {Nome de fantasia}.

Compromisso renal

{Nome de fantasia} não foi estudado num número suficiente de doentes com depuração da creatinina inferior a 10 ml/min. O potencial risco/benefício para estes doentes deve ser cuidadosamente considerado antes da administração de {Nome de fantasia}.

Afeção hepática

Em doentes com afeção hepática grave (Child-Pugh C), a exposição sistémica e a semivida terminal aumentaram para o dobro aproximadamente, comparativamente a voluntários saudáveis. Estes doentes devem ser mantidos sob vigilância cuidadosa (ver secção 5.2).

Efeitos no osso

{Nome de fantasia} é um potente agente redutor do estrogénio. Mulheres com história clínica de osteoporose e/ou fraturas, ou que estejam em risco aumentado de osteoporose, devem realizar uma avaliação formal da densidade mineral óssea por densitometria óssea antes do início do tratamento adjuvante e adjuvante prolongado e serem monitorizadas durante e após o tratamento com letrozol. O tratamento ou a profilaxia da osteoporose deverá ser iniciada conforme adequado, devendo manter-se uma monitorização cuidadosa. Na terapêutica adjuvante pode também ser considerado um esquema de tratamento sequencial (letrozol 2 anos seguido de tamoxifeno 3 anos) dependendo do perfil de segurança do doente (ver secções 4.2, 4.8 e 5.1).

Outras advertências

A administração concomitante de {Nome de fantasia} com tamoxifeno, outros antiestrogénios ou terapêuticas contendo estrogénios deve ser evitada dado que estas substâncias podem diminuir a ação farmacológica de letrozol (ver secção 4.5).

Uma vez que os comprimidos contêm lactose, {Nome de fantasia} não está recomendado em doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência grave de lactase ou má absorção da glucose-galactose.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O metabolismo de letrozol é parcialmente mediado via CYP2A6 e CYP3A4. A cimetidina, um inibidor fraco inespecífico das enzimas CYP450, não afetou as concentrações plasmáticas de letrozol. Não se conhece o efeito de inibidores potentes da CYP450.

Até ao momento, não há experiência clínica sobre a utilização de {Nome de fantasia} em associação com outros estrogénios ou outros agentes anticancerígenos, para além de tamoxifeno. O tamoxifeno, outros antiestrogénios ou terapêuticas contendo estrogénios podem diminuir a ação farmacológica de letrozol. Além disso, a administração concomitante de tamoxifeno com letrozol demonstrou reduzir substancialmente as concentrações plasmáticas de letrozol. A administração concomitante de letrozol com tamoxifeno, outros antiestrogénios ou estrogénios deve ser evitada.

In vitro, o letrozol inibe a isoenzima 2A6 e, moderadamente, a isoenzima 2C19 do citocromo P450, mas desconhece-se qual a relevância clínica. Recomenda-se portanto precaução na administração concomitante com medicamentos cuja eliminação dependa sobretudo destas isoenzimas e cujo índice terapêutico seja estreito (p. ex. fenitoína, clopidogrel).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em estado perimenopáusico ou com potencial para engravidar

{Nome de fantasia} apenas deve ser utilizado em mulheres com pós-menopausa claramente definida (ver secção 4.4). Dado que existem notificações de mulheres que recuperaram a função ovárica durante o tratamento com {Nome de fantasia} apesar de uma situação pós-menopáusica estabelecida, no início do tratamento, o médico deve aconselhar contraceção adequada quando necessário.

Gravidez

Com base na experiência em seres humanos onde existiram casos isolados de malformações à nascença (fusão dos pequenos lábios, ambiguidade genital), {Nome de fantasia} pode provocar malformações congénitas quando administrado durante a gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

{Nome de fantasia} é contraindicado durante a gravidez (ver secções 4.3 e 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se letrozol e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

{Nome de fantasia} é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

A ação farmacológica de letrozol é a redução da produção de estrogénio através da inibição da aromatase. Em mulheres pré-menopáusicas, a inibição da síntese de estrogénio conduz ao aumento dos níveis de gonadotropina (LH, FSH) por estímulo de retroação negativa. Consequentemente, os níveis aumentados de FSH estimulam o crescimento folicular e podem induzir a ovulação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de {Nome de fantasia} sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Dado que se observou fadiga e tonturas com a utilização de {Nome de fantasia} e têm sido notificados casos, pouco frequentes, de sonolência, recomenda-se precaução ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As frequências das reações adversas com {Nome de fantasia} baseiam-se sobretudo em dados recolhidos dos ensaios clínicos.

Até cerca de um terço das doentes tratadas com {Nome de fantasia} na doença metastática e aproximadamente 80% das doentes na terapêutica adjuvante bem como na terapêutica adjuvante prolongada, apresentaram reações adversas. A maioria das reações adversas ocorreram durante as poucas primeiras semanas de tratamento.

As reações adversas mais frequentemente comunicadas em estudos clínicos foram afrontamentos, hipercolesterolemia, artralgia, fadiga, sudação e náuseas.

Outras reações adversas importantes adicionais que podem ocorrer com {Nome de fantasia} são: manifestações ósseas tais como osteoporose e/ou fraturas ósseas, e acontecimentos cardiovasculares (incluindo acontecimentos cerebrovasculares e tromboembólicos). A categoria de frequência dessas reações adversas encontra-se descrita na Tabela 1.

Tabela com lista de reações adversas

As frequências das reações adversas com {Nome de fantasia} são sobretudo baseadas em dados recolhidos em ensaios clínicos.

As seguintes reações adversas, incluídas na Tabela 1, foram notificadas em estudos clínicos e na experiência após comercialização com {Nome de fantasia}:

Tabela 1

As reações adversas encontram-se ordenadas por frequência, estando as mais frequentes em primeiro, utilizando a seguinte convenção: muito frequente $\geq 10\%$, frequente $\geq 1\%$ a $< 10\%$, pouco frequente $\geq 0,1\%$ a $< 1\%$, raros $\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$, muito raros $< 0,01\%$, desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Infeções e infestações

Pouco frequentes: Infeções do trato urinário

Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)

Pouco frequentes: Dor tumoral¹

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: Leucopenia

Doenças do sistema imunitário

Desconhecido: Reação anafilática

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes: Hipercolesterolemia

Frequentes: Anorexia, aumento do apetite

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Depressão

Pouco frequentes: Ansiedade (incluindo nervosismo), irritabilidade

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Cefaleias, tonturas

Pouco frequentes: Sonolência, insónia, alterações da memória, disestesia (incluindo parestesia, hipoestesia), alterações do paladar, acidente vascular cerebral

Afeções oculares	
Pouco frequentes:	Cataratas, irritação ocular, visão desfocada
Cardiopatias	
Pouco frequentes:	Palpitações ¹ , taquicardia, acontecimentos isquêmicos cardíacos (incluindo angina de novo ou agravamento de angina, angina requerendo cirurgia, enfarte do miocárdio e isquemia do miocárdio)
Vasculopatias	
Muito frequentes:	Afrontamentos
Frequentes:	Hipertensão
Pouco frequentes:	Tromboflebite (incluindo tromboflebite superficial e profunda)
Raros:	Embolia pulmonar, trombose arterial, enfarte cerebrovascular
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes:	Dispneia, tosse
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Náuseas, dispepsia ¹ , obstipação, dor abdominal, diarreia, vômitos
Pouco frequentes:	Xerostomia, estomatite ¹
Afeções hepatobiliares	
Pouco frequentes:	Aumento das enzimas hepáticas
Desconhecido:	Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	Aumento da sudorese
Frequentes:	Alopécia, exantema (incluindo exantema eritematoso, maculopapular, psoriforme e vesicular), pele seca
Pouco frequentes:	Prurido, urticária
Desconhecido:	Angioedema, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Artralgia
Frequentes:	Mialgia, dor óssea ¹ , osteoporose, fraturas ósseas
Pouco frequentes:	Artrite
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes:	Aumento da frequência urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes:	Hemorragia vaginal
Pouco frequentes:	Leucorreia, secção da mucosa vaginal, dor mamária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Fadiga (incluindo astenia, mal-estar geral)
Frequentes:	Edema periférico
Pouco frequentes:	Edema generalizado, secção das mucosas, sede, pirexia
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes:	Aumento de peso
Pouco frequentes:	Diminuição de peso

¹ Reações adversas medicamentosas comunicadas apenas na doença metastática

Algumas reações adversas foram comunicadas com frequências consideravelmente diferentes na terapêutica adjuvante. As tabelas seguintes fornecem informação sobre diferenças significativas em {Nome de fantasia} versus tamoxifeno em monoterapia e na terapêutica sequencial {Nome de fantasia}-tamoxifeno:

Tabela 2 {Nome de fantasia} monoterapia adjuvante *versus* monoterapia tamoxifeno – acontecimentos adversos com diferenças significativas

	{Nome de fantasia}, taxa de incidência	Tamoxifeno, taxa de incidência
Fratura óssea	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporose	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Acontecimentos tromboembólicos	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Enfarte do miocárdio	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Hiperplasia do endométrio / cancro do endométrio	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)

Nota: Duração mediana do tratamento 60 meses. O período notificado inclui o período de tratamento mais 30 dias após interrupção do tratamento.
As percentagens entre parentesis indicam as frequências dos acontecimentos em qualquer momento após aleatorização, incluindo o período de tratamento após o estudo. A mediana do período de seguimento foi de 73 meses.

Tabela 3 Tratamento sequencial *versus* {Nome de fantasia} monoterapia – acontecimentos adversos com diferenças significativas

	{Nome de fantasia} monoterapia	{Nome de fantasia}->tamoxifeno	Tamoxifeno->{Nome de fantasia}
Fraturas ósseas	9,9%	7,6%*	9,6%
Distúrbios proliferativos do endométrio	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hipercolesterolemia	52,5%	44,2%*	40,8%*
Afrontamentos	37,7%	41,7%**	43,9%**
Hemorragia vaginal	6,3%	9,6%**	12,7%**

* Significativamente menos do que com {Nome de fantasia} monoterapia
** Significativamente mais do que com {Nome de fantasia} monoterapia
Nota : O período de notificação decorre durante o tratamento ou até 30 dias após interrupção do tratamento

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações adversas cardíacas

Na terapêutica adjuvante, para além dos dados incluídos na Tabela 2, os seguintes acontecimentos adversos foram comunicados com {Nome de fantasia} e tamoxifeno, respetivamente (com duração mediana de tratamento 60 meses mais 30 dias): angina requerendo cirurgia (1,0% vs. 1,0%); insuficiência cardíaca (1,1% vs. 0,6%); hipertensão (5,6% vs. 5,7%); acidente cerebrovascular/acidente isquémico transitório (2,1% vs. 1,9%).

Na terapêutica adjuvante prolongada com {Nome de fantasia} (mediana de duração do tratamento 5 anos) e placebo (mediana de duração do tratamento 3 anos), respetivamente, foram notificados: angina requerendo cirurgia (0,8% vs. 0,6%); angina de novo ou agravamento de angina (1,4% vs. 1,0%); enfarte do miocárdio (1,0% vs. 0,7%); acontecimento tromboembólico* (0,9% vs. 0,3%); acidente vascular cerebral/acidente isquémico transitório* (1,5% vs. 0,8%).

Os acontecimentos marcados com * foram estatisticamente significativamente diferentes nos dois grupos de tratamento.

Reações adversas esqueléticas

Os dados de segurança na terapêutica adjuvante relativos ao esqueleto ósseo encontram-se na Tabela 2.

Na terapêutica adjuvante prolongada, significativamente mais doentes tratados com {Nome de

fantasia} tiveram fraturas ósseas ou osteoporose (fraturas ósseas, 10,4% e osteoporose, 12,2%) do que os doentes no grupo de placebo (5,8% e 6,4%, respetivamente). A mediana de duração do tratamento foi 5 anos com {Nome de fantasia}, comparativamente com 3 anos com placebo.

4.9 Sobredosagem

Foram comunicados casos isolados de sobredosagem com {Nome de fantasia}.

Não se conhece qualquer tratamento específico para a sobredosagem; o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Terapêutica endócrina. Antagonista hormonal e agentes relacionados: inibidor da aromatase, Código ATC: L02BG04.

Efeitos farmacodinâmicos

A supressão da estimulação do crescimento mediada por estrogénios é um pré-requisito para a resposta tumoral, em casos em que o crescimento do tecido do tumor depende da presença de estrogénios e a terapêutica endócrina é utilizada. Em mulheres pós-menopáusicas, os estrogénios são principalmente resultantes da ação da enzima aromatase, que converte os androgénios das suprarrenais - principalmente androstenediona e testosterona - em estrona e estradiol. Deste modo, a supressão da biossíntese de estrogénios nos tecidos periféricos e no próprio tecido cancerígeno pode ser conseguida através da inibição específica da enzima aromatase.

O letrozol é um inibidor não esteroide da aromatase. Inibe esta enzima ligando-se competitivamente ao grupo heme do citocromo P450 da aromatase, resultando numa redução da biossíntese de estrogénios em todos os tecidos onde se encontre.

Em mulheres pós-menopáusicas saudáveis, doses únicas de 0,1 mg, 0,5 mg, e 2,5 mg de letrozol reduzem os níveis séricos de estrona e de estradiol em 75%-78% e 78% do valor inicial respetivamente. A supressão máxima é conseguida em 48-78 horas.

Em doentes pós-menopáusicas com cancro da mama avançado, doses diárias de 0,1 mg a 5 mg suprimiram a concentração plasmática de estradiol, estrona e sulfato de estrona em 75-95% do valor inicial, em todas as doentes tratadas. Com doses de 0,5 mg e superiores, muitos dos níveis de estrona e sulfato de estrona encontravam-se abaixo do limite de deteção dos testes, indicando que se obtém uma maior supressão de estrogénios com estas doses. A supressão dos estrogénios foi mantida durante todo o tratamento, em todas as doentes.

O letrozol é extremamente específico na inibição da atividade da aromatase. Não se observou compromisso na esteroidogénese a nível suprarrenal. Não se observaram alterações clinicamente relevantes nas concentrações plasmáticas de cortisol, aldosterona, 11-desoxicortisol, 17-hidroxi-progesterona e ACTH ou na atividade da renina plasmática em doentes pós-menopáusicas, tratadas com uma dose diária de letrozol de 0,1 a 5 mg. O teste de estimulação de ACTH realizado após 6 e 12 semanas de tratamento com doses diárias de 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, e 5 mg não revelou qualquer diminuição da produção de aldosterona ou de cortisol. Portanto, não é necessária a suplementação com glucocorticoide e mineralocorticoide.

Não se observaram alterações nas concentrações plasmáticas de androgénios (androstenediona e testosterona) em mulheres pós-menopáusicas saudáveis após a administração de doses únicas de 0,1 mg, 0,5 mg, e 2,5 mg de letrozol ou nas concentrações plasmáticas de androstenediona em doentes pós-menopáusicas tratadas com doses diárias de 0,1 mg a 5 mg, o que indica que o bloqueio da biossíntese de estrogénios não leva à acumulação de precursores androgénicos. Os níveis plasmáticos

de LH e FSH nos doentes não são afetados pelo letrozol, o mesmo ocorrendo com a função tiroideia, de acordo com a avaliação realizada através dos testes de captação de TSH, T4 e T3.

Terapêutica adjuvante

Estudo BIG 1-98

BIG 1-98 foi um estudo multicêntrico, com dupla ocultação, em mais de 8.000 mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama positivo para os recetores hormonais em fase inicial, aleatorizadas para um dos seguintes tratamentos: A. tamoxifeno durante 5 anos; B. {Nome de fantasia} durante 5 anos; C. tamoxifeno durante 2 anos seguido por {Nome de fantasia} durante 3 anos; D. {Nome de fantasia} durante 2 anos seguido por tamoxifeno durante 3 anos.

O objetivo primário do estudo foi a sobrevivência livre de doença (*DFS, disease free survival*); os objetivos secundários de eficácia foram o tempo até ocorrência de metástases à distância (*TDM, time to distant metastasis*), a sobrevivência livre de doença à distância (*DDFS, distant disease-free survival*), a sobrevivência global (*OS, overall survival*), a sobrevivência livre de doença sistémica (*SDFS, systemic disease-free survival*), cancro da mama invasivo contralateral e tempo até à recorrência do cancro da mama.

Resultados de eficácia com uma mediana de seguimento de 26 e 60 meses

Os dados na Tabela 4 refletem os resultados da Análise Primária Principal (*PCA, primary core analysis*) baseada nos dados dos grupos de doentes sob monoterapia (A e B) e dos dois grupos de doentes que alternaram tratamentos (C e D) com uma mediana de duração de tratamento de 24 meses e uma mediana de seguimento de 26 meses, e uma mediana de duração de tratamento de 32 meses e uma mediana de seguimento de 60 meses.

As taxas de *DFS* a 5-anos foram 84% com {Nome de fantasia} e 81,4% com tamoxifeno.

Tabela 4 Análise Primária Principal: Sobrevivência livre de doença e sobrevivência global, com uma mediana de seguimento de 26 meses e com uma mediana de seguimento de 60 meses (população *ITT, Intention to treat*)

	Análise Primária Principal					
	Mediana de seguimento 26 meses			Mediana de seguimento 60 meses		
	{Nome de fantasia} N=4003	Tamoxifeno N=4007	HR ¹ (IC 95%) P	{Nome de fantasia} N=4003	Tamoxifeno N=4007	HR ¹ (IC 95%) P
Acontecimentos - sobrevivência livre de doença (primário) (definição do protocolo ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Sobrevivência global (secundário)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)
Número de mortes						

HR = Hazard ratio; IC = Intervalo de Confiança

¹ Teste do *log rank*, estratificado de acordo com a opção de aleatorização e uso de quimioterapia (sim/não)

² Acontecimentos *DFS*: recorrência loco-regional, metástase à distância, cancro da mama invasivo contralateral, segundo tumor primário (não mamário), morte por qualquer causa sem um acontecimento neoplásico anterior.

Resultados com uma mediana de seguimento de 73 meses (apenas grupos em monoterapia)

A Análise dos Grupos em Monoterapia (AGM) com atualização de eficácia a longo-prazo de {Nome de fantasia} em monoterapia comparativamente com tamoxifeno em monoterapia (duração mediana de tratamento adjuvante: 5 anos) está incluída na Tabela 5.

Tabela 5 Análise dos Grupos em Monoterapia: Sobrevida livre de doença e Sobrevida Global com uma mediana de seguimento de 73 meses (população ITT)

	{Nome de fantasia}	Tamoxifeno N=2459	Hazard Ratio ¹ (IC 95%)	Valor P
Acontecimentos na sobrevivência livre de doença DFS (primário) ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Tempo até metástase à distância (secundário)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Sobrevida Global OS (secundário) - mortes	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
Análise censurada de DFS ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
Análise censurada de OS ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

¹ Teste do *log rank*, estratificado de acordo com a opção de aleatorização e uso de quimioterapia (sim/não)

² Acontecimentos DFS: recorrência loco-regional, metástase à distância, cancro da mama invasivo contralateral, segundo tumor primário (não mamário), morte por qualquer causa sem um acontecimento neoplásico anterior.

³ Observações no grupo de tamoxifeno censurado à data da alteração seletiva para letrozol

Análise dos Tratamentos Sequenciais (STA, sequential treatments analysis)

A Análise dos Tratamentos Sequenciais (ATS) aborda a segunda questão primária do BIG 1-98, nomeadamente se a sequência de tamoxifeno e letrozol seria superior à monoterapia. Não se observaram diferenças significativas na DFS, OS, SDFS, ou DDFS da terapêutica sequencial relativamente à monoterapia (Tabela 6).

Tabela 6 Análise dos tratamentos sequenciais de sobrevivência livre de doença com letrozol como agente endócrino inicial (ATS da população com alteração de tratamento)

	N	Número de acontecimentos ¹	Hazard ratio ²	(Intervalo de confiança 97.5%)	Modelo de cox valor p
[Letrozol→]Tamoxifeno	1460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
Letrozol	1463	178			

1 Definição por protocolo, incluindo segundo tumor primário não mamário, após alteração/além de dois anos

2 Ajustado de acordo com o uso de quimioterapia

Não se observaram diferenças significativas na *DFS*, *OS*, *SDFS* ou *DDFS* em nenhuma das ATS das comparações de pares aleatorizados (Tabela 7).

Tabela 7 Análise de Tratamentos Sequenciais da aleatorização (ATS-A) da sobrevivência livre de doença (ATS-A da população ITT)

	Letrozol → Tamoxifeno	Letrozol
Número de doentes	1540	1546
Número de doentes com acontecimentos durante DFS (definição por protocolo)	236	248
<i>Hazard ratio</i> ¹ (IC 99%)	0,96 (0,76; 1,21)	
	Letrozol → Tamoxifeno	Tamoxifen²
Número de doentes	1540	1548
Número de doentes com acontecimentos durante DFS (definição por protocolo)	236	269
<i>Hazard ratio</i> ¹ (IC 99%)	0,87 (0,69; 1,09)	
¹ Ajustado de acordo com o uso de quimioterapia (sim/não)		
² 624 (40%) dos doentes receberam seletivamente letrozol após o grupo de tamoxifeno ter sido desocultado em 2005		

Estudo D2407

O Estudo D2407 é um estudo de segurança após aprovação, aberto, aleatorizado, multicêntrico, desenhado para comparar os efeitos do tratamento adjuvante com letrozol e tamoxifeno na densidade mineral óssea (DMO) e nos perfis lipídicos séricos. Foi incluído um total de 262 doentes, tratados com letrozol durante 5 anos ou tamoxifeno durante 2 anos seguido de letrozol durante 3 anos.

Aos 24 meses observou-se uma diferença estatisticamente significativa no objetivo primário; a DMO da coluna lombar (L2-L4) apresentava uma diminuição de 4,1% com letrozol comparativamente com uma mediana de aumento de 0,3% com tamoxifeno.

Nenhuma doente com DMO normal no início do estudo desenvolveu osteoporose durante 2 anos de tratamento e apenas 1 doente com osteopenia inicial (score T de -1,9) desenvolveu osteoporose durante o período de tratamento (avaliação pela revisão central).

Os resultados da DMO total da anca foram semelhantes aos da coluna lombar mas menos pronunciados.

Não se observaram diferenças significativas entre os tratamentos na taxa de fraturas – 15% no grupo de letrozol, 17% no grupo de tamoxifeno.

A mediana dos níveis de colesterol total no grupo de tamoxifeno foram reduzidos em 16% após 6 meses comparativamente com os valores iniciais e esta diminuição manteve-se nas consultas seguintes até aos 24 meses. No grupo tratado com letrozol, os níveis de colesterol total mantiveram-se relativamente estáveis ao longo do tempo, permitindo uma diferença estatisticamente significativa a favor do tamoxifeno em cada momento no tempo.

Terapêutica adjuvante prolongada (MA-17)

Num estudo multicêntrico, em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo (MA-17), mais de 5.100 mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama primário positivo para recetores hormonais ou sem informação sobre os recetores, e que completaram tratamento adjuvante com tamoxifeno (4,5 a 6 anos) foram aleatorizadas para {Nome de fantasia} ou para placebo durante 5 anos.

O objetivo primário foi a sobrevivência livre de doença, definida como o tempo desde a aleatorização até ao primeiro acontecimento de recorrência loco-regional, metástase à distância ou cancro da mama contralateral.

A primeira análise interina planeada após um período mediano de seguimento de cerca de 28 meses (25% das doentes em seguimento durante pelo menos 38 meses) revelou que {Nome de fantasia} reduziu significativamente o risco de recidiva de cancro da mama em 42% comparativamente com placebo (HR 0,58; IC 95% 0,45; 0,76; $P=0,00003$). O benefício a favor de letrozol foi observado independentemente da existência de metastização ganglionar. Não houve diferença significativa na sobrevivência global: ({Nome de fantasia} 51 mortes; placebo 62; HR 0,82; IC 95% 0,56; 1,19).

Consequentemente, após a primeira análise interina o estudo foi desocultado e prosseguiu com conhecimento da medicação administrada, sendo permitido às doentes no grupo com placebo alterar o tratamento para {Nome de fantasia} até ao máximo de 5 anos. Mais de 60% das doentes elegíveis (livres de doença na altura da desocultação) optou por mudar para {Nome de fantasia}. A análise final incluiu 1.551 mulheres que alteraram de placebo para {Nome de fantasia} numa mediana de duração de 31 meses (de 12 a 106 meses) após completarem a terapêutica adjuvante com tamoxifeno. A duração mediana de tratamento com {Nome de fantasia} após a alteração foi de 40 meses.

A análise final efetuada numa mediana de seguimento de 62 meses confirmou a redução significativa no risco de recorrência de cancro da mama com {Nome de fantasia}.

Tabela 8 Sobrevivência livre de doença e sobrevivência global (população ITT modificada)

	Mediana de seguimento 28 meses			Mediana de seguimento 62 meses		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (IC 95%) ² P value	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (IC 95%) ² Valor p
Sobrevivência livre de doença³						
Acontecimentos	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)
Taxa de DFS 4-anos	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Sobrevivência livre de doença³, incluindo mortes por qualquer causa						
Acontecimentos	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77; 1,03)
Taxa de DFS 5-anos	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Sobrevivência global						
Mortes	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Mortes ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = Hazard ratio; IC = Intervalo de Confiança

¹ Quando o estudo foi desocultado em 2003, 1.551 doentes no grupo aleatorizado para placebo (60% das quais elegíveis para alteração, *i.e.* que estavam livres de doença) alteraram o tratamento para letrozol numa mediana de 31 meses após aleatorização. As análises aqui apresentadas ignoram a alteração seletiva.

² Estratificados em função da expressão do recetor, envolvimento ganglionar e quimioterapia adjuvante anterior.

³ Definição por protocolo de acontecimentos de sobrevivência livre de doença: recorrência loco-regional, metástase à distância ou cancro da mama contralateral.

⁴ Análise exploratória, momentos de seguimento censurados na data da alteração terapêutica (se ocorreram) no grupo com placebo.

⁵ Mediana de seguimento de 62 meses.

⁶ Mediana de seguimento até à alteração terapêutica (se ocorreu) de 37 meses.

No subestudo ósseo do ensaio MA-17, no qual foi feita a administração concomitante de cálcio e vitamina D, observaram-se reduções superiores na DMO em comparação com os valores iniciais para {Nome de fantasia} comparativamente com placebo. A única diferença com significado estatístico ocorreu aos 2 anos e foi na DMO total da anca (mediana de redução de letrozol de 3,8% vs. mediana de redução de placebo de 2,0%).

No subestudo lipídico do ensaio MA-17 não houve diferenças significativas entre letrozol e placebo no colesterol total ou em qualquer fração lipídica.

No subestudo atualizado da qualidade de vida não se verificaram diferenças significativas entre os tratamentos nas escalas relativas ao estado físico ou ao estado mental ou em qualquer domínio da escala SF-36. Na escala MENQOL, significativamente mais mulheres no grupo de {Nome de fantasia} do que no grupo de placebo se mostraram perturbadas (geralmente no primeiro ano de tratamento)

pelos sintomas provocados pela privação de estrogénio – afrontamentos e secura vaginal. O sintoma que afetou mais doentes em ambos os grupos de tratamento, foi a dor muscular, com uma diferença estatisticamente significativa a favor do placebo.

Terapêutica neoadjuvante

Um ensaio em dupla ocultação (P024) foi conduzido em 337 doentes com cancro da mama pós-menopáusicas aleatoriamente alocadas a {Nome de fantasia} 2,5 mg durante 4 meses ou a tamoxifeno durante 4 meses. Inicialmente todas as doentes apresentavam tumores em estágio T2-T4c, N0-2, M0, ER e/ou PgR positivo e nenhuma das doentes teria sido elegível para cirurgia conservadora da mama. Com base na avaliação clínica houve 55% de respostas objetivas no grupo de {Nome de fantasia} versus 36% no grupo de tamoxifeno ($P<0,001$). Este resultado foi consistentemente confirmado por ecografia ({Nome de fantasia} 35% vs. tamoxifeno 25%, $P=0,04$) e mamografia ({Nome de fantasia} 34% vs. tamoxifeno 16%, $P<0,001$). No total, 45% dos doentes no grupo de {Nome de fantasia} versus 35% dos doentes no grupo de tamoxifeno ($P=0,02$) foram submetidas a terapêutica conservadora da mama). Durante o período de tratamento pré-operatório de 4-meses, 12% dos doentes tratados com {Nome de fantasia} e 17% das doentes tratadas com tamoxifeno tiveram progressão da doença na avaliação clínica.

Tratamento de primeira linha

Foi realizado um ensaio controlado, em dupla ocultação comparando {Nome de fantasia} (letrozol) 2,5 mg a tamoxifeno 20 mg como tratamento de primeira linha em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado. Em 907 mulheres, o letrozol foi superior a tamoxifeno no tempo para a progressão (objetivo primário) e na resposta objetiva global, tempo até falência terapêutica e benefício clínico.

Os resultados encontram-se resumidos na Tabela 9:

Tabela 9 Resultados com uma Mediana de seguimento de 32 meses

Variável	Estatística	{Nome de fantasia} N=453	Tamoxifeno N=454
Tempo para a progressão	Mediana	9,4 meses	6,0 meses
	(IC 95% para mediana)	(8,9; 11,6 meses)	(5,4; 6,3 meses)
	<i>Hazard ratio</i> (HR)		0,72
	(IC 95% para HR)		(0,62; 0,83)
	<i>P</i>		<0,0001
Taxa de resposta objetiva (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(IC 95% para taxa)	(28, 36%)	(17, 25%)
	<i>Odds ratio</i>		1,78
	(IC 95% para <i>odds ratio</i>)		(1,32; 2,40)
	<i>P</i>		0,0002

O tempo para a progressão foi significativamente mais longo e a taxa de resposta significativamente superior com letrozol independentemente da administração, ou não, de terapêutica antiestrogénica adjuvante. O tempo para a progressão foi significativamente superior com letrozol independentemente da localização dominante da doença. A mediana do tempo para a progressão foi de 12,1 meses com {Nome de fantasia} e 6,4 meses com tamoxifeno em doentes apenas com doença nos tecidos moles e mediana de 8,3 meses com {Nome de fantasia} e 4,6 meses com tamoxifeno em doentes com metástases viscerais.

O desenho do estudo permitiu aos doentes receber a medicação do outro grupo, em caso de progressão da doença, ou abandonar o estudo. Aproximadamente 50% das doentes recebeu a medicação do grupo de tratamento oposto, tendo a mudança ficado virtualmente completa em 36 meses. O tempo mediano para a alteração de grupo de tratamento foi de 17 meses ({Nome de fantasia} para tamoxifeno) e

13 meses (tamoxifeno para {Nome de fantasia}).

O tratamento com {Nome de fantasia} como terapêutica de primeira linha do cancro da mama avançado resultou numa sobrevivência global mediana de 34 meses comparativamente a 30 meses com tamoxifeno (teste do *log rank* $P=0,53$, não significativo). A ausência de vantagem para {Nome de fantasia} na sobrevivência global pode ser explicada pelo desenho do estudo.

Tratamento de segunda linha

Foram realizados dois ensaios clínicos controlados, comparando duas doses de letrozol (0,5 mg e 2,5 mg) com acetato de megestrol e com aminoglutetimida, respetivamente, em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama avançado, previamente tratadas com antiestrogéneos.

O tempo para progressão não foi significativamente diferente entre o letrozol 2,5 mg e o acetato de megestrol ($P=0,07$). Foram observadas diferenças estatisticamente significativas a favor do letrozol 2,5 mg comparativamente ao acetato de megestrol na taxa de resposta objetiva global ao tumor (24% vs. 16%, $P=0,04$) e no tempo para falência do tratamento ($P=0,04$). A sobrevivência global não foi significativamente diferente entre os 2 grupos ($P=0,2$).

No segundo estudo, a taxa de resposta não foi significativamente diferente entre o letrozol 2,5 mg e a aminoglutetimida ($P=0,06$). O letrozol 2,5 mg foi estatisticamente superior à aminoglutetimida no que respeita ao tempo para progressão ($P=0,008$), tempo para falência do tratamento ($P=0,003$) e sobrevivência global ($P=0,002$).

Cancro da mama masculino

A utilização de {Nome de fantasia} em homens com cancro da mama não foi estudada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O letrozol é rápida e completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal (biodisponibilidade absoluta média: 99,9%). A alimentação reduz ligeiramente a taxa de absorção (t_{max} mediana: 1 hora de jejum *versus* 2 horas após a refeição e C_{max} média $129 \pm 20,3$ nmol/litro em jejum *versus* $98,7 \pm 18,6$ nmol/litros após a refeição) mas a extensão da absorção (AUC) não sofre alteração. O efeito pouco significativo na taxa de absorção não é considerado clinicamente relevante e, por conseguinte, o letrozol pode ser administrado independentemente das refeições.

Distribuição

A ligação do letrozol às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 60%, principalmente à albumina (55%). A concentração de letrozol nos eritrócitos é de cerca de 80% da do plasma. Após administração de 2,5 mg de letrozol marcado com C^{14} , aproximadamente 82% da radioatividade no plasma era composto inalterado. A exposição sistémica a metabolitos é, portanto, baixa. O letrozol é rápida e largamente distribuído nos tecidos. O seu volume de distribuição aparente em estado estacionário é de cerca de $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformação

A depuração metabólica com formação de um metabolito carbinol farmacologicamente inactivo constitui a principal via de eliminação do letrozol ($CL_m = 2,1$ l/h) mas é relativamente lenta quando comparada com o fluxo de sangue hepático (cerca de 90 l/h). As isoenzimas 3A4 e 2A6 do citocromo P450 demonstraram ser capazes de converter o letrozol neste metabolito. A formação de metabolitos menores não identificados e a excreção fecal e renal directa desempenham um papel pouco importante na eliminação global do letrozol. No intervalo de 2 semanas após a administração de 2,5 mg de letrozol marcado com C^{14} a voluntárias saudáveis pós-menopáusicas, $88,2 \pm 7,6\%$ da radioatividade foi recuperada na urina e $3,8 \pm 0,9\%$ nas fezes. Pelo menos 75% da radioactividade recuperada na urina até às 216 horas ($84,7 \pm 7,8\%$ da dose) foi atribuída ao glucuronido do metabolito carbinol, cerca de 9% a dois metabolitos não identificados e 6% a letrozol inalterado.

A semi-vida de eliminação terminal aparente no plasma é de cerca de 2 dias. Após a administração diária de 2,5 mg atingem-se níveis de estado estacionário no período de 2 a 6 semanas. As concentrações plasmáticas em estado estacionário são aproximadamente 7 vezes superiores às concentrações medidas após uma dose única de 2,5 mg, enquanto estas são 1,5 a 2 vezes superiores aos valores do estado estacionário previstos a partir das concentrações medidas após uma dose única, indicando uma ligeira não-linearidade na farmacocinética do letrozol quando administrado diariamente na dose de 2,5 mg. Uma vez que os estados estacionários se mantêm ao longo do tempo, podemos concluir que não se verifica uma acumulação contínua de letrozol.

Populações especiais

Idosos

A idade não teve qualquer efeito sobre a farmacocinética do letrozol.

Compromisso renal

Num estudo envolvendo 19 voluntários com diferentes níveis de função renal (depuração de creatinina de 24-horas de 9-116 ml/min) não se verificou qualquer efeito na farmacocinética do letrozol após uma dose única de 2,5 mg.

Afeção hepática

Num estudo semelhante envolvendo indivíduos com diferentes níveis de função hepática, os valores médios da AUC dos voluntários com afeção hepática moderada (Child-Pugh B) foram 37% mais elevados relativamente a indivíduos normais, embora ainda dentro dos níveis observados em indivíduos sem função comprometida. Num estudo comparando a farmacocinética do letrozol após uma dose oral única em oito indivíduos do sexo masculino com cirrose hepática e afeção hepática grave (Child-Pugh C) com voluntários saudáveis (N=8), AUC e $t_{1/2}$ aumentaram em 95 e 187%, respetivamente. Assim, {Nome de fantasia} deve ser administrado com precaução a doentes com afeção hepática grave e após avaliação do risco/benefício no doente individualmente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em vários estudos de segurança pré-clínicos realizados em espécies animais padrão, não se observou toxicidade sistémica ou em órgão-alvo.

Letrozol apresentou um baixo nível de toxicidade aguda em roedores expostos a uma dose até 2000 mg/kg. Em cães, o letrozol provocou sinais de toxicidade moderada com 100 mg/kg.

Em estudos de toxicidade repetida em ratos e cães até 12 meses, os principais resultados observados podem ser atribuídos à acção farmacológica do composto. O nível sem efeito adverso observável foi 0,3 mg/kg em ambas as espécies.

Ambas as investigações *in vitro* e *in vivo* sobre o potencial mutagénico do letrozol não revelaram indícios de genotoxicidade.

Num estudo de 104 semanas de carcinogenicidade em ratos, não se observaram tumores relacionados com o tratamento nos ratos macho. Nos ratos fêmea, observou-se uma incidência reduzida de tumores mamários benignos e malignos com todas as doses de letrozol.

O letrozol foi embriotóxico e fetotóxico em ratos e coelhos gestantes após administração oral de doses clinicamente relevantes. Em ratos que tiveram fetos vivos, houve um aumento de incidência de malformações fetais incluindo deformações cefálicas e fusão vertebral centro/cervical. Não se observou um aumento de incidência de malformações fetais no coelho. Desconhece-se se isto foi uma consequência indireta das propriedades farmacológicas (inibição da biossíntese estrogénica) ou um efeito direto do fármaco (ver secções 4.3 e 4.6).

As observações pré-clínicas limitaram-se àquelas associadas à acção farmacológica reconhecida, que constitui a única preocupação de segurança para o uso humano derivada de estudos em animais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação

[A ser completado nacionalmente]

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o doente

{Nome de fantasia} e nomes associados (ver Anexo I) dosagem forma farmacêutica
[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

Letrozol

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresente os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale como o seu médico, ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é {Nome de fantasia} e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar {Nome de fantasia}
3. Como tomar {Nome de fantasia}
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar {Nome de fantasia}
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é {Nome de fantasia} e para que é utilizado

O que é {Nome de fantasia} e como atua

{Nome de fantasia} contém uma substância ativa chamada letrozol. Pertence a um grupo de medicamentos designados por inibidores da aromatase. É um tratamento hormonal (ou “endócrino”) para o cancro da mama. O crescimento do cancro da mama é frequentemente estimulado por estrogénios, que são hormonas sexuais femininas. {Nome de fantasia} reduz a quantidade de estrogénios através do bloqueio de uma enzima (“aromatase”) envolvida na produção de estrogénios e portanto podem bloquear o crescimento do cancro da mama que necessita de estrogénios para crescer. Como consequência, as células tumorais abrandam ou param o crescimento e/ou a sua propagação a outras partes do corpo.

Para que é utilizado {Nome de fantasia}

{Nome de fantasia} é usado no tratamento de mulheres com cancro da mama que entraram na fase da menopausa, i.e. após cessação do período menstrual.

É utilizado para prevenir o reaparecimento do cancro da mama. Pode ser utilizado como tratamento inicial antes da cirurgia à mama, no caso da abordagem cirúrgica imediata não ser possível, pode ser usado como tratamento inicial após cirurgia à mama ou após cinco anos de tratamento com tamoxifeno. {Nome de fantasia} é também usado para impedir que o tumor da mama progrida para outras partes do organismo em doentes com a doença avançada.

Se tiver questões sobre a forma como {Nome de fantasia} atua ou porque lhe foi prescrito este medicamento fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar {Nome de fantasia}

Siga cuidadosamente todas as instruções do seu médico. Elas podem diferir da informação geral contida neste folheto.

Não tome {Nome de fantasia}:

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao letrozol ou a qualquer outro componente deste medicamento listado na secção 6 deste folheto,
- Se ainda menstrua, i.e. se ainda não estiver na menopausa,
- Se está grávida,
- Se está a amamentar.

Se qualquer destas condições se aplica a si, **não tome o medicamento e informe o seu médico.**

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar {Nome de fantasia}

- Se sofre de doença renal grave,
- Se sofre de doença hepática grave,
- Se tem uma história de osteoporose ou fratura óssea (ver também “Monitorizar o seu tratamento com {Nome de fantasia}” secção 3).

Se qualquer destas condições se aplica a si, **informe o seu médico.** O seu médico terá isso em conta durante o seu tratamento com {Nome de fantasia}.

Crianças e adolescentes (com menos de 18 anos)

Crianças e adolescentes não devem tomar usar este medicamento.

Pessoas idosas (com 65 anos ou mais)

As pessoas com mais de 65 anos podem usar este medicamento na mesma dose usada para adultos.

Outros medicamentos e {Nome de fantasia}

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos sem receita médica.

Gravidez, amamentação e fertilidade

- Só pode tomar {Nome de fantasia} se entrou na menopausa definitiva. Contudo, o seu médico deve discutir consigo o uso de contraceção eficaz, uma vez que há possibilidade de ficar grávida durante o tratamento com {Nome de fantasia}.
- Não deve tomar {Nome de fantasia} se está grávida ou a amamentar uma vez que isso pode ser prejudicial para o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se se sentir sonolenta, fatigada, com tonturas ou com mal-estar generalizado, não conduza nem utilize máquinas até que se sinta normal de novo.

{Nome de fantasia} contém lactose

{Nome de fantasia} contém lactose (açúcar do leite). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar utilizar {Nome de fantasia}

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido de {Nome de fantasia} uma vez por dia. Tomar {Nome de fantasia} todos os dias à mesma hora, vai ajudá-la a lembrar-se de tomar o seu comprimido.

O comprimido pode ser tomado com ou sem alimentos e deve ser engolido inteiro, com um copo cheio de água ou de um outro líquido.

Durante quanto tempo tomar {Nome de fantasia}

Continue a tomar {Nome de fantasia} diariamente durante o tempo que o seu médico lhe recomendar. Pode necessitar de tomar o medicamento durante meses ou mesmo anos. Se tiver qualquer questão

acerca da duração do tratamento com {Nome de fantasia}, fale com o seu médico.

Monitorização durante o tratamento com {Nome de fantasia}

Este medicamento só deve ser tomado sob rigorosa vigilância médica. O seu médico irá monitorizar regularmente a sua situação clínica para verificar se o tratamento está a ter o efeito desejado.

{Nome de fantasia} pode causar a diminuição da espessura ou desgaste dos seus ossos (osteoporose) devido à redução dos estrogénios no seu organismo. O seu médico pode decidir medir a densidade óssea (uma forma de monitorização da osteoporose) antes, durante e após o tratamento.

Se tomar mais {Nome de fantasia} do que deveria

Se tiver tomado demasiado {Nome de fantasia}, ou outra pessoa ingerir acidentalmente os seus comprimidos, contacte imediatamente o seu médico ou hospital para aconselhamento. Leve consigo a embalagem do medicamento. Poderá ser necessário tratamento médico.

Caso se tenha esquecido de tomar {Nome de fantasia}

- Se estiver na altura de tomar a dose seguinte (ex. dentro de 2 ou 3 horas), não tome a dose em falta e tome a dose seguinte no horário habitual.
- Caso contrário tome a dose logo que se lembre e depois tome o próximo comprimido como faria normalmente.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar {Nome de fantasia}

Não pare de tomar {Nome de fantasia} a não ser que o seu médico lhe diga. Ver também a secção “Durante quanto tempo tomar {Nome de fantasia}”.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A maioria dos efeitos secundários são ligeiros a moderados e geralmente desaparecem em poucos dias ou poucas semanas de tratamento.

Alguns destes efeitos secundários, tais como afrontamentos, perda de cabelo ou hemorragia vaginal podem ser devido à falta de estrogénios no seu organismo.

Não fique alarmada com esta lista de possíveis efeitos secundários. Poderá não sentir nenhum deles.

Alguns efeitos secundários podem ser graves:

Raros ou pouco frequentes (i.e. podem afetar de 1 a 100 em cada 10.000 doentes):

- fraqueza, paralisia ou perda de sensibilidade nos braços, pernas ou em qualquer parte do corpo, perda de coordenação, náuseas, dificuldade em falar ou respirar (sinais de distúrbios cerebrais, por ex: AVC).
- dor no peito, súbita e opressiva (sinal de distúrbio cardíaco).
- dificuldade em respirar, dor no peito, desmaio, batimento cardíaco acelerado, descoloração azulada da pele ou dor súbita no braço ou perna (pé) (sinais de formação eventual de um coágulo sanguíneo).
- inchaço ou vermelhidão ao longo de uma veia, extremamente sensível ao toque e desencadeando eventualmente dor.
- febre alta, arrepios ou úlceras na boca devido a infeção (falta de glóbulos brancos).
- visão turva, grave e persistente.

Se sentir alguns dos sintomas descritos acima, informe imediatamente o seu médico.

Deve informar imediatamente o seu médico se sentir algum destes efeitos secundários durante o tratamento com {Nome de fantasia}:

- Inchaço principalmente da face e garganta (sinal de reação alérgica).
- Pele e olhos amarelados, náuseas, perda de apetite, urina escura (sinais de hepatite).
- Erupção cutânea, pele avermelhada, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (sinais de distúrbios da pele).

Alguns efeitos secundários são muito frequentes. Estes efeitos podem afetar mais de 10 em cada 100 doentes.

- Afrontamentos
- Aumento do colesterol (hipercolesterolemia)
- Fadiga
- Aumento da sudação
- Dor nos ossos e nas articulações (artralgia)

Se alguns destes efeitos secundários o afetar com gravidade, informe o seu médico.

Alguns efeitos secundários são frequentes. Estes efeitos secundários podem afetar entre 1 e 10 em cada 100 doentes.

- Erupção cutânea
- Dor de cabeça
- Tonturas
- Sensação geral de mal-estar
- Perturbações gastrointestinais tais como náuseas, vômitos, indigestão, obstipação e diarreia
- Aumento ou perda de apetite
- Dores musculares
- Diminuição da espessura ou desgaste do osso (osteoporose), podendo, nalguns casos causar fraturas ósseas (ver também “Monitorizar o seu tratamento com {Nome de fantasia}” na secção 3)
- Inchaço dos braços, mãos, pés, tornozelos (edema)
- Depressão
- Aumento de peso
- Queda de cabelo
- Aumento da pressão arterial (hipertensão)
- Dor Abdominal
- Pele seca
- Hemorragia vaginal

Se alguns destes efeitos secundários o afetar com gravidade, informe o seu médico.

Outros efeitos secundários são pouco frequentes. Estes efeitos secundários podem afetar entre 1 e 10 em cada 1.000 doentes.

- Perturbações do sistema nervoso tais como ansiedade, nervosismo, irritabilidade, tonturas, problemas de memória, sonolência, insónia
- Alterações da sensibilidade, especialmente do tato
- Alterações visuais, tais como visão turva e irritação ocular
- Palpitações, batimento cardíaco acelerado
- Alterações da pele tais como prurido (urticária)
- Alterações vaginais tais como hemorragia, ou secura
- Rigidez articular (artrite)
- Dor mamária
- Febre
- Sede, alteração do paladar, boca seca
- Secura das membranas mucosas
- Diminuição de peso
- Infecção do trato urinário, aumento da frequência urinária
- Tosse
- Aumento do nível de enzimas

Se algum destes efeitos secundários o afetar com gravidade, informe o seu médico.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

5. Como conservar {Nome de fantasia}

[A ser completado nacionalmente]

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de {Nome de fantasia}

- A substância ativa é letrozol. Cada comprimido revestido contém 2,5 mg letrozol.
- Os outros componentes são [A ser completado nacionalmente]

Qual o aspeto de {Nome de fantasia} e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.

[A ser completado nacionalmente]