

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Letrozol Farmoz 2,5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa: letrozol

Cada comprimido revestido por película contém 2,5 mg de letrozol.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 77,5 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos redondos com núcleo branco e revestimento cor amarela escura.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Terapêutica adjuvante prolongada em mulheres pós-menopáusicas com cancro da mama invasivo 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-menopáusica 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 Letrozol Farmoz é de 2,5 mg uma vez por dia. Não é necessário ajuste de dose em doentes idosas.

Em doentes com cancro de mama avançado ou metastático, o tratamento com Letrozol Farmoz deve continuar até a progressão do tumor ser evidente.

Na terapêutica adjuvante e adjuvante prolongada, o tratamento com Letrozol Farmoz 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 Letrozol Farmoz 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 Letrozol Farmoz 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 Letrozol Farmoz em crianças e adolescentes. A segurança e eficácia de Letrozol Farmoz 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 Letrozol Farmoz 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 Letrozol Farmoz em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada (Child-Pugh A ou B). Os dados disponíveis em doentes com afeção hepática grave são insuficientes. As doentes com afeção hepática grave (Child-Pugh C) requerem vigilância cuidadosa (ver secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração

Letrozol Farmoz deve ser tomado por via oral e pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um 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 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 Letrozol Farmoz. Apenas as mulheres em estado endócrino pós-menopáusico devem receber Letrozol Farmoz.

Compromisso renal

Letrozol Farmoz não foi estudado num número suficiente de doentes com depuração da creatinina inferior a 10 ml/min. O potencial risco/benefício para estas doentes deve ser cuidadosamente considerado antes da administração de Letrozol Farmoz.

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. Estas doentes devem ser mantidas sob vigilância cuidadosa (ver secção 5.2).

Efeitos no osso

Letrozol Farmoz 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).

Tendinite e rutura de tendão

Podem ocorrer casos de tendinite e rutura de tendão (rara). Deve ser efetuada uma monitorização atenta dos doentes e devem ser tomadas medidas apropriadas (por ex. imobilização) relativamente ao tendão afetado (ver secção 4.8).

Outras advertências

A administração concomitante de Letrozol Farmoz 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).

Excipientes

Letrozol Farmoz contém lactose, pelo que doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção da glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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 letrozol 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
Letrozol Farmoz 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 letrozol, 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), letrozol pode provocar malformações congénitas quando administrado durante a gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Letrozol Farmoz 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.

Letrozol Farmoz 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 Letrozol Farmoz sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Dado que se observou fadiga e tonturas com a utilização de letrozol 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 letrozol baseiam-se sobretudo em dados recolhidos dos ensaios clínicos.

Até cerca de um terço das doentes tratadas com letrozol 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 ocorreu 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 Letrozol Farmoz 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 letrozol 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 letrozol.

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 | |
| Frequentes: | Palpitações ¹ |
| Pouco frequentes: | Taquicardia, acontecimentos isquémicos 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, hiperbilirrubinemia, icterícia |
| 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, artrite |
| Pouco frequentes: | Tendinite |
| Raras: | Ruptura de tendão |
| Doenças renais e urinárias | |
| Pouco frequentes: | Aumento da frequência urinária |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama | |
| Frequentes: | Hemorragia vaginal |
| Pouco frequentes: | Leucorreia, secura da mucosa vaginal, dor mamária |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | |
| Muito frequentes: | Fadiga (incluindo astenia, mal-estar geral) |
| Frequentes: | Edema periférico, dor no peito |
| Pouco frequentes: | Edema generalizado, secura 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 com letrozol versus tamoxifeno em monoterapia e na terapêutica sequencial letrozol-tamoxifeno:

Tabela 2 Letrozol monoterapia adjuvante versus monoterapia tamoxifeno – acontecimentos adversos com diferenças significativas

| | Letrozol, 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 letrozol monoterapia - acontecimentos adversos com diferenças significativas

| | Letrozol monoterapia | Letrozol->tamoxifeno | Tamoxifeno->letrozol |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| 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 letrozol monoterapia

** Significativamente mais do que com letrozol 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 letrozol 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 letrozol (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 tratadas com letrozol tiveram fraturas ósseas ou osteoporose (fraturas ósseas, 10,4% e osteoporose, 12,2%) do que as doentes no grupo de placebo (5,8% e 6,4%, respetivamente). A mediana de duração do tratamento foi 5 anos com letrozol, comparativamente com 3 anos com placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Foram comunicados casos isolados de sobredosagem com letrozol.

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: 16.2.2.3 - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Hormonas e anti-hormonas. Anti-hormonas. Inibidores 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 encontra.

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. letrozol durante 5 anos; C. tamoxifeno durante 2 anos seguido por letrozol durante 3 anos; D. Letrozol 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 sistêmica (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 letrozol 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 | | |
|---|--|----------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| | Letrozol N=4003 | Tamoxifeno N=4007 | HR1 (IC 95%) P | Letrozol N=4003 | Tamoxifeno N=4007 | HR1 (IC 95%) P |
| Acontecimentos - sobrevivência livre de doença (primário) (definição do protocolo2) | 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 = Taxa de risco (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 letrozol 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: Sobrevivência livre de doença e Sobrevivência Global com uma mediana de seguimento de 73 meses (população ITT)

| | Letrozol N=2463 | Tamoxifeno N=2459 | Taxa de risco 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 |
| Sobrevivência Global (secundário) - mortes | OS303 | 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 | Taxa de risco ² | (Intervalo de confiança 97.5%) | Modelo de cox valor p |
|-----------------------|-----|---------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| [Letrozol→]Tamoxifeno | 146 | 160 | 0,92 | (0,72; 1,17) | 0,42 |
| Letrozol | 146 | 178 | | | |
| | 3 | | | | |

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 |
| Taxa de risco ¹ (IC 99%) | 0,96 (0,76; 1,21) | |
| | Letrozol → Tamoxifeno | Tamoxifeno ² |
| Número de doentes | 1540 | 1548 |
| Número de doentes com acontecimentos durante DFS (definição por protocolo) | 236 | 269 |
| Taxa de risco ¹ (IC 99%) | 0,87 (0,69; 1,09) | |
| 1 Ajustado de acordo com o uso de quimioterapia (sim/não) | | |
| 2 624 (40%) das 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, tratadas 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 letrozol 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 letrozol 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: (letrozol 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 letrozol até ao máximo de 5 anos. Mais de 60% das doentes elegíveis (livres de doença na altura da desocultação) optou por mudar para letrozol. A análise final incluiu 1.551 mulheres que alteraram de placebo para letrozol 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 letrozol 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 letrozol.

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

| | Mediana de seguimento 28 meses | | | Mediana de seguimento 62 meses ¹ | | |
|---|--------------------------------|-------------------|--|---|-------------------|--|
| | 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% | |
| Metástases à distância | | | | | | |
| Acontecimentos | 57 | 93 | 0,61 | 142 | 169 | 0,88 |

| | | | | | | |
|----------------------|--------------|--------------|----------------------|----------------|----------------|----------------------|
| | (2,2%) | (3,6%) | (0,44; 0,84) | (5,5%) | (6,5%) | (0,70; 1,10) |
| 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) |
| Mortes4 | -- | -- | -- | 2365 (9,1%) | 1706 (6,6%) | 0,78 (0,64; 0,96) |

HR = Taxa de risco (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 letrozol 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 letrozol 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 letrozol 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 letrozol versus 36% no grupo de tamoxifeno ($P < 0,001$). Este resultado foi consistentemente confirmado por ecografia (letrozol 35% vs. tamoxifeno 25%, $P = 0,04$) e mamografia (letrozol 34% vs. tamoxifeno 16%, $P < 0,001$). No total, 45% dos doentes no grupo de letrozol 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% das doentes tratadas com letrozol 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 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 | Letrozol 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) |
| | Taxa de risco (HR) | 0,72 | |
| | (IC 95% para HR) | (0,62; 0,83) | |
| Taxa de resposta objetiva (ORR) | P | <0,0001 | |
| | CR+PR | 145 (32%) | 95 (21%) |
| | (IC 95% para taxa) | (28, 36%) | (17, 25%) |
| | Odds ratio | 1,78 | |
| | (IC 95% para odds ratio) | (1,32; 2,40) | |
| | P | 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 letrozol e 6,4 meses com tamoxifeno em doentes apenas com doença nos tecidos moles e mediana de 8,3 meses com letrozol e 4,6 meses com tamoxifeno em doentes com metástases viscerais.

O desenho do estudo permitiu às 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 (letrozol para tamoxifeno) e 13 meses (tamoxifeno para letrozol).

O tratamento com letrozol 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 letrozol 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 letrozol 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 C14, 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 inativo 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 direta 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 C14 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 radioatividade 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, letrozol 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 ação 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 ação 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

Núcleo do comprimido:

Lactose monohidratada
Celulose microcristalina
Amido de milho
Sílica coloidal anidra
Carboximetilamido sódico
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Álcool polivinílico
Talco
Dióxido de titânio (E 171)
Macrogol/PEG 3350
Laca de alumínio de amarelo de quinoleína
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
(OPADRY II 85F32444 Yellow)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos por película são acondicionados em blister de ALU + PVDC com alvéolos transparentes de PVC + PE +PVDC.

Estão disponíveis embalagens de 10, 30 e 60 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FARMOZ – Sociedade Técnico - Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, n.º 2, Abrunheira
2710-089 Sintra

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

N.º de registo: 5093356 – 10 comprimidos revestidos por película, 2,5 mg, blister de ALU + PVDC com alvéolos transparentes de PVC + PE +PVDC

N.º de registo: 5093364 – 30 comprimidos revestidos por película, 2,5 mg, blister de ALU + PVDC com alvéolos transparentes de PVC + PE +PVDC

N.º de registo: 5093372 – 60 comprimidos revestidos por película, 2,5 mg, blister de ALU + PVDC com alvéolos transparentes de PVC + PE +PVDC

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

Data da primeira autorização: 04 março 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO