

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lortanda 2,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg letrozolu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 61,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Žltá okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 6 mm, na obidvoch stranách hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Adjuvantná liečba postmenopauzálnych žien s invazívnym karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov vo včasnom štádiu.
- Dlhodobá adjuvantná liečba invazívneho karcinómu prsníka závislého od hormónov u postmenopauzálnych žien, ktoré predtým 5 rokov dostávali štandardnú adjuvantnú liečbu tamoxifénom.
- Liečba prvej línie u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka závislým od hormónov.
- Pokročilý karcinóm prsníka po recidíve alebo progresii choroby u žien v prirodzenom alebo umelo navodenom postmenopauzálnom endokrinnom stave, ktoré boli predtým liečené antiestrogénmi.
- Neoadjuvantná liečba postmenopauzálnych žien s karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov a negativitou HER-2, u ktorých nie je vhodná chemoterapia a nie je indikovaný okamžitý chirurgický zákrok.

Účinnosť sa nepreukázala u pacientok s karcinómom prsníka s negativitou hormonálnych receptorov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelé a staršie pacientky

Odporúčaná dávka Lortandy je 2,5 mg raz denne. Nevyžaduje sa úprava dávky u starších pacientok.

U pacientok s pokročilým alebo metastazujúcim karcinómom prsníka sa má v liečbe Lortandou pokračovať až do zjavnej progresie nádoru.

Pri adjuvantnom a dlhodobom adjuvantnom používaní sa má v liečbe Lortandou pokračovať buď 5 rokov, alebo do recidívy nádoru, podľa toho, čo nastane skôr.

Pri adjuvantnom používaní možno tiež zvážiť sekvenčný plán liečby (letrozol 2 roky, potom tamoxifén 3 roky) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pri neoadjuvantnom používaní možno v liečbe Lortandou pokračovať 4 až 8 mesiacov, aby sa dosiahlo optimálne zmenšenie nádoru. Ak odpoveď na liečbu nie je dostatočná, liečba Lortandou sa má ukončiť a má sa stanoviť termín operácie a/alebo prediskutovať s pacientkou ďalšie možnosti liečby.

Pediatrická populácia

Použitie Lortandy u detí a dospievajúcich sa neodporúča. Bezpečnosť a účinnosť Lortandy u detí a dospievajúcich vo veku do 17 rokov neboli stanovené. Dostupné sú obmedzené údaje, ktoré neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Porucha funkcie obličiek

Nevyžaduje sa úprava dávkovania Lortandy u pacientok s insuficienciou obličiek s klírensom kreatinínu ≥ 10 ml/min. Nie sú dostupné postačujúce údaje v prípadoch insuficiencie obličiek s klírensom kreatinínu nižším ako 10 ml/min (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Nevyžaduje sa úprava dávkovania Lortandy u pacientok s ľahkou až stredne závažnou insuficienciou pečene (trieda A alebo B podľa Childa-Pugha). Nie sú dostupné postačujúce údaje v prípadoch závažnej poruchy funkcie pečene. U pacientok so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) je potrebný dôsledný dohľad (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Lortanda sa má užívať perorálne a možno ju užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pacientka má užiť vynechanú dávku, hneď ako si na ňu spomenie. Ak sa však už blíži čas na ďalšiu dávku (v priebehu 2 až 3 hodín), vynechanú dávku je potrebné preskočiť a pacientka má pokračovať v pravidelnej dávkovacej schéme. Dávka sa nemá zdvojnásobiť, pretože pri dennom dávkovaní nad odporúčanú dávku 2,5 mg sa pozorovala systémová expozícia vyššia ako úmerná dávke (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Predmenopauzálny endokrinný stav
- Gravidita (pozri časť 4.6)
- Dojčenie (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Menopauzálny stav

U pacientok s nejasným menopauzálnym stavom sa majú pred začatím liečby Lortandou stanoviť

koncentrácie luteinizačného hormónu (LH), folikuly stimulujúceho hormónu (FSH) a/alebo estradiolu. Lortandu majú dostať len ženy s postmenopauzálnym endokrinným stavom.

Porucha funkcie obličiek

Letrozol sa neskúšal u dostatočného počtu pacientok s klérensom kreatinínu nižším ako 10 ml/min. Možné riziko/prínos pre takéto pacientky sa má starostlivo zvážiť pred podaním Lortandy.

Porucha funkcie pečene

U pacientok so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa systémová expozícia a konečný polčas približne zdvojnásobili v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Takéto pacientky majú byť preto pod dôsledným dohľadom (pozri časť 5.2).

Účinky na kosti

Letrozol je látka so silným účinkom znižujúcim koncentrácie estrogénov. Ženám, ktoré majú v anamnéze osteoporózu a/alebo zlomeniny kostí, alebo u ktorých je zvýšené riziko osteoporózy, sa má pred začatím adjuvantnej a dlhodobej adjuvantnej liečby formálne stanoviť minerálna denzita kostí, ktorú je potrebné sledovať počas liečby letrozolom a po nej. Liečba alebo prevencia osteoporózy sa má začať podľa potreby a starostlivo sledovať. Pri adjuvantnom používaní možno tiež zvážiť sekvenčný plán liečby (letrozol 2 roky, potom tamoxifén 3 roky) v závislosti od profilu bezpečnosti u pacientky (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.1).

Tendinitída a pretrhnutie šľachy

Môže sa vyskytnúť tendinitída a (v zriedkavých prípadoch) pretrhnutie šľachy. Pacientky je potrebné pozorne sledovať a v prípade postihnutia šľachy je potrebné prijať primerané opatrenia (napr. šľachu imobilizovať) (pozrite časť 4.8).

Ďalšie upozornenia

Súbežnému použitiu letrozolu s tamoxifénom, inými antiestrogénymi látkami alebo liečbe zahŕňajúcej estrogény je potrebné sa vyhnúť, pretože tieto látky môžu znížiť farmakologický účinok letrozolu (pozri časť 4.5).

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus letrozolu je čiastočne sprostredkovaný CYP2A6 a CYP3A4. Cimetidín, slabý nešpecifický inhibítor enzýmov CYP450, neovplyvnil koncentrácie letrozolu v plazme. Účinok silných inhibítorov CYP450 nie je známy.

Doteraz nie sú klinické skúsenosti s použitím letrozolu v kombinácii s estrogénmi alebo inými antineoplastickými látkami, okrem tamoxifénu. Tamoxifén, iné antiestrogénne látky alebo liečba zahŕňajúca estrogény môžu znížiť farmakologický účinok letrozolu. Okrem toho sa preukázalo, že súbežné podávanie tamoxifénu s letrozolom podstatne znižuje koncentrácie letrozolu v plazme. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému použitiu letrozolu s tamoxifénom, inými antiestrogénymi látkami alebo estrogénmi.

Letrozol inhibuje *in vitro* izoenzýmy 2A6 a mierne 2C19 cytochrómu P450, čoho klinický význam ale nie je známy. Pri podávaní letrozolu súbežne s liekmi, ktorých eliminácia závisí hlavne od týchto izoenzýmov a ktoré majú úzky terapeutický index (napr. fenytoín, klopidoogrel), je preto potrebná opatrnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy s perimenopauzálnym stavom alebo schopnosťou otehotnieť

Letrozol sa má používať len u žien s jasne preukázaným postmenopauzálnym stavom (pozri časť 4.4). Keďže sú hlásenia o ženách, ktorým sa obnovila funkcia vaječníkov počas liečby letrozolom napriek jasnému postmenopauzálnemu stavu na začiatku liečby, lekár má s pacientkou prediskutovať vhodnú antikoncepciu, keď je to potrebné.

Gravidita

Na základe skúseností u ľudí, pri ktorých sa vyskytli ojedinelé prípady vrodených chýb (fúzia labií, nejednoznačné genitálie), letrozol môže vyvolať vrodené malformácie, keď je podávaný počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Letrozol je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časti 4.3 a 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa letrozol a jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Letrozol je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Farmakologickým účinkom letrozolu je zníženie tvorby estrogénov inhibíciou aromatázy. U predmenopauzálnych žien vyvoláva inhibícia syntézy estrogénov reaktívne zvýšenie koncentrácií gonadotropínov (LH, FSH). Zvýšené koncentrácie FSH potom stimulujú rast folikulov a môžu vyvolať ovuláciu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Letrozol má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pretože sa pri používaní letrozolu pozorovala únava a závraty a menej často sa zaznamenala somnolencia, pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov sa odporúča opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Frekvencie nežiaducich reakcií na letrozol sa zakladajú hlavne na údajoch získaných v klinických skúšaníach.

Nežiaduce reakcie sa vyskytli približne u jednej tretiny pacientok liečených letrozolom pri metastazujúcom ochorení a u približne 80 % pacientok pri adjuvantnej liečbe, ako aj pri dlhodobej adjuvantnej liečbe. Väčšina týchto nežiaducich reakcií sa vyskytla počas niekoľkých prvých týždňov liečby.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických skúšaníach boli návaly tepla, hypercholesterolémia, artralgia, únava, zvýšené potenie a nauzea.

Ďalšie dôležité nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť pri letrozole, sú: udalosti súvisiace s kostrou, napr. osteoporóza a/alebo zlomeniny kostí a kardiovaskulárne udalosti (vrátane cerebrovaskulárnych a tromboembolických príhod). Kategórie frekvencií týchto nežiaducich reakcií sú uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Frekvencie nežiaducich reakcií na letrozol sa zakladajú hlavne na údajoch získaných v klinických skúšaníach.

Nasledujúce nežiaduce reakcie na liek uvedené v Tabuľke 1 sa zaznamenali v klinických skúšaníach a pri postmarketingových skúsenostiach s letrozolom:

Tabuľka 1

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté $\geq 10\%$, časté $\geq 1\%$ až $< 10\%$, menej časté $\geq 0,1\%$ až $< 1\%$, zriedkavé $\geq 0,01\%$ až $< 0,1\%$, veľmi zriedkavé $< 0,01\%$, neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy	
Menej časté:	Infekcia močových ciest
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Menej časté:	Nádorová bolesť ¹
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Menej časté:	Leukopénia
Poruchy imunitného systému	
Neznáme:	Anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté:	Hypercholesterolémia
Časté:	Anorexia, zvýšenie chuti do jedenia
Psychické poruchy	
Časté:	Depresia
Menej časté:	Úzkosť (vrátane nervozity), podráždenosť
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy, závraty
Menej časté:	Somnolencia, nespavosť, zhoršenie pamäti, dyzestézia (vrátane parestézie, hypestézie), poruchy chuti, cerebrovaskulárna príhoda, syndróm karpálneho tunela
Poruchy oka	
Menej časté	Katarakta, podráždenie očí, neostré videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Palpitácie ¹
Menej časté:	Tachykardia, ischemické srdcové príhody (vrátane novej alebo zhoršujúcej sa angina pectoris, angina pectoris vyžadujúca chirurgický zákrok, infarkt myokardu a ischemia myokardu)

Poruchy ciev	
Veľmi časté:	Návaly tepla
Časté:	Hypertenzia
Menej časté:	Tromboflebitída (vrátane tromboflebitídy povrchových a hlbokých žíl)
Zriedkavé:	Plúcna embólia, arteriálna trombóza, cerebrovaskulárny infarkt
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté:	Dyspnoe, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté:	Nauzea, dyspepsia ¹ , zápcha, bolesť brucha, hnačka, vracanie
Menej časté:	Suchosť v ústach, stomatitída ¹
Poruchy pečene a žľových ciest	
Menej časté:	Hyperbilirubinémia, žltáčka, zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov
Neznáme:	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Zvýšené potenie
Časté:	Alopécia, exantém (vrátane erytematózneho, makulopapulárneho, psoriatického a vezikulárneho exantému), suchosť kože
Menej časté:	Pruritus, urtikária
Neznáme:	Angioedém, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté:	Artralgia
Časté:	Myalgia, bolesť kostí ¹ , osteoporóza, zlomeniny kostí, artritída
Menej časté:	Tendinitída
Zriedkavé:	Pretrhnutie šľachy
Neznáme:	Skákavý prst
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté:	Častejšie močenie
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	Vaginálne krvácanie
Menej časté:	Vaginálny výtok, suchosť pošvy, bolesť prsníkov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Únava (vrátane slabosti, celkovej nevoľnosti)
Časté:	Periférny edém, bolesť na hrudníku
Menej časté:	Generalizovaný edém, suchosť slizníc, smäd, pyrexia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté:	Zvýšenie telesnej hmotnosti
Menej časté:	Zníženie telesnej hmotnosti

¹ Nežiaduce reakcie na liek hlásené len pri metastazujúcom ochorení

Niektoré nežiaduce reakcie boli hlásené s výrazne odlišnými frekvenciami pri adjuvantnej liečbe. Nasledujúce tabuľky poskytujú údaje o významných rozdieloch pri letrozole oproti monoterapii tamoxifénom a pri sekvenčnej liečbe letrozolom-tamoxifénom:

Tabuľka 2 Adjuvantná monoterapia letrozolom oproti monoterapii tamoxifénom – nežiaduce udalosti s významnými rozdielmi

	Incidencia pri letrozole		Incidencia pri tamoxiféne	
	N = 2 448		N = 2 447	
	Počas liečby (medián 5 rokov)	Kedykoľvek po randomizácii (medián 8 rokov)	Počas liečby (medián 5 rokov)	Kedykoľvek po randomizácii (medián 8 rokov)
Zlomenina kosti	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
Osteoporóza	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
Tromboembolické príhody	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Infarkt myokardu	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Hyperplázia endometria /karcinóm endometria	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %
Poznámka: „Počas liečby“ zahŕňa 30 dní po poslednej dávke. „Kedykoľvek“ zahŕňa obdobie ďalšieho sledovania po ukončení alebo vysadení študijnej liečby. Rozdiely sú založené na pomere rizika a 95 % intervale spoľahlivosti.				

Tabuľka 3 Sekvenčná liečba oproti monoterapii letrozolom – nežiaduce udalosti s významnými rozdielmi

	Monoterapia letrozolom	Letrozol->tamoxifén	Tamoxifén->Letrozol
	N = 1 535	N = 1 527	N = 1 541
	5 rokov	2 roky -> 3 roky	2 roky -> 3 roky
Zlomeniny kostí	10,0 %	7,7 %*	9,7 %
Proliferatívne poruchy endometria	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Hypercholesterolémia	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Návaly tepla	37,6 %	41,7 %**	43,9 %**
Vaginálne krvácanie	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
* Významne menej ako pri monoterapii letrozolom ** Významne viac ako pri monoterapii letrozolom Poznámka: Obdobie hlásení je počas liečby alebo počas 30 dní po ukončení liečby			

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace so srdcom

Pri adjuvantnom použití sa popri údajoch uvedených v Tabuľke 2 zaznamenali nasledujúce nežiaduce udalosti pri letrozole a pri tamoxiféne (medián trvania liečby 60 mesiacov a 30 dní): angina pectoris vyžadujúca chirurgický zákrok (1,0 % oproti 1,0 %); zlyhávanie srdca (1,1 % oproti 0,6 %); hypertenzia

(5,6 % oproti 5,7 %); cerebrovaskulárna príhoda/tranzitórny ischemický atak (2,1 % oproti 1,9 %).

Pri dlhodobom adjuvantnom použití sa zaznamenali pri letrozole (medián trvania liečby 5 rokov) a pri placebe (medián trvania liečby 3 roky): angina pectoris vyžadujúca chirurgický zákrok (0,8 % oproti 0,6 %); nová alebo zhoršujúca sa angina pectoris (1,4 % oproti 1,0 %); infarkt myokardu (1,0 % oproti 0,7 %); tromboembolická príhoda* (0,9 % oproti 0,3 %); cievna mozgová príhoda/tranzitórny ischemický atak* (1,5 % oproti 0,8 %).

Pri udalostiach označených * boli významné štatistické rozdiely medzi týmito dvomi skupinami liečby.

Nežiaduce reakcie súvisiace so skeletom

Údaje o bezpečnosti súvisiace so skeletom pri adjuvantnom použití, pozri Tabuľku 2.

Pri dlhodobom adjuvantnom použití sa u významne viac pacientok liečených letrozolom vyskytli zlomeniny kostí alebo osteoporóza (zlomeniny kostí 10,4 % a osteoporóza 12,2 %) ako u pacientok v skupine placeba (5,8 % a 6,4 %). Medián dĺžky liečby bol 5 rokov pri letrozole v porovnaní s 3 rokmi pri placebe.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Zaznamenali sa ojedinelé prípady predávkovania letrozolom.

Nie je známa špecifická liečba predávkovania; liečba má byť symptomatická a podporná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinná liečba; Antagonisty hormónov a príbuzné liečivá, ATC kód: L02BG04.

Farmakodynamické účinky

Odstránenie stimulácie rastu sprostredkovaného estrogénmi je predpokladom pre reakciu nádoru na liečbu v prípadoch, keď rast nádorového tkaniva závisí od prítomnosti estrogénov a použije sa hormonálna liečba. U postmenopauzálnych žien estrogény vznikajú hlavne pôsobením enzýmu aromatázy, ktorá premieňa nadobličkové androgény - predovšetkým androstendión a testosterón - na estrón a estradiol. Potlačenie biosyntézy estrogénov v periférnych tkanivách a v samotnom nádorovom tkanive sa preto dá dosiahnuť špecifickou inhibíciou enzýmu aromatázy.

Letrozol je nesteroidový inhibítor aromatázy. Inhibuje enzým aromatázu kompetitívnou väzbou na hemocytochróm P450 aromatázy, čo má za následok zníženie biosyntézy estrogénov vo všetkých tkanivách, v ktorých je prítomná.

U zdravých postmenopauzálnych žien znížia jednorazové dávky 0,1 mg, 0,5 mg a 2,5 mg letrozolu sérový estrón a estradiol o 75 %, 78 % a 78 % oproti východiskovým hodnotám. Maximálne zníženie sa dosiahne za 48 - 78 hodín.

U postmenopauzálnych pacientok s pokročilým karcinómom prsníka znížia denné dávky 0,1 až 5 mg plazmatickú koncentráciu estradiolu, estrónu a estrónsulfátu o 75-95 % oproti východiskovým hodnotám u všetkých liečených pacientok. Pri dávkach 0,5 mg a vyšších boli pri stanovení mnohé hodnoty estrónu a estrónsulfátu pod hranicou dôkazu, čo naznačuje, že týmito dávkami sa dosiahne väčší útlm estrogénov. Útlm estrogénov pretrvával počas celej liečby u všetkých týchto pacientok.

Letrozol je vysoko špecifický v inhibovaní aktivity aromatázy. Zníženie tvorby steroidov v nadobličkách sa nepozorovalo. Nezistili sa žiadne klinicky významné zmeny plazmatických koncentrácií kortizolu, aldosterónu, 11-deoxykortizolu, 17-hydroxyprogesterónu a ACTH, alebo aktivity renínu v plazme u postmenopauzálnych pacientok liečených dennými dávkami 0,1 mg až 5 mg letrozolu. ACTH-stimulačný test vykonaný po 6 a 12 týždňoch liečby dennými dávkami 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg a 5 mg nenaznačil žiadny útlm tvorby aldosterónu alebo kortizolu. Suplementácia glukokortikoidov a mineralokortikoidov preto nie je potrebná.

Nezaznamenali sa žiadne zmeny plazmatických koncentrácií androgénov (androstendiónu a testosterónu) u zdravých postmenopauzálnych žien po jednorazových dávkach 0,1 mg, 0,5 mg a 2,5 mg letrozolu, alebo plazmatických koncentrácií androstendiónu u postmenopauzálnych pacientok liečených dennými dávkami 0,1 mg až 5 mg, čo naznačuje, že blokáda biosyntézy estrogénov nevedie ku hromadeniu androgénnych prekursorov. U pacientok nie sú letrozolom ovplyvnené plazmatické hladiny LH a FSH, ani činnosť štítnej žľazy, ako sa zistilo testom vychytávania TSH, T4 a T3.

Adjuvantná liečba

Klinické skúšanie BIG 1-98

BIG 1-98 bolo multicentrické dvojito zaslepené klinické skúšanie, v ktorom viac ako 8 000 postmenopauzálnych žien s karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov vo včasnom štádiu bolo randomizovaných na jeden z nasledujúcich druhov liečby: A: tamoxifén 5 rokov; B: letrozol 5 rokov; C: tamoxifén 2 roky, potom letrozol 3 roky; D: letrozol 2 roky, potom tamoxifén 3 roky.

Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez ochorenia (DFS); sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli čas do vzdialenej metastázy (TDM), prežívanie bez vzdialeného ochorenia (DDFS), celkové prežívanie (OS), prežívanie bez systémového ochorenia (SDFS), invazívny kontralaterálny karcinóm prsníka a čas do recidívy karcinómu prsníka.

Výsledky účinnosti pri mediáne ďalšieho sledovania 26 a 60 mesiacov

Údaje v Tabuľke 4 predstavujú výsledky primárnej základnej analýzy (PCA) vychádzajúcej z údajov v skupinách monoterapie (A a B) a v dvoch skupinách so zmenou liečby (C a D) pri mediáne trvania liečby 24 mesiacov a mediáne ďalšieho sledovania 26 mesiacov, ako aj pri mediáne trvania liečby 32 mesiacov a mediáne ďalšieho sledovania 60 mesiacov.

Podiel DFS po 5 rokoch bol 84 % pri letrozole a 81,4 % pri tamoxiféne.

Tabuľka 4 Primárna základná analýza: Prežívanie bez ochorenia a celkové prežívanie pri mediáne ďalšieho sledovania 26 mesiacov a mediáne ďalšieho sledovania 60 mesiacov (populácia ITT)

Primárna základná analýza

	Medián ďalšieho sledovania 26 mesiacov			Medián ďalšieho sledovania 60 mesiacov		
	letrozole N = 4 003	tamoxifén N = 4 007	HR ¹ (95 % IS) p	letrozole N = 4 003	tamoxifén N = 4 007	HR ¹ (95 % IS) p
Prežívanie bez ochorenia (primárne) - udalosti (definícia podľa protokolu ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Celkové prežívanie (sekundárne) Počet úmrtí	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

HR = pomer rizika; IS = interval spoľahlivosti

¹ Log rank test, stratifikovaný podľa zvolenej randomizácie a použitia chemoterapie (áno/nie)

² Udalosti súvisiace s DFS: lokoregionálna recidíva, vzdialená metastáza, invazívny kontralaterálny karcinóm prsníka, druhá primárna malignita (nie prsníka), smrť z akejkoľvek príčiny bez predchádzajúcej udalosti súvisiacej s malignitou.

Výsledky pri mediáne ďalšieho sledovania 96 mesiacov (len skupiny monoterapie)

Dlhodobá aktualizácia účinnosti monoterapie letrozolom v porovnaní s monoterapiou tamoxifénom v analýze skupín monoterapie (MAA) (medián trvania adjuvantnej liečby: 5 rokov) je uvedená v Tabuľke 5.

Tabuľka 5 Analýza skupín monoterapie: Prežívanie bez ochorenia a celkové prežívanie pri mediáne ďalšieho sledovania 96 mesiacov (populácia ITT)

	Letrozol N = 2 463	Tamoxifén N = 2 459	Pomer rizika ¹ (95 % IS)	Hodnota p
Prežívanie bez ochorenia - udalosti (primárne) ²	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
Čas do vzdialenej metastázy (sekundárne)	301	342	0,86 (0,74; 1,01)	0,06
Celkové prežívanie (sekundárne) - úmrtia	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
Cenzorovaná analýza DFS ³	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Cenzorovaná analýza OS ³	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

¹ Log rank test, stratifikovaný podľa zvolenej randomizácie a použitia chemoterapie (áno/nie)

² Udalosti súvisiace s DFS: lokoregionálna recidíva, vzdialená metastáza, invazívny kontralaterálny karcinóm prsníka, druhá primárna malignita (nie prsníka), smrť z akejkoľvek príčiny bez predchádzajúcej udalosti súvisiacej s malignitou.

³ Pozorovania v skupine tamoxifénu cenzorované pri dátume selektívnej zmeny liečby na letrozol

Analýza sekvenčnej liečby (STA)

Analýza sekvenčnej liečby (STA) sa zaoberá druhou primárnou otázkou BIG 1-98, a to či sekvenčné použitie tamoxifénu a letrozolu je lepšie ako monoterapia. Pri zmene liečby neboli významné rozdiely v DFS, OS, SDFS alebo DDFS vzhľadom na monoterapiu (Tabuľka 6).

Tabuľka 6 Analýza prežívania bez ochorenia pri sekvenčnej liečbe letrozolom ako začiatočnou hormonálnou látkou (populácia so zmenou liečby STA)

	N	Počet udalostí ¹	Pomer rizika ²	(97,5 % interval spoľahlivosti)	Coxov model Hodnota p
[Letrozol→]Tamoxifén	1 460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Letrozol	1 464	249			

¹ Definované podľa protokolu, zahŕňajúce druhé primárne malignity iné ako karcinóm prsníka, po zmene liečby / po viac ako dvoch rokoch

² Upravené podľa použitia chemoterapie

Významné rozdiely v DFS, OS, SDFS alebo DDFS neboli pri žiadnej STA pri párových porovnaníach od randomizácie (Tabuľka 7).

Tabuľka 7 Analýzy prežívania bez ochorenia od randomizácie pri sekvenčnej liečbe (STA-R) (populácia ITT STA-R)

	Letrozol → Tamoxifén	Letrozol
Počet pacientok	1 540	1 546
Počet pacientok s udalosťami súvisiacimi s DFS (definícia podľa protokolu)	330	319
Pomer rizika ¹ (99 % IS)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol → Tamoxifén	Tamoxifén ²
Počet pacientok	1 540	1 548
Počet pacientok s udalosťami súvisiacimi s DFS (definícia podľa protokolu)	330	353
Pomer rizika ¹ (99 % IS)	0,92 (0,75; 1,12)	

¹ Upravené podľa použitia chemoterapie (áno/nie)

² 626 (40 %) pacientok selektívne prešlo na letrozol po odslepení skupiny tamoxifénu v r. 2005

Klinické skúšanie D2407

Klinické skúšanie D2407 je otvorené, randomizované, multicentrické post-registračné klinické skúšanie bezpečnosti, určené na porovnanie účinkov adjuvantnej liečby letrozolom a tamoxifénom na minerálnu densitu kostí (BMD) a profily sérových lipidov. Celkovo 262 pacientok dostávalo buď letrozol 5 rokov, alebo tamoxifén 2 roky a potom letrozol 3 roky.

Po 24 mesiacoch bol štatisticky významný rozdiel v primárnom ukazovateli; BMD lumbálnej chrbtice (L2-L4) vykazovala medián poklesu 4,1 % pri letrozole v porovnaní s mediánom zvýšenia 0,3 % pri tamoxiféne.

U žiadnej pacientky s normálnou východiskovou BMD nevznikla osteoporóza počas 2 rokov liečby a len u 1 pacientky s východiskovou osteopéniou (hodnota T -1,9) sa osteoporóza vyvinula v období liečby (stanovená pri centrálnom vyhodnotení).

Výsledky BMD pre celý bedrový kĺb boli podobné ako pri lumbálnej chrbtici, ale menej výrazné.

Medzi druhmi liečby nebol významný rozdiel vo výskyte zlomenín – 15 % v skupine letrozolu a 17 % v skupine tamoxifénu.

Medián koncentrácií celkového cholesterolu v skupine tamoxifénu sa znížil o 16 % po 6 mesiacoch v porovnaní s východiskovou hodnotou a tento pokles pretrval pri následných návštevách do 24 mesiacov.

V skupine letrozolu boli koncentrácie celkového cholesterolu časom pomerne stabilné, pričom v každom časovom bode vykazovali štatisticky významný rozdiel v prospech tamoxifénu.

Dlhodobá adjuvantná liečba (MA-17)

V multicentrickom, dvojito zaslepenom, randomizovanom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (MA-17), bolo viac ako 5 100 postmenopauzálnych žien s receptorovo pozitívnym alebo neznámym statusom primárneho karcinómu prsníka, ktoré ukončili adjuvantnú liečbu tamoxifénom (4,5 až 6 rokov), randomizovaných buď na letrozol, alebo placebo počas 5 rokov.

Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez ochorenia, definované ako interval medzi randomizáciou a najskorším výskytom lokoregionálnej recidívy, vzdialenou metastázou alebo kontralaterálnym karcinómom prsníka.

Prvá plánovaná predbežná analýza pri mediáne ďalšieho sledovania približne 28 mesiacov (25 % pacientok bolo sledovaných najmenej 38 mesiacov) ukázala, že letrozol významne znížil riziko recidívy karcinómu prsníka o 42 % v porovnaní s placebom (HR 0,58; 95 % IS 0,45; 0,76; $p = 0,00003$). Prínos v prospech letrozolu sa pozoroval bez ohľadu na status lymfatických uzlín. V celkovom prežívaní nebol významný rozdiel: (letrozol 51 úmrtí; placebo 62; HR 0,82; 95 % IS 0,56; 1,19).

V dôsledku toho bolo klinické skúšanie po prvej predbežnej analýze odslepené, pokračovalo s otvoreným usporiadaním a pacientky v skupine placebo mohli prejsť na liečbu letrozolom počas 5 rokov. Viac ako 60 % vhodných pacientok (bez ochorenia pri odslepení) sa rozhodlo prejsť na letrozol. Do konečnej analýzy bolo zahrnutých 1 551 žien, ktoré prešli z placebo na letrozol s mediánom 31 mesiacov (rozmedzie 12 až 106 mesiacov) po ukončení adjuvantnej liečby tamoxifénom. Medián trvania podávania letrozolu po zmene liečby bol 40 mesiacov.

Konečná analýza uskutočnená pri mediáne ďalšieho sledovania 62 mesiacov potvrdila významné zníženie rizika recidívy karcinómu prsníka pri letrozole.

Tabuľka 8 Prežívanie bez ochorenia a celkové prežívanie (modifikovaná populácia ITT)

	Medián ďalšieho sledovania 28 mesiacov ¹			Medián ďalšieho sledovania 62 mesiacov		
	Letrozol N = 2 582	Placebo N = 2 586	HR (95 % IS) ² Hodnota p	Letrozol N = 2 582	Placebo N = 2 586	HR (95 % IS) ² Hodnota p
Prežívanie bez ochorenia ³						
Udalosti	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)
Podiel so 4-ročným DFS	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Prežívanie bez ochorenia , vrátane úmrtí z akejkoľvek príčiny ³						
Udalosti	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3 %)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77; 1,03)
Podiel s 5-ročným DFS	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Vzdialené metastázy						
Udalosti	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70; 1,10)
Celkové prežívanie						
Úmrtia	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95; 1,36)
Úmrtia ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1 %)	170 ⁶ (6,6 %)	0,78 (0,64; 0,96)
HR = pomer rizika; IS = interval spoľahlivosti						
¹ Keď sa klinické skúšanie odslepilo v r. 2003, 1 551 pacientok v skupine randomizovanej na placebo (60 % vhodných na zmenu liečby, t.j. ktoré boli bez ochorenia) prešlo na letrozol s mediánom 31 mesiacov po randomizácii. Uvedené analýzy ignorujú selektívny prechod na inú liečbu.						
² Stratifikované podľa statusu receptorov, statusu uzlín a predchádzajúcej adjuvantnej chemoterapie.						
³ Definícia udalostí súvisiacich podľa protokolu s prežívaním bez ochorenia: lokoregionálna recidíva, vzdialená metastáza alebo kontralaterálny karcinóm prsníka.						
⁴ Výskumná analýza cenzorujúca časy ďalšieho sledovania k dátumu zmeny liečby (ak sa uskutočnila) v skupine placeba.						
⁵ Medián ďalšieho sledovania 62 mesiacov.						
⁶ Medián ďalšieho sledovania do zmeny liečby (ak sa uskutočnila) 37 mesiacov.						

V čiastkovom klinickom skúšaní MA-17 zameranom na kosti, v ktorom sa súbežne podávali vápnik a vitamín D, došlo k väčšiemu poklesu BMD oproti východiskovým hodnotám pri letrozole v porovnaní s placebom. Jediný štatisticky významný rozdiel sa vyskytol po 2 rokoch pri BMD celého bedrového kĺbu (medián poklesu pri letrozole 3,8 % oproti mediánu poklesu pri placebe 2,0 %).

V čiastkovom klinickom skúšaní MA-17 zameranom na lipidy neboli významné rozdiely medzi letrozolom a placebom v celkovom cholesterole alebo v akejkoľvek lipidovej frakcii.

V aktualizovanom čiastkovom klinickom skúšaní zameranom na kvalitu života neboli významné rozdiely medzi druhmi liečby v súhrnnom skóre fyzickej zložky alebo súhrnnom skóre mentálnej zložky, alebo v skóre pre akúkoľvek oblasť v hodnotení SF-36. V hodnotení MENQOL malo významne viac žien najväčšie problémy (spravidla v prvom roku liečby) s príznakmi spôsobenými nedostatkom estrogénov –

návaly tepla a suchosť pošvy. Príznak, ktorý spôsoboval problémy najviac pacientkam v oboch skupinách liečby, bola bolesť svalov, so štatisticky významným rozdielom v prospech placebo.

Neoadjuvantná liečba

Dvojito zaslepené klinické skúšanie (P024) sa uskutočnilo u 337 postmenopauzálnych pacientok s karcinómom prsníka, ktorým bola náhodne pridelená buď liečba letrozolom 2,5 mg počas 4 mesiacov, alebo tamoxifénom počas 4 mesiacov. Na začiatku klinického skúšania mali všetky pacientky nádory v štádiu T2-T4c, N0-2, M0, pozitivitu ER a/alebo PgR a žiadna z pacientok by sa nebola kvalifikovala na chirurgický zákrok zachovávajúci prsník. Podľa klinického hodnotenia bolo 55 % objektívnych odpovedí v skupine letrozolu oproti 36 % v skupine tamoxifénu ($p < 0,001$). Tieto nálezy vždy potvrdilo vyšetrenie ultrazvukom (letrozol 35 % oproti tamoxifénu 25 %, $p = 0,04$) a mamografiou (letrozol 34 % oproti tamoxifénu 16 %, $p < 0,001$). Celkovo 45 % pacientok v skupine letrozolu oproti 35 % pacientok v skupine tamoxifénu ($p = 0,02$) podstúpilo liečbu zachovávajúcu prsník. Počas 4-mesačného obdobia liečby pred operáciou malo pri klinickom hodnotení progresiu ochorenia 12 % pacientok liečených letrozolom a 17 % pacientok liečených tamoxifénom.

Liečba prvej línie

Vykonalo sa jedno kontrolované, dvojito zaslepené klinické skúšanie, v ktorom sa porovnával letrozol 2,5 mg s tamoxifénom 20 mg ako liečba prvej línie u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka. U 907 žien bol letrozol účinnejší ako tamoxifén vzhľadom na čas do progresie (primárny ukazovateľ) a celkovú objektívnu odpoveď, čas do zlyhania liečby a klinický prínos.

Výsledky sú zhrnuté v Tabuľke 6.

Tabuľka 9 Výsledky pri mediáne ďalšieho sledovania 32 mesiacov

Premenná	Štatistika	Letrozol N = 453	Tamoxifén N = 454
Čas do progresie	Medián	9,4 mesiacov	6,0 mesiacov
	(95 % IS pre medián)	(8,9; 11,6 mesiacov)	(5,4; 6,3 mesiacov)
	Pomer rizika (HR)	0,72	
	(95 % IS pre HR)	(0,62; 0,83)	
		$p < 0,0001$	
Podiel objektívnych odpovedí (ORR)	CR+PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95 % IS pre podiel)	(28; 36 %)	(17; 25 %)
	Pomer pravdepodobnosti	1,78	
	(95 % IS pre pomer pravdepodobnosti)	(1,32; 2,40)	
		$p = 0,0002$	

Čas do progresie bol významne dlhší a podiel odpovedí bol významne vyšší pri letrozole bez ohľadu na to, či sa podala alebo nepodala adjuvantná antiestrogénová liečba. Čas do progresie bol významne dlhší pri letrozole bez ohľadu na dominantné miesto choroby. Medián času do progresie bol 12,1 mesiacov pri letrozole a 6,4 mesiacov pri tamoxiféne u pacientok s ochorením len mäkkých tkanív a medián 8,3 mesiacov pri letrozole a 4,6 mesiacov pri tamoxiféne u pacientok s metastázami vo vnútorných orgánoch.

Usporiadanie klinického skúšania umožňovalo pacientkam prejsť pri progresii ochorenia na druhú liečbu

alebo ukončiť účasť v klinickom skúšaní. Približne 50 % pacientok prešlo do skupiny druhej liečby a zmena liečby bola prakticky ukončená do 36 mesiacov. Medián času do zmeny liečby bol 17 mesiacov (letrozol na tamoxifén) a 13 mesiacov (tamoxifén na letrozol).

Podanie letrozolu ako liečby prvej línie pokročilého karcinómu prsníka malo za následok celkové prežívanie s mediánom 34 mesiacov v porovnaní s 30 mesiacmi pri tamoxiféne (logrank test $p=0,53$, nie významné). Nedostatočný prínos letrozolu vzhľadom na celkové prežívanie by bolo možné vysvetliť zmenou liečby zahrnutou v usporiadaní klinického skúšania.

Liečba druhej línie

Vykonal sa dve dobre kontrolované klinické skúšania, v ktorých sa porovnával letrozol v dvoch dávkach (0,5 mg a 2,5 mg) s megestrolacetátom a aminoglutetimidom u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka, ktoré boli predtým liečené antiestrogénmi.

Čas do progresie sa významne nelíšil medzi letrozolom 2,5 mg a megestrolacetátom ($p = 0,07$). Pozorovali sa štatisticky významné rozdiely v prospech letrozolu 2,5 mg v porovnaní s megestrolacetátom v celkovej objektívnej odpovedi nádoru (24 % oproti 16 %, $p = 0,04$) a v čase do zlyhania liečby ($p = 0,04$). Celkové prežívanie v oboch skupinách sa významne nelíšilo ($p = 0,2$).

V druhom klinickom skúšaní sa podiel odpovedí významne nelíšil medzi letrozolom 2,5 mg a aminoglutetimidom ($p = 0,06$). Letrozol 2,5 mg bol štatisticky lepší ako aminoglutetimid vzhľadom na čas do progresie ($p = 0,008$), čas do zlyhania liečby ($p = 0,003$) a celkové prežívanie ($p = 0,002$).

Karcinóm prsníka u mužov

Použitie letrozolu u mužov s karcinómom prsníka sa neskúmalo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Letrozol sa rýchlo a úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu (priemerná absolútna biologická dostupnosť: 99,9 %). Jedlo mierne znižuje rýchlosť absorpcie (medián t_{max} 1 hodina nalačno oproti 2 hodinám po jedle; a priemerná C_{max} $129 \pm 20,3$ nmol/l nalačno oproti $98,7 \pm 18,6$ nmol/l po jedle), ale miera absorpcie (AUC) sa nemení. Malý vplyv na rýchlosť absorpcie sa nepovažuje za klinicky významný, preto možno letrozol užívať bez ohľadu na čas jedla.

Distribúcia

Približne 60 % letrozolu sa viaže na bielkoviny plazmy, hlavne na albumíny (55 %). Koncentrácia letrozolu v erytrocytoch predstavuje asi 80 % koncentrácie v plazme. Po podaní 2,5 mg letrozolu značeného ^{14}C zodpovedalo približne 82 % rádioaktivity v plazme nezmenenej látke. Systémová expozícia metabolitom je preto nízka. Letrozol sa rýchlo a vo veľkej miere distribuuje do tkanív. Jeho zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave je asi $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformácia

Metabolický klírens na farmakologicky neúčinný karbinolový metabolit je hlavnou eliminačnou dráhou letrozolu ($CL_m = 2,1$ l/hod), je však pomerne pomalý, keď sa porovnáva s prietokom krvi pečeniou (asi 90 l/hod). Zistilo sa, že izoenzýmy CYP 3A4 a CYP 2A6 cytochrómu P450 sú schopné premieňať letrozol na tento metabolit. Tvorba vedľajších neidentifikovaných metabolitov a priame vylučovanie obličkami a stolicou majú iba menší význam v celkovej eliminácii letrozolu. V priebehu 2 týždňov po podaní 2,5 mg letrozolu značeného ^{14}C zdravým postmenopauzálnym dobrovoľníčkam sa $88,2 \pm 7,6$ % rádioaktivity stanovilo v moči a $3,8 \pm 0,9$ % v stolici. Aspoň 75 % rádioaktivity v moči v priebehu až

216 hodín ($84,7 \pm 7,8$ % dávky) sa pripisovalo glukuronidu karbinolového metabolitu, asi 9 % dvom neidentifikovaným metabolitom a 6 % nezmenenému letrozolu.

Eliminácia

Zdanlivý konečný polčas eliminácie z plazmy je asi 2 až 4 dni. Po dennom podávaní 2,5 mg sa rovnovážne koncentrácie dosiahnu v priebehu 2 až 6 týždňov. Plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave sú približne 7-krát vyššie ako koncentrácie namerané po jednorazovej dávke 2,5 mg, a 1,5- až 2-krát vyššie ako rovnovážne hodnoty predpovedané z koncentrácií nameraných po jednorazovej dávke, čo naznačuje miernu nelineárnosť farmakokinetiky letrozolu pri dennom podávaní 2,5 mg. Pretože rovnovážne koncentrácie sa udržujú dlhodobo, možno usudzovať, že nedochádza k pokračujúcemu hromadeniu letrozolu.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika letrozolu je úmerná dávke po jednorazovom perorálnom podaní do výšky 10 mg (rozsah dávok: 0,01 až 30 mg) a po denných dávkach do výšky 1,0 mg (rozsah dávok: 0,1 až 5 mg). Po jednorazovom perorálnom podaní dávky 30 mg sa pozorovalo mierne nad úmerné zvýšenie hodnoty AUC. Expozícia nad úmerná dávke je najskôr výsledkom saturácie metabolických eliminačných procesov. Rovnovážne hladiny sa dosiahli po 1 až 2 mesiacoch pri všetkých skúšaných dávkovacích režimoch (0,1 - 5,0 mg denne).

Osobitné skupiny pacientok

Staršie pacientky

Vek nemal vplyv na farmakokinetiku letrozolu.

Porucha funkcie obličiek

V štúdií s 19 dobrovoľníkmi s rôznym stupňom funkcie obličiek (24-hodinový klírens kreatinínu 9 - 116 ml/min) sa nezistil žiadny vplyv na farmakokinetiku letrozolu po jednorazovej dávke 2,5 mg. Okrem vyššie uvedenej štúdie hodnotiacej vplyv poruchy funkcie obličiek na letrozol bola vykonaná kovariančná analýza údajov z dvoch pilotných skúšaní (štúdia AR/BC2 a štúdia AR/BC3). Vypočítaný klírens kreatinínu [štúdia AR/BC2 rozsah: 19 až 187 ml/min; štúdia AR/BC3 rozsah: 10 to 180 ml/min] nepreukázal štatisticky významné spojenie medzi minimálnou hladinou letrozolu v plazme pri rovnovážnom stave (C_{min}). Navyše údaje zo štúdie AR/BC2 a štúdie AR/BC3 v liečbe druhej línie metastázujúceho karcinómu prsníka nepreukázali žiadny dôkaz o nežiaducom vplyve letrozolu na klírens kreatinínu alebo poruchu funkcie obličiek.

U pacientok s poruchou funkcie obličiek preto nie je potrebná úprava dávky (klírens kreatinínu ≥ 10 mL/min). U pacientok so závažnou poruchou funkcie obličiek je k dispozícii málo informácií (klírens kreatinínu < 10 mL/min).

Porucha funkcie pečene

V podobnej štúdií, na ktorej sa zúčastnili osoby s rôznym stupňom funkcie pečene, bola priemerná hodnota AUC u dobrovoľníčok so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) o 37 % vyššia ako u zdravých osôb, ale stále v rozmedzí, ktoré sa pozorovalo u osôb bez zhoršenej funkcie. V štúdií, v ktorej sa porovnávala farmakokinetika letrozolu po jednorazovej perorálnej dávke u ôsmich mužov s cirhózou pečene a závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) a u zdravých dobrovoľníkov ($N = 8$), sa zvýšilo AUC o 95 % a $t_{1/2}$ o 187 %. Preto sa má letrozol podávať opatrne pacientkam so závažnou poruchou funkcie pečene a má sa zvážiť riziko/prínos u individuálnej pacientky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V rade predklinických štúdií bezpečnosti vykonaných na štandardných druhoch zvierat sa nedokázala systémová toxicita alebo toxicita pre cieľové orgány.

Letrozol vykazoval nízky stupeň akútnej toxicity u hlodavcov vystavených dávkam do 2 000 mg/kg. U psov letrozol vyvolal príznaky miernej toxicity pri 100 mg/kg.

V štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní potkanom a psom až do 12 mesiacov možno najdôležitejšie pozorované nálezy pripísať farmakologickému účinku látky. Hladina bez nežiaducich účinkov bola u oboch druhov 0,3 mg/kg.

Perorálne podávanie letrozolu potkaním samiciam malo za následok zníženie pomeru medzi počtom párení a gravidít a zvýšené pre-implantačné straty.

V sledovaniach mutagénneho potenciálu letrozolu *in vitro* aj *in vivo* sa nezistili žiadne náznaky genotoxicity.

V štúdiu karcinogenity na potkanoch trvajúcej 104 týždňov sa u samcov nezaznamenali žiadne nádory súvisiace s liečbou. U samíc potkana sa zistila znížená incidencia benígnych a malígnych nádorov mliečnej žľazy pri všetkých dávkach letrozolu.

V štúdiu karcinogenity na myšiach trvajúcej 104 týždňov sa u samcov nezaznamenali žiadne nádory súvisiace s liečbou. U samíc myši sa všeobecne pozorovala pri všetkých testovaných dávkach letrozolu na dávke úmerná zvýšená incidencia benígnych tumorov granulóznych buniek vaječníkov. Predpokladá sa, že tieto tumory súvisia s farmakologickou inhibíciou syntézy estrogénu a môžu byť spôsobené zvýšením LH, čo má za následok zníženie cirkulujúceho estrogénu.

Letrozol bol embryotoxický a fetotoxický u gravidných samíc potkana a králiku po perorálnom podaní klinicky významných dávok. U potkaních samíc, ktoré mali živé plody, sa zvýšila incidencia malformácií plodov vrátane vykľutej lebky a zrastených tiel krčných stavcov. Zvýšená incidencia malformácií plodov sa nepozorovala u králikov. Nie je známe, či to bol nepriamy následok farmakologických vlastností liečiva (inhibícia biosyntézy estrogénov), alebo priamy účinok liečiva (pozri časti 4.3 a 4.6).

Predklinické pozorovania sa obmedzili na sledovania súvisiace so známym farmakologickým účinkom, čo je jediný problém z hľadiska bezpečnosti použitia u ľudí, ktorý možno odvodiť zo skúšaní na zvieratách.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy

kukurličný škrob

hypromelóza typ 2910

mikrokryštalická celulóza

sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)

koloidný oxid kremičitý

stearan horečnatý

Obalová vrstva:

hypromelóza 6 cp
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
makrogol 400
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Veľkosti balenia: 10, 14, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 alebo 100 filmom obalených tabliet v blistroch (PVC/PVdC//Alu).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCIA

KRKA d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0029/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. januára 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. januára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU