

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Aletro 2,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg letrozolu.
Pomocná látka so známym účinkom: oranžová žlt' (E110).
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta
Žlté okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety, označené „2.5” na jednej strane a hladké na opačnej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelé a staršie pacientky

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

U pacientok s pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka sa má v liečbe Aletrom pokračovať, kým je zjavná progresia nádoru.

Pri adjuvantnom a dlhodobom adjuvantnom používaní sa má v liečbe Aletrom pokračovať buď 5 rokov, alebo kým nedôjde k recidíve nádoru, podľa toho, čo nastane skôr.

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

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

Pediatrická populácia

Použitie Aletra u detí a dospievajúcich sa neodporúča. Bezpečnosť a účinnosť Aletra 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 Aletra 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 Aletra u pacientok s ľahkou až stredne ťažkou insuficienciou pečene (trieda A alebo B podľa Childa-Pugha). Nie sú dostupné postačujúce údaje v prípadoch ťažkej poruchy funkcie pečene. U pacientok s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) je potrebný dôsledný dohľad (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Aletro sa má užívať perorálne a možno ho užívať s jedlom alebo bez jedla.

Vynechaná dávka sa má užiť hneď, ako si pacientka spomenie. Ak je však takmer čas na ďalšiu dávku (do 2 alebo 3 hodín), vynechanú dávku je potrebné vynechať a pacientka sa má vrátiť k svojmu pravidelnému dávkovaciemu režimu. Dávky sa nemajú zdvojnásobiť, pretože pri denných dávkach nad 2,5 mg odporúčanej dávky, bola pozorovaná nadmerná proporionalita v systémovej expozícii (pozri časť 5.2).

4.3. Kontraindikácie

- Precitlivosť na letrozol 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 postmenopauzálnym stavom sa majú pred začatím liečby letrozolom stanoviť koncentrácie luteinizačného hormónu (LH), folikulostimulačného hormónu (FSH) a/alebo estradiolu. Letrozol sa má podávať len ženám s postmenopauzálnym endokrinným stavom.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

U pacientok s ťažkou 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 bezpečnostného profilu u pacientky (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.1).

Tendinitída a ruptúra šľachy

Môže sa vyskytnúť tendinitída a ruptúry šliach (zriedkavé). Pri postihnutí šľachy musia byť pacientky dôsledne sledované a musia sa nasadiť náležité opatrenia (napr. imobilizácia) (pozri 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).

Aletro obsahuje oranžovú žlt' (E110), ktorá môže spôsobovať reakcie z precitlivenosti.

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

Doposiaľ 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, klopidogrel), je preto potrebná opatrnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v perimenopauzálnom stave alebo vo fertílno m veku

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 laktácie (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 vozidla alebo obsluhu strojov sa odporúča opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

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

Nežiaduce reakcie sa vyskytli približne u jednej tretiny pacientok liečených letrozolom pri metastázujúcom 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 skúšaniach boli návaly tepla, hypercholesterolémia, artralgia, únava, zvýšené potenie a nauzea.

Ďalšie dôležité nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť pri letrozole, sú: udalosti súvisiace s kosťou, 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 reakcií

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

Nasledujúce nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 1 sa zaznamenali v klinických skúšaniach a pri postmarketingových skúsenostiach s letrozolom.

Tabuľka 1

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, počnúc najčastejšími, podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$; zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$; veľmi zriedkavé $< 1/10\ 000$; neznáme (nemožno stanoviť z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy	
Menej časté:	Infekcia močových ciest
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (vrátane cyst a polypov)	
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:	Znížená chuť do jedla, zvýšená chuť do jedla
Psychické poruchy	
Časté:	Depresia
Menej časté:	Úzkosť (vrátane nervozity), podráždenosť
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesť hlavy, závraty
Menej časté:	Somnolencia, insomnia, zhoršenie pamäti, dyzestézia (vrátane parestézie, hypestézie), dysgeúzia, cerebrovaskulárna príhoda, syndróm karpálneho tunelu
Poruchy oka	
Menej časté:	Katarakta, podráždenie očí, rozmazané videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté:	Palpitácie ¹
Menej časté:	Tachykardia, ischemické srdcové príhody (vrátane novej alebo zhoršujúcej sa angíny pectoris, angína pectoris

	vyžadujúca chirurgický zákrok, infarkt myokardu a ischémia myokardu)
Poruchy ciev	
Veľmi časté:	Návaly tepla
Časté:	Hypertenzia
Menej časté:	Tromboflebitída (vrátane tromboflebitídy povrchových a hlbokých žíl)
Zriedkavé:	Plúcna embólia, arteriálna trombóza, mozgový 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:	Sucho v ústach, stomatitída ¹
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Menej časté:	Zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov, hyperbilirubinémia, žltacka
Neznáme:	Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté:	Hyperhidróza
Časté:	Alopécia, exantém (vrátane erytematózneho, makulopapulárneho, psoriatického a vezikulárneho exantému), suchá koža
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:	Ruptúra šľachy
Neznáme:	Skákavý prst
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté:	Pollakiuria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté:	Vaginálne krvácanie
Menej časté:	Vaginálny výtok, vulvovaginálna suchosť, bolesť prsníkov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté:	Únava (vrátane slabosti, celkovej nevoľnosti)
Časté:	Periférny edém, bolesť v hrudi
Menej časté:	Generalizovaný edém, suché sliznice, smäd, horúčkové stavy
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté:	Zvýšenie telesnej hmotnosti
Menej časté:	Zníženie telesnej hmotnosti

¹ Nežiaduce reakcie na liek hlásené len pri metastázujúcom 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

	Incidenca pri letrozole		Incidenca 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 sledovania po dokončení liečby alebo po predčasnom ukončení liečby v štúdiu. Rozdiely boli založené na pomeroch rizika a 95% intervalu 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 do 30 dní od 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): angína pectoris vyžadujúca chirurgický zákrok (1,0 % oproti 1,0 %); zlyhávanie srdca (1,1 % oproti 0,6 %); hypertenzia (5,6 % oproti 5,7 %); cerebrovaskulárna príhoda/transzitórny 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): angína pectoris vyžadujúca chirurgický zákrok (0,8 % oproti 0,6 %); nová alebo zhoršujúca sa angína pectoris (1,4 % oproti 1,0 %); infarkt myokardu (1,0 % oproti 0,7 %); tromboembolická príhoda* (0,9 % oproti 0,3 %); cievna mozgová príhoda/transzitórny ischemický atak* (1,5 % oproti 0,8 %).

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

Nežiaduce reakcie súvisiace s kostrou

Údaje o bezpečnosti súvisiace s kostrou 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 s placebom (5,8 % a 6,4 %). Medián trvania 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, inhibitor aromatázy, 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 androsténdión 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 nesteroidný inhibitor aromatázy. Inhibuje enzým aromatázu kompetitívnou väzbou na hém cytochrómu P450 aromatázy, čo má za následok zníženie biosyntézy estrogénov vo všetkých tkanivách, v ktorých je prítomná.

U zdravých postmenopauzálnych žien znižujú 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 znižujú 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 pri inhibícii aktivity aromatázy. Porucha adrenálnej steroidogenézy nebola pozorovaná. Nezistili sa žiadne klinicky významné zmeny plazmatických koncentráciách kortizolu, aldosterónu, 11-deoxykortizolu, 17-hydroxyprogesterónu a ACTH, alebo aktivity renínu v plazme u postmenopauzálnych pacientok liečených dennými dávkami 0,1 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 (androsténdiónu a testosterónu) u zdravých postmenopauzálnych žien po jednorazových dávkach 0,1 mg, 0,5 mg a 2,5 mg letrozolu alebo plazmatických koncentrácií androsténdiónu u postmenopauzálnych pacientok liečených dennými dávkami 0,1 - 5,0 mg, čo naznačuje, že

blokáda syntézy estrogénov nevedie k 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 pozitívnou 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 stanovenie prežitia 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 (ITT populácia)

	Primárna základná analýza					
	Medián ďalšieho sledovania 26 mesiacov			Medián ďalšieho sledovania 60 mesiacov		
	Letrozol N=4 003	Tamoxifén N=4 007	HR ¹ (95 % CI) P	Letrozol N=4 003	Tamoxifén N=4 007	HR ¹ (95 % CI) 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; CI = 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 (ITT populácia)

	Letrozol N=2 463	Tamoxifén N=2 459	Pomer rizika ¹ (95 % CI)	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
Cenzurovaná analýza DFS ³	626	649	0,83 (0,77; 0,92)	
Cenzurovaná 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 cenzurované 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)	Cox model Hodnota P
[Letrozol →]Tamoxifén	1 460	253	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.

Neboli zistené významné rozdiely v DFS, OS, SDFS alebo DDFS 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 % CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol → Tamoxifén	Tamoxifén²
Počet pacientok	1 540	1 548
Počet pacientok s udalosťami súvisiacimi s DFS (definícia podľa protokolu)	330	353
Pomer rizika ¹ (99 % CI)	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 peregistračné klinické skúšanie bezpečnosti, určené na porovnanie účinkov adjuvantnej liečby letrozolom a tamoxifénom na minerálnu denzitu kostí (BMD) a profily 21 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 klinickom skúšaní kontrolovanom placebom (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 - 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

znižil riziko recidívy karcinómu prsníka o 42 % v porovnaní s placebom (HR 0,58; 95 % CI 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 % CI 0,56; $P=1,19$).

V dôsledku toho bolo klinické skúšanie po prvej predbežnej analýze odslepené, pokračovalo s otvoreným usporiadaním a pacientky v skupine na placebe 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 placeba 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			Medián ďalšieho sledovania 62 mesiacov ¹		
	Letrozol N=2 582	Placebo N=2 586	HR (95 % CI) ² hodnota <i>P</i>	Letrozol N=2 582	Placebo N=2 586	HR (95 % CI) ² hodnota <i>P</i>
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 ochorenia³, vrátane úmrtí z akejkoľvek príčiny						
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; CI = 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 cenzurujúca časy ďalšieho sledovania k dátumu zmeny liečby (ak sa uskutočnila) v skupine na placebe.
- 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 súběžne 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) so symptómami spôsobenými nedostatkom estrogénov – návaly tepla a suchá pošva. Symptóm, ktorý spôsoboval problémy najviac pacientkám v oboch skupinách liečby, bola bolesť svalov so štatisticky významným rozdielom v prospech placeba.

Neoadjuvantná liečba

Dvojito slepé 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

Vykonal 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 9:

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 % CI pre medián)	(8,9; 11,6 mesiacov)	(5,4; 6,3 mesiaca)
	Pomer rizika (HR)	0,72	
	(95 % CI pre HR)	(0,62; 0,83)	
Podiel objektívnych odpovedí (ORR)	CR+PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95 % CI pre podiel)	(28, 36 %)	(17, 25 %)
	Pomer pravdepodobnosti	1,78	
	(95 % CI pre pomer pravdepodobnosti)	(1,32, 2,40)	
			$P<0,0001$
			$P=0,0002$

Čas do progresie ochorenia 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 pacientkám 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 2,5 mg 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 je 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 % sa viaže na bielkoviny plazmy, hlavne na albumín (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/h), je však pomerne pomalý, keď sa porovnáva s prietokom krvi pečenu (asi 90 l/h). Zistilo sa, že izoenzýmy 3A4 a 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 (steady state) 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 udržiavajú dlhodobo, možno usudzovať, že nedochádza k pokračujúcemu hromadeniu letrozolu.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika letrozolu bola úmerná podanej jednorazovej perorálnej dávke až do 10 mg (rozmedzie dávok: 0,01 až 30 mg) a podanej dennej dávke až do 1,0 mg (rozmedzie dávok: 0,1 až 5 mg). Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 30 mg došlo k miernemu zvýšeniu hodnôt AUC disproporčne k dávke. Disproporcja k dávke je pravdepodobne dôsledkom nasýtenia metabolických procesov.

Rovnovážny stav sa dosiahol po 1 až 2 mesiacoch vo všetkých testovaných režimoch dávkovania (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. Pre doplnenie uvedenej štúdie hodnotiacej vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku letrozolu boli vykonané kovariančné analýzy dát z dvoch kľúčových štúdií (štúdiá AR/BC2 a štúdie AR/BC3). Vypočítaný klírens kreatinínu (CLcr) [rozsah štúdie AR/BC2: 19 až 187 ml/min; rozsah štúdie AR/BC3: 10 až 180 ml/min] nepreukázal štatisticky významné spojenie medzi plazmatickými hladinami letrozolu v rovnovážnom stave (C_{min}). Dáta zo štúdií AR/BC2 a AR/BC3 v druhej línii metastázujúceho karcinómu prsníka nepreukázali žiadny nežiaduci účinok letrozolu na CLcr alebo poruchu funkcie obličiek.

Preto nie je pre pacientov s poruchou funkcie obličiek vyžadovaná úprava dávky (CLcr \geq 10 ml/min). Pre pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (CLcr < 10 ml/min) je dostupné len obmedzené množstvo informácií.

Porucha funkcie pečene

V podobnej štúdií, na ktorej sa zúčastnili osoby s rôznym stupňom funkcie pečene, bola priemerná hodnota AUC u dobrovoľníkov so stredne ťažkou 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 ťažkou 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 pacientkám s ťažkou poruchou funkcie pečene a má sa zväziť riziko/prínosu jednotlivých pacientiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V rade predklinických štúdií bezpečnosti vykonaných na rozličných druhoch zvierat sa nedokázala celková 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 až strednej 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.

Pri perorálnom podávaní letrozolu samiciam potkanov došlo k zníženiu pomerov medzi párením a gravidít a zvýšenie predimplantačných strát.

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

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

V štúdií karcinogenity u myši v dĺžke 104 týždňov nebol u samcov zistený výskyt nádorov súvisiacich s liečbou. U samíc myši bolo všeobecne u všetkých testovaných dávok letrozolu v závislosti na dávke pozorované zvýšenie výskytu benígnych granulózotekálnych nádorov vaječníka. Predpokladá sa, že výskyt týchto nádorov súvisí s farmakologickou inhibíciou syntézy estrogénu a zvýšenou produkciou luteinizačného hormónu (LH) v dôsledku nízkej hladiny cirkulujúcich estrogénov.

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

celulóza, mikrokryštalická
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
karboxymetylškrob A, sodná soľ
stearát horečnatý

Obal tablety

Poťahová sústava Opadry II žltá 85F38026 obsahujúca:

polyvinylalkohol
polyetylén glykol
oxid titaničitý (E171)
mastenec
žltý oxid železitý (E172)
oranžová žlt' (E110)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister z PVC/PVdC fólie a tvrdenej hliníkovej fólie.
Veľkosti balenia: 10, 14, 28, 30, 100 tabliet v škatuli.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

PHARMAGEN CZ s.r.o.
Reinerova 1712/9
163 00 Praha 6 – Řepy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0516/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18.09.2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29.09.2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2021