

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Letromyl  
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

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Letromyl 2,5 mg sú tmavožlté filmom obalené tablety, kapsulového tvaru, mierne bikonvexné, s vyrazeným označením „LZ 2.5“ na jednej strane a „G“ na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Adjuvantná liečba včasného štádia invazívneho karcinómu prsníka s pozitívnymi hormonálnymi receptormi u postmenopauzálnych žien.
- Dlhodobá adjuvantná liečba invazívneho štádia hormonálne závislého karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien, ktoré v predchádzajúcich 5 rokoch dostávali štandardnú adjuvantnú liečbu tamoxifénom.
- Liečba prvej línie u postmenopauzálnych žien s pokročilým hormonálne závislým karcinómom prsníka.
- Pokročilý karcinóm prsníka po recidíve alebo progresii ochorenia u žien v stave prirodzene alebo umelo navodenej endokrinnej menopauzy, ktoré boli predtým liečené antiestrogénmi.
- Neoadjuvantná liečba karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien s pozitívnymi hormonálnymi receptormi negatívnymi na HER-2, u ktorých chemoterapia nie je vhodná a okamžitý chirurgický zákrok nie je indikovaný.

Účinnosť nebola preukázaná u pacientok s karcinómom prsníka s negatívnymi hormonálnymi receptormi.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### **Dospelé a staršie pacientky**

Odporúčaná dávka letrozolu je 2,5 mg jedenkrát denne. U starších pacientok nie je potrebná úprava dávky.

U pacientok s pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka má v liečba letrozolom pokračovať až do zjavnej progresie nádoru.

Pri adjuvantnom a dlhodobom adjuvantnom používaní má liečba letrozolom pokračovať buď 5 rokov, alebo do výskytu recidívy nádoru, podľa toho, čo nastane skôr.

Pri adjuvantnom používaní možno tiež zvážiť sekvenčný plán liečby (letrozol 2 roky, nasledovaný tamoxifénom počas 3 rokov) (pozri časti 4.4 a 5.1).

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

### **Pediatrická populácia**

Letrozol sa neodporúča používať u detí a dospelých. Bezpečnosť a účinnosť letrozolu u detí a dospelých vo veku do 1 rokov neboli stanovené. K dispozícii sú obmedzené údaje, ktoré neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

### **Porucha funkcie obličiek**

U pacientok s renálnou insuficienciou s klírensom kreatinínu  $\geq$  ml/ml nie je potrebná úprava dávkovania. V prípadoch renálnej insuficiencie s klírensom kreatinínu nižším ako 10 ml/ml (pozri časti 4.4 a 5.2) k dispozícii nie sú dostatočné údaje.

### **Porucha funkcie pečene**

U pacientok s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (stupeň A a B Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná úprava dávky. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje u pacientok so závažnou poruchou funkcie pečene. Pacientky so závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň C Childovej-Pughovej klasifikácie) vyžadujú starostlivý dohľad (pozri časti 4.4 a 5.2).

### Spôsob podávania

Letromyl sa má užívať perorálne a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

Vynechaná dávka sa má užiť čo najskôr, ako si pacientka spomenie. Avšak, ak je už čas na ďalšiu dávku (do 2 alebo 3 hodín) vynechaná dávka sa preskočí a pacientka sa má vrátiť k pravidelnej dávkovacej schéme. Dávky nesmú byť dvojnásobné, pretože pri denných dávkach viac ako 2,5 mg odporúčanej dávky sa pozorovala nadmerná systémová expozícia (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 musia pred začiatkom liečby letrozolom stanoviť hladiny luteinizačného hormónu (LH), folikulostimulačného hormónu (FSH) a/alebo hladiny estradiolu.

Iba ženy s postmenopauzálnym endokrinným stavom môžu užívať letrozol.

### **Porucha funkcie obličiek**

Letrozol sa neskúmal u dostatočného počtu pacientok s klírensom kreatinínu nižším ako 10 ml/min. Pred podávaním letrozolu je potrebné starostlivo zvážiť potenciálne riziká/prínosy liečby pre tieto pacientky.

### **Porucha funkcie pečene**

U pacientok so závažným poškodením pečene (stupeň C podľa Childa-Pugha) sa zvýšili systematická expoxícia a konečný polčas približne dvojnásobne v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Tieto pacientky majú byť pod starostlivým dohľadom (pozri časť 5.2).

### **Účinky na kosti**

Letrozol je účinná látka znižujúca hladinu estrogénov. U žien s osteoporózou a/alebo zlomeninami v anamnéze alebo u ktorých je zvýšené riziko osteoporózy sa má pred začatím adjuvantnej a dlhodobo adjuvantnej liečby zmerať hustota minerálov v kostiach a má sa sledovať počas a po liečbe letrozolom. Liečba alebo profylaxia osteoporózy sa má začať tak, ako je vhodné a má sa starostlivo sledovať. Pri adjuvantnom nastavení sekvenčnej liečby (letrozol užívaný 2 roky a následne 3 roky užívaný tamoxifén) sa má brať do úvahy závislosť bezpečnostného profilu pacientky (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.1).

### **Tendinitída a pretrhnutie šľachy**

Môže sa vyskytnúť tendinitída a (v zriedkavých prípadoch) pretrhnutie šľachy. Pacientov je potrebné pozorne sledovať a v prípade postihnutia šľachy je potrebné začať s príslušnými opatreniami (napr. šľachu imobilizovať) (pozri časť 4.8).

### **Ďalšie upozornenia**

Súbežnému podávaniu letrozolu s tamoxifénom, ďalšími antiestrogénmi alebo liečbam obsahujúcim estrogény je potrebné sa vyhnúť, keďže tieto látky môžu potlačiť farmakologický účinok letrozolu (pozri časť 4.5)

### **Pomocné látky**

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

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 pomocou CYP2A6 a CYP3A4. Cimetidín, slabý nešpecifický inhibitor enzýmov CYP450, neovplyvnil plazmatické koncentrácie letrozolu. Účinok silných inhibitorov CYP450 nie je známy.

Doteraz nie sú klinické skúsenosti s použitím letrozolu v kombinácii s estrogénmi alebo inými antineoplastickými látkami, okrem tamoxifénu. Tamoxifén, ďalšie antiestrogénne látky alebo liečba zahŕňajúca estrogény môžu znížiť farmakologický účinok letrozolu. Okrem toho sa preukázalo, že súbežné podávanie tamoxifénu a letrozolu 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 perimenopauze alebo vo fertilnom veku

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

##### Gravidita

Na základe skúseností u ľudí, u 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 žien pred menopauzou vyvoláva inhibícia syntézy estrogénov reaktívne zvýšenie hladín gonadotropínov (LH, FSH). Zvýšené hladiny 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 užívaní 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 z klinických skúšaní.

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

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami v klinických skúšaniach boli návaly tepla, hypercholesterolémia, artralgia, únava, zvýšené potenie a nauzea.

Ďalšie významné nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť pri letrozole, sú: udalosti súvisiace s kostrou, napr. osteoporóza a/alebo fraktúry kostí a kardiovaskulárne príhody (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 z klinických skúšaní.

Nasledovné nežiaduce liekové reakcie uvedené v tabuľke 1 sa zaznamenali v klinických skúšaniach 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 (z dostupných údajov).

<b>Infekcie a nákazy</b>	
Menej časté:	infekcia močových ciest
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	
Menej časté:	nádorová bolesť <sup>(1)</sup>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Menej časté:	leukopénia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Neznáme:	anafylaktické reakcie
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Veľmi časté:	hypercholesterolémia
Časté:	anorexia, zvýšená chuť do jedla
<b>Psychické poruchy</b>	
Časté:	depresia
Menej časté:	úzkosť (vrátane nervozity), podráždenosť
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	bolesť hlavy, závraty
Menej časté:	somnolencia, insomnia, zhoršenie pamäti, dyzestézia (vrátane parestézie a hypestézie), poruchy chuti, cerebrovaskulárna príhoda, syndróm karpálneho tunela
<b>Poruchy oka</b>	
Menej časté:	katarakta, podráždenie očí, rozmazané videnie
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Časté	palpitácie <sup>1</sup>

Menej časté:	tachykardia, ischemické srdcové príhody (vrátane novej alebo zhoršujúcej sa anginy pectoris, angina pectoris vyžadujúca chirurgický zákrok, infarkt myokardu a ischemia myokardu)
<b>Poruchy ciev</b>	
Veľmi časté:	návaly tepla
Časté:	hypertenzia
Menej časté:	tromboflebitída (vrátane tromboflebitídy povrchových a hlbokých žíl)
Zriedkavé:	pľúcna embólia, arteriálna trombóza, cerebrovaskulárny infarkt
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Menej časté:	dyspnoe, kašeľ
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	nauzea, vracanie, dyspepsia <sup>1</sup> , zápcha, hnačka, abdominálna bolesť
Menej časté:	stomatitída <sup>1</sup> , sucho v ústach
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Menej časté:	zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov, hyperbilirubinémia, žltáčka
Neznáme	hepatitída
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Veľmi časté:	zvýšené potenie
Časté:	alopécia, exantém (vrátane erytematózneho, makulopapulárneho, psoriatického a vezikulárneho exantému), suchá koža
Menej časté:	svrbenie, žihľavka
Neznáme:	angioedém, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
Veľmi časté:	artralgia
Časté:	myalgia, bolesť kostí <sup>1</sup> , osteoporóza, fraktúry kostí, artritída
Menej časté	tendinitída
Zriedkavé	pretrhnutie šľachy

Neznáme	skákový prst
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Menej časté:	zvýšená frekvencia močenia
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Časté:	vaginálne krvácanie
Menej časté:	vaginálny výtok, suchá vagína, bolesť prsníkov
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Veľmi časté:	únava (vrátane slabosti, celkovej nevoľnosti)
Časté:	periférny edém, bolesť v hrudníku
Menej časté:	generalizovaný edém, pyrexia, suché sliznice, smäd
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Časté:	zvýšenie telesnej hmotnosti
Menej časté:	úbytok telesnej hmotnosti

<sup>1</sup> Nežiaduce reakcie na liek hlásené len pri metastazujúcom ochorení

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

**Tabuľka 2 Adjuvantná monoterapia letrozolom v porovnaní s monoterapiou tamoxifénom – nežiaduce udalosti s významnými rozdielmi**

	Incidenca pri letrozole		Incidenca pri tamoxiféne	
	N = 2448		N = 2447	
	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 úplnej alebo prerušenej liečbe počas štúdie.				
Rozdiely sú založené na pomere rizík a 95 % intervaloch spoľahlivosti.				

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

	<b>Monoterapia letrozolom</b>	<b>letrozol-&gt;tamoxifén</b>	<b>tamoxifén-&gt;letrozol</b>
	N = 1535	N = 1527	N = 1541
	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			

Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Nežiaduce reakcie súvisiace so srdcom*

Pri adjuvantnej liečbe sa popri údajoch uvedených v tabuľke 2 zaznamenali nasledujúce nežiaduce udalosti pri letrozole a pri tamoxiféne (medián trvania liečby 60 mesiacov plus 30 dní): angina pectoris vyžadujúca si chirurgický zákrok (1,0 % oproti 1,0 %); srdcové zlyhanie (1,1 % oproti 0,6 %); hypertenzia (5,6 % oproti 5,7 %); cerebrovaskulárna príhoda/transzitórny ischemický atak (2,1 % oproti 1,9 %).

Pri dlhodobej adjuvantnej liečbe 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/transzitórny 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 adjuvantnej liečbe, pozri tabuľku 2.

Pri dlhodobej adjuvantnej liečbe 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 placebo (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: inhibítor aromatázy, ATC kód: L02BG04

#### Mechanizmus účinku

Eliminácia stimulácie rastu sprostredkovaného estrogénmi je predpokladom pre reakciu tumoru v prípadoch, keď rast tumorového tkaniva závisí od prítomnosti estrogénov a použije sa hormonálna liečba.

U postmenopauzálnych žien estrogény vznikajú najmä pôsobením enzýmu aromatázy, ktorý premieňa nadobličkové androgény – primárne androstenedión a testosterón – na estrón a estradiol. Potlačenie biosyntézy estrogénu v periférnych tkanivách a samotnom nádorovom tkanive teda možno špecificky dosiahnuť inhibíciou enzýmu aromatázy.

Letrozol je nesteroidný inhibítor aromatázy. Enzým aromatázu inhibuje tým, že sa kompetitívne viaže na hém aromatázy cytochrómu P450, čo spôsobuje redukciu biosyntézy estrogénu vo všetkých tkanivách, v ktorých je prítomná.

#### Farmakodynamické účinky

U zdravých postmenopauzálnych žien jednorazová dávka 0,1 mg; 0,5 mg a 2,5 mg letrozolu zníži estrón a estradiol v sére o 75, 78 % a 78 % oproti základnej hodnote, v uvedenom poradí. Maximálne zníženie sa dosiahne o 48-78 hodín.

U postmenopauzálnych pacientok s pokročilým karcinómom prsníka denné dávky 0,1 až 5 mg znižujú koncentráciu estradiolu, estrónu a estrón sulfátu v plazme o 75 – 95 % oproti základnej hodnote u všetkých liečených pacientok. Pri dávkach 0,5 mg a vyšších sú mnohé hodnoty estrónu a estrón sulfátu pod hranicou detekcie v testoch, čo indikuje, že pri týchto dávkach je dosiahnuté väčšie zníženie estrogénov. Potlačenie estrogénov u všetkých týchto pacientok pretrvávalo počas celej liečby.

Letrozol je vysoko špecifický v inhibovaní aktivity aromatázy. Zníženie tvorby steroidov v nadobličkách sa nepozorovalo. Nezistili sa žiadne klinicky závažné zmeny v koncentráciách kortizolu, aldosterónu, 11-deoxykortizolu, 17-hydroxyprogesterónu a ACTH v plazme alebo v aktivite plazmatického renínu medzi postmenopauzálnymi pacientkami liečenými dennou dávkou letrozolu 0,1 mg až 5 mg. 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. Preto suplementácia glukokortikoidov a mineralokortikoidov nie je potrebná.

Nezaznamenali sa žiadne zmeny v koncentrácii androgénov (androstenediónu a testosterónu) v plazme u zdravých postmenopauzálnych žien po jednorazovej dávke 0,1 mg; 0,5 mg a 2,5 mg letrozolu alebo v koncentrácii androstenediónu v plazme medzi postmenopauzálnymi pacientkami liečenými dennými dávkami od 0,1 mg do 5 mg, čo indikuje, že blokáda biosyntézy estrogénu nevedie k nahromadeniu androgénnych prekursorov. Hladiny LH a FSH v plazme ani funkcia štítnej žľazy podľa hodnotenia testom absorpcie TSH, T4 a T3 nie sú u pacientok ovplyvnené letrozolom.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### 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 pozitívou 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		
	Letrozol N = 4003	Tamoxifén N = 4007	HR <sup>1</sup> (95 % CI) P	letrozol N = 4003	Tamoxifén N = 4007	HR <sup>1</sup> (95 % CI) P
Prežívanie bez ochorenia (primárne) - udalosti (definícia podľa protokolu <sup>2</sup> )	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

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

<sup>2</sup> 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 = 2463	Tamoxifén N = 2459	Pomer rizika <sup>1</sup> (95 % CI)	Hodnota P
Prežívanie bez ochorenia - udalosti (primárne) <sup>2</sup>	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	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	

<b>DFS3</b>				
<b>Cenzorovaná analýza OS3</b>	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

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

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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 <sup>1</sup>	Pomer rizika <sup>2</sup>	(97,5 % interval spoľahlivosti)	Coxov model Hodnota P
<b>[Letrozol→]Tamoxifén</b>	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
<b>Letrozol</b>	1464	249			

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

<sup>2</sup> 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	1540	1546
Počet pacientok s udalosťami súvisiacimi s DFS (definícia podľa protokolu)	330	319
Pomer rizika <sup>1</sup> (99 % CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol → tamoxifén	Tamoxifén <sup>2</sup>
Počet pacientok	1540	1548
Počet pacientok s udalosťami súvisiacimi s DFS (definícia podľa protokolu)	330	353
Pomer rizika <sup>1</sup> (99 % CI)	0,92 (0,75; 1,12)	

<sup>1</sup> Upravené podľa použitia chemoterapie (áno/nie).

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

#### *Klinické skúšanie D2407*

Klinické skúšanie D2407 je otvorené, randomizované, multicentrické poregistračné klinické skúšanie bezpečnosti, určené na porovnanie účinkov adjuvantnej liečby letrozolom a tamoxifénom na minerálnu denzitu 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 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 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 % 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; 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			Medián ďalšieho sledovania 62 mesiacov		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95 % CI) <sup>2</sup> Hodnota p	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95 % CI) <sup>2</sup> Hodnota p
<b>Prežívanie bez ochorenia<sup>3</sup></b>						
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 %	
<b>Prežívanie bez ochorenia<sup>3</sup>, vrátane úmrtí z akejkoľvek príčiny</b>						
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)
<b>Celkové prežívanie</b>						
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 <sup>4</sup>	--	--	--	236 <sup>5</sup> (9,1 %)	170 <sup>6</sup> (6,6 %)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = pomer rizika; CI = interval spoľahlivosti

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Stratifikované podľa statusu receptorov, statusu uzlín a predchádzajúcej adjuvantnej chemoterapie.

<sup>3</sup> Definícia udalostí súvisiacich podľa protokolu s prežívaním bez ochorenia: lokoregionálna recidíva, vzdialená metastáza alebo kontralaterálny karcinóm prsníka.

<sup>4</sup> Výskumná analýza cenzorujúca časy ďalšieho sledovania k dátumu zmeny liečby (ak sa uskutočnila) v skupine placeba.

<sup>5</sup> Medián ďalšieho sledovania 62 mesiacov.

<sup>6</sup> 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 suchosť pošvy. Symptóm, ktorý spôsoboval problémy najviac pacientkám v oboch skupinách liečby, bola bolesť svalov, so štatisticky významným rozdielom v prospech placeba.

#### *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 9.

**Tabuľka 9 Výsledky pri mediáne ďalšieho sledovania 32 mesiacov**

Premenná	Štatistika	Letrozol N=453	Tamoxifén N=454
Čas do progresie	Medián (95 % CI pre medián) Pomer rizika (HR) (95 % CI pre HR) P	9,4 mesiacov (8,9; 11,6 mesiacov)	6,0 mesiacov (5,4; 6,3 mesiacov) 0,72 (0,62; 0,83) <0,0001
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		0,0002

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 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 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 mieru absorpcie (medián  $t_{max}$ : 1 hodina nalačno verus 2 hodiny po jedle, a priemerná  $C_{max}$ :  $129 \pm 20,3$  nmol/l nalačno verus  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l po jedle), no rozsah absorpcie (AUC) sa nemení. Malý účinok na rýchlosť absorpcie sa nepovažuje za klinicky významný, a preto letrozol možno užívať bez ohľadu na príjem potravy.

### Distribúcia

Približne 60 % letrozolu sa viaže na bielkoviny plazmy, hlavne na albumíny (55 %). Koncentrácia letrozolu v erythrocytoch predstavuje asi 80 % plazmatickej koncentrácie. Po podaní 2,5 mg letrozolu značeného  $^{14}C$  približne 82 % rádioaktivity v plazme zodpovedalo nezmenenej látke. Systémová expozícia metabolitov 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 neaktívny karbinolový metabolit je hlavnou eliminačnou dráhou letrozolu ( $CL_m=2,1$  l/hod), no je relatívne pomalý v porovnaní s prietokom krvi pečeňou (asi 90 l/hod). Zistilo sa, že izoenzýmy 3A4 a 2A6 cytochrómu P450 sú schopné premieňať letrozol na tento metabolit. Tvorba menších 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 stanovenej v moči v priebehu 216 hodín ( $84,7 \pm 7,8$  % dávky) sa pripísalo glukuronidu karbinolového metabolitu, asi 9 % dvom neidentifikovaným metabolitom a 6 % nezmenenému letrozolu.

### Eliminácia

Zdanlivý terminálny polčas eliminácie z plazmy je asi 2 až 4 dni. Po dennom podávaní 2,5 mg sa rovnovážne hladiny 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 hodnoty v rovnovážnom stave odhadované z koncentrácií nameraných po jednorazovej dávke, naznačujúce miernu non-linearitu vo farmakokinetike letrozolu pri dennom podávaní 2,5 mg. Pretože rovnovážne hladiny sa udržiavajú dlhodobo, možno usudzovať, že nedochádza ku kontinuálnemu 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 populácie

### *Staršie pacientky*

Vek nemal vplyv na farmakokinetiku letrozolu.

### *Porucha funkcie obličiek*

V štúdiu zahŕňujúcej 19 dobrovoľníčok 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 až 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 pacientov s poruchou funkcie obličiek preto nie je potrebná úprava dávky (klírens kreatinínu  $\geq 10$  mL/min). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je k dispozícii málo informácií (klírens kreatinínu  $< 10$  mL/min).

### *Porucha funkcie pečene*

V podobnej štúdiu, na ktorej sa zúčastnili osoby s rôznym stupňom funkcie pečene, bola priemerná hodnota AUC u dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením pečene o 37 % vyššia ako u zdravých osôb, ale stále v rozmedzí, ktoré sa pozorovalo u osôb bez zhoršenej funkcie. V štúdiu, 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 dobrovoľníčok (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 zvážiť riziko/prínos u individuálnej pacientky.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V rôznych predklinických štúdiách bezpečnosti, vykonaných na štandardných druhoch zvierat, sa nedokázala systémová toxicita ani toxicita pre cieľové orgány.

Letrozol preukázal nízky stupeň akútnej toxicity u hlodavcov vystavených dávkam do 2000 mg/kg. U psov letrozol vyvolal príznaky miernej toxicity pri 100 mg/kg.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní potkanom a psom po dobu až 12 mesiacov možno najdôležitejšie pozorované výsledky pripísať farmakologickému pôsobeniu tejto 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.

Vyšetrenia *in vitro* aj *in vivo* zamerané na mutagénny potenciál letrozolu neodhalili žiadne známky akejkoľvek 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 kráľika po perorálnom podávaní klinicky významných dávok. U potkaních samíc, ktoré mali živé plody, sa zvýšila incidencia malformácií plodov vrátane vyklenutej 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 sú z hľadiska bezpečnosti použitia u ľudí jediné významné poznatky získané v skúšaníach na zvieratách.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

sodná soľ karboxymetylškrobu  
monohydrát laktózy  
kukuričný škrob  
mikrokryštalická celulóza  
koloidný oxid kremičitý  
stearát horečnatý

#### Obal tablety

žltý oxid železitý E 172  
červený oxid železitý E 172  
hypromelóza  
polydextróza  
makrogol  
chinolínová žltá E104  
triacetín  
oxid titaničitý E 171

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC-PVdC/Al blistrové stripy v baleniach po 14, 28, 30, 90 a 100 filmom obalených tablet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0336/10-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prevej registrácie: 26. mája 2010  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. októbra 2018

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2023