

Sp.zn. sukls248644/2016

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LETROVENA 2,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: letrozolum.

Jedna potahovaná tableta obsahuje letrozolum 2,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 63,0 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Zelené, kulaté, bikonvexní potahované tablety. Průměr přibližně 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Adjuvantní léčba žen v postmenopauze s časným stádiem karcinomu prsu s pozitivními hormonálními receptory.
- Prodloužená adjuvantní léčba karcinomu prsu s pozitivními hormonálními receptory u žen v postmenopauze, které prodělaly předchozí pětiletou standardní adjuvantní léčbu tamoxifenem.
- První linie léčby pokročilého karcinomu prsu s pozitivními hormonálními receptory u žen v postmenopauze.
- Léčba pokročilého karcinomu prsu u žen s přirozenou nebo uměle vyvolanou menopauzou po relapsu nebo při progresi onemocnění, které již byly léčeny antiestrogeny.
- Neoadjuvantní léčba žen v postmenopauze s HER-2 negativním karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory, kdy není vhodná chemoterapie a není indikovaný okamžitý chirurgický zákrok.

Účinnost nebyla prokázána u pacientek s karcinomem prsu s negativními hormonálními receptory.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělé a starší ženy

Doporučená dávka přípravku Letrovena je 2.5 mg jednou denně. U starších žen není nutná úprava dávkování.

U pacientek s pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu má léčba přípravkem Letrovena pokračovat až do zjištění progresu nádoru.

V adjuvantní a prodloužené adjuvantní léčbě má léčba přípravkem Letrovena pokračovat 5 let nebo dokud nedojde k relapsu onemocnění, podle toho, co nastane dříve.

V adjuvantní léčbě může být také zvažováno sekvenční schéma léčby (letrozol 2 roky následovaný tamoxifenem 3 roky) (viz body 4.4 a 5.1).

Při neoadjuvantním podávání má léčba přípravkem Letrovena pokračovat 4 až 8 měsíců, aby došlo k optimálnímu zmenšení nádoru. Pokud není odpověď dostatečná, má být léčba přípravkem Letrovena ukončena a naplánován chirurgický zákrok a/nebo s pacientkou prodiskutovány další možnosti léčby.

Pediatrická populace

Přípravek Letrovena se nedoporučuje pro užívání u dětí a dospívajících. Bezpečnost a účinnost přípravku Letrovena u dětí a dospívajících ve věku do 17 let nebyla stanovena. Jsou dostupné omezené údaje a na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Porucha funkce ledvin

Není vyžadována žádná úprava dávky přípravku Letrovena pro pacientky s poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu ≥ 10 ml/min. Pro případy poruchy funkce ledvin s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min nejsou dostupná dostatečná data (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientek s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre A nebo B) není vyžadována úprava dávky přípravku Letrovena. U pacientek s těžkou poruchou funkce jater nejsou dostupná dostatečná data. Pacientky s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre C) vyžadují pečlivé sledování (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podávání

Přípravek Letrovena má být podáván perorálně a může být podáván s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Premenopauzální endokrinní stav
- Těhotenství (viz bod 4.6)
- Kojení (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Menopauzální stav

U pacientek s nejasným menopauzálním stavem se před zahájením léčby přípravkem Letrovena musí stanovit hladiny luteinizačního hormonu (LH), folikuly-stimulujícího hormonu (FSH) a/nebo hladiny estradiolu. Přípravkem Letrovena smí užívat pouze ženy v postmenopausálním endokrinním stavu.

Porucha funkce ledvin

Letrozol nebyl studován u dostatečného počtu pacientek s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min. Potenciální poměr rizika a prospěchu u těchto pacientek má být pečlivě zvážen před podáním přípravku Letrovena.

Porucha funkce jater

U pacientek s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre C) vzrostla systémová expozice a terminální poločas přibližně dvakrát oproti zdravým dobrovolníkům. Proto je nutné tyto pacientky pečlivě sledovat (viz bod 5.2).

Vliv na kostní tkáň

Přípravek Letrovena účinně snižuje hladinu estrogenu. U žen s osteoporózou a/nebo zlomeninami v anamnéze nebo u žen se zvýšeným rizikem osteoporózy, je nutno před zahájením adjuvantní a prodloužené adjuvantní léčby stanovit kostní denzitu a monitorovat vývoj osteoporózy během léčby i po léčbě letrozolem. Má být zahájena a pečlivě monitorována přiměřená léčba nebo profylaxe. Při adjuvantním podávání v závislosti na bezpečnostním profilu pacientky může být také zvážena sekvenční léčba (letrozol 2 roky následovaný tamoxifenem 3 roky) (viz body 4.2, 4.8 a 5.1).

Další upozornění

Souběžné podávání letrozolu s tamoxifenem, dalšími antiestrogeny nebo léčivými přípravky obsahujícími estrogenu má být vyloučeno, neboť tyto látky mohou snižovat farmakologický účinek letrozolu (viz bod 4.5).

Laktosa

Pacientky se vzácnými dědičnými problémy jako je intolerance galaktózy, nedostatek laktázy nebo malabsorpce glukózy a galaktózy by neměly tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus letrozolu je částečně zprostředkován CYP2A6 a CYP3A4. Cimetidin, slabý nespecifický inhibitor enzymů CYP450, neovlivňuje koncentrace letrozolu v plazmě. Účinek silných inhibitorů CYP450 není známý. Dosud nejsou klinické zkušenosti s podáváním letrozolu v kombinaci s estrogenu nebo jinými protinádorovými přípravky s výjimkou tamoxifenu. Tamoxifen, jiné antiestrogeny nebo léčivé přípravky obsahující estrogen mohou snížit farmakologický účinek letrozolu. Navíc bylo prokázáno, že souběžné podávání tamoxifenu s letrozolem podstatně snižuje koncentrace letrozolu v plazmě. Souběžné podávání letrozolu s tamoxifenem, jinými antiestrogeny nebo estrogenu má být vyloučeno.

Letrozol *in vitro* inhibuje izoenzym 2A6 cytochromu P450 a mírně inhibuje izoenzym 2C19, ale klinický význam není známý. Proto je nutné věnovat zvláštní opatrnost současnému podávání letrozolu s léčivými přípravky, jejichž eliminace je závislá především na těchto isoenzymech a jejichž terapeutický index je úzký (např. fenytoin, klopidogrel).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v perimenopauze nebo ve fertilním věku

Letrozol má být užíván pouze ženami s jasně stanoveným postmenopauzálním stavem (viz bod 4.4). Protože byly hlášeny případy žen, u nichž došlo během léčby letrozolem k obnovení funkcí vaječnicků navzdory jasnému postmenopauzálnímu stavu na začátku léčby, má lékař v nutných případech prodiskutovat vhodnou antikoncepci.

Těhotenství

Na základě zkušeností při podání u člověka, kdy se objevily ojedinělé případy defektů plodu (splynutí labií, obojetné genitálie), letrozol může způsobit při podávání během těhotenství vrozené vývojové vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Přípravek Letrovena je kontraindikován během těhotenství (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Není známo, zda se letrozol a jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Přípravek Letrovena je kontraindikován během kojení (viz bod 4.3).

Fertilita

Farmakologickým účinkem letrozolu je snížení tvorby estrogenu inhibicí aromatáz. U premenopauzálních žen vede inhibice syntézy estrogenu zpětnou vazbou ke zvýšení hladin gonadotropinů (LH, FSH).

Zvýšené hladiny FSH stimulují růst folikulů a mohou indukovat ovulaci.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Letrovena má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Protože při užívání letrozolu byla zjištěna únava, závratě a méně často byla hlášena ospalost, je při řízení nebo obsluze strojů doporučeno dbát opatrnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Četnosti nežádoucích účinků u letrozolu jsou podloženy daty získanými především z klinických studií. Přibližně až jedna třetina pacientek léčených letrozolem pro metastatické onemocnění a přibližně 80 % pacientek s adjuvantní léčbou a prodlouženou adjuvantní léčbou zaznamenala nežádoucí účinky. Většina nežádoucích účinků se objevila během prvních týdnů léčby.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly návaly horka, hypercholesterolemie, artralgie, únava, zvýšené pocení a nauzea.

Důležité další nežádoucí účinky, které se mohou objevit při užívání letrozolu jsou: kosterní příhody, jako je osteoporóza a/nebo zlomeniny kostí, a kardiovaskulární příhody (včetně cerebrovaskulárních a tromboembolických příhod). Kategorie četností pro tyto nežádoucí reakce jsou uvedené v tabulce 1.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Četnosti nežádoucích účinků u letrozolu jsou podloženy především daty získanými z klinických studií. Následující nežádoucí účinky uvedené v tabulce 1 byly hlášené z klinických studií a z postmarketingových zkušeností s letrozolem.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky jsou řazené podle klesající četnosti výskytu, nejčastější jako první, při použití následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace

Méně časté:	Infekce močových cest
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Méně časté:	Nádorová bolest ⁽¹⁾
Poruchy krve a lymfatického systému	
Méně časté:	Leukopenie
Poruchy imunitního systému	
Není známo:	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté:	Hypercholesterolemie
Časté:	Anorexie, zvýšení chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	
Časté:	Deprese
Méně časté:	Úzkost (včetně nervozity), podrážděnost
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolesti hlavy, závratě
Méně časté:	Somnolence, nespavost, poruchy paměti, dysaestezie (včetně parestézie, hypoestézie), porucha vnímání chuti, cerebrovaskulární příhody
Poruchy oka	
Méně časté:	Katarakta, podráždění oka, rozmazané vidění
Srdeční poruchy	
Méně časté:	Palpitace ⁽¹⁾ , tachykardie, ischemické srdeční příhody (včetně nově vzniklé nebo zhoršující se anginy pectoris, angina pectoris vyžadující operaci, infarkt myokardu a ischemie myokardu)
Cévní poruchy	
Velmi časté:	Návaly horka
Časté:	Hypertenze
Méně časté:	Tromboflebitida (včetně povrchové a hluboké žilní tromboflebitidy)
Vzácné:	Plicní embolie, arteriální trombóza, cévní mozková příhoda
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté:	Dyspnoe, kašel
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Nauzea, zvracení, dyspepsie ⁽¹⁾ , zácpa, průjem, bolesti břicha
Méně časté:	Stomatitida ⁽¹⁾ , sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté:	Zvýšení jaterních enzymů
Není známo:	Hepatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté:	Nadměrné pocení
Časté:	Alopecie, vyrážka (včetně erytematózní, makulopapulózní, psoriasiformní a vesikulární vyrážky), suchost kůže
Méně časté:	Svědění, kopřivka
Není známo:	Angioedém, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Velmi časté:	Artralgie
Časté:	Myalgie, bolest kostí, osteoporóza, zlomeniny kostí
Méně časté:	Artritida
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté:	Zvýšená frekvence močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté:	Vaginální krvácení
Méně časté:	Vaginální výtok, suchost vaginy, bolestivost prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Únava (včetně asténií, malátnosti)
Časté:	Periferní otok
Méně časté:	Generalizovaný otok, horečka, suchost sliznic, žízeň
Vyšetření	
Časté:	Zvýšení tělesné hmotnosti
Méně časté:	Úbytek tělesné hmotnosti

⁽¹⁾ Nežádoucí účinky hlášené pouze při léčbě metastáz

Některé nežádoucí účinky byly při adjuvantní léčbě hlášeny s významně rozdílnými četnostmi. Následující tabulky poskytují informaci o významných rozdílech při léčbě letrozolem oproti monoterapii tamoxifenem a při sekvenční léčbě letrozol-tamoxifenem:

Tabulka 2. Adjuvantní monoterapie letrozolem oproti monoterapii tamoxifenem – nežádoucí účinky s významnými rozdíly

	Letrozol, míra výskytu	Tamoxifen, míra výskytu
Zlomeniny kostí	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporóza	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Tromboembolické příhody	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Infarkt myokardu	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Endometriální hyperplazie / karcinom endometria	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)

Poznámka: Medián doby trvání léčby 60 měsíců. Období pro hlášení zahrnuje období léčby plus 30 dní po ukončení léčby.
 Procenta v závorkách znamenají četnosti událostí po randomizaci, včetně léčby po ukončení studie.
 Střední doba sledování byla 73 měsíců.

Tabulka 3. Sekvenční léčba oproti monoterapii letrozolem – nežádoucí účinky s významnými rozdíly

	Letrozol monoterapie	Letrozol->tamoxifen	Tamoxifen->letrozol
Zlomeniny kostí	9,9%	7,6%*	9,6%
Proliferativní poruchy endometria	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hypercholesterolémie	52,5%	44,2%*	40,8%*
Návaly horka	37,7%	41,7%**	43,9%**
Vaginální krvácení	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Významně méně než při monoterapii letrozolem ** Významně více než při monoterapii letrozolem Poznámka: Období pro hlášení je během léčby nebo během 30 dní od ukončení léčby			

Popis vybraných nežádoucích účinků

Srdeční nežádoucí účinky

Při adjuvantní léčbě byly navíc k datům uvedeným v tabulce 2 (při mediánu trvání léčby 60 měsíců plus 30 dní) pro letrozol a tamoxifen hlášeny následující nežádoucí účinky: angina pectoris vyžadující operaci (1,0% oproti 1,0%); srdeční selhání (1,1% oproti 0,6%); hypertenze (5,6% oproti 5,7%); cévní mozková příhoda/přechodná ischemická ataka (2,1% oproti 1,9%).

Při prodloužené adjuvantní léčbě letrozolem (medián trvání léčby 5 let) a placebem (medián trvání léčby 3 roky) byly hlášeny: angina vyžadující chirurgický zákrok (0,8 % oproti 0,6 %); nově vzniklá nebo zhoršující se angina (1,4 % oproti 1,0 %); infarkt myokardu (1,0 % oproti 0,7 %); tromboembolická příhoda* (0,9 % oproti 0,3 %); mrtvice/přechodná ischemická ataka* (1,5 % oproti 0,8 %).

Příhody označené * byly ve dvou léčebných ramenech statisticky významně rozdílné.

Kosterní nežádoucí účinky

Bezpečnostní data týkající se kostní tkáně při adjuvantní léčbě naleznete v tabulce 2.

V prodloužené adjuvantní léčbě došlo u významně vyššího počtu pacientek léčených letrozolem ke vzniku zlomenin kostí nebo osteoporózy (zlomeniny kostí, 10,4 % a osteoporóza, 12,2 %) v porovnání s ramenem s placebem (5,8 % respektive 6,4 %). Medián trvání léčby letrozolem byl 5 let oproti 3 rokům pro placebo.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Byly hlášeny ojedinělé případy předávkování letrozolem.
Při předávkování není známá specifická léčba, léčba má být symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinní léčba. Antagonisté hormonů a příbuzné látky: inhibitory aromatázy,
ATC kód: L 02B G04

Mechanismus účinku

Letrozol je nesteroidní inhibitor aromatázy. Inhibuje enzym aromatázu kompetitivní vazbou na hem podjednotku cytochromu P450 aromatázy, což vede k redukci biosyntézy estrogenu ve všech tkáních, ve kterých je přítomen.

Farmakodynamické účinky

V případech, kde je růst nádorové tkáně závislý na přítomnosti estrogenů a kde je použita endokrinní terapie, je vyloučení stimulačního účinku estrogenů nezbytným předpokladem pro nádorovou odpověď. U žen v postmenopauze vznikají estrogény především působením enzymu aromatázy na nadledvinové androgeny - primárně na androstendion a testosteron - které jsou tímto enzymem konvertovány na estron a estradiol. Potlačení biosyntézy estrogenů v periferních tkáních a nádorové tkáni samotné je proto možné dosáhnout specifickou inhibicí enzymu aromatázy.

U zdravých žen v postmenopauze po jednorázovém podání dávek letrozolu 0,1 mg, 0,5 mg a 2,5 mg poklesla hladina estronu a estradiolu v séru oproti výchozí hodnotě o 75–78%, resp. 78%. Maximálního snížení bylo dosaženo za 48-78 hodin.

U pacientek v postmenopauze s pokročilým karcinomem prsu došlo po denních dávkách 0,1 mg až 5,0 mg ke snížení plazmatické koncentrace estradiolu, estronu a estron sulfátu o 75–95% proti výchozí hodnotě u všech léčených pacientek. S dávkami 0,5 mg a vyššími byla většina hodnot estronu a estron sulfátu pod limitem detekovatelnosti, což znamená, že s těmito dávkami bylo dosaženo vyšší suprese estrogenů. Suprese estrogenů byla u těchto pacientek udržována po celou dobu léčby.

Letrozol je vysoce specifický inhibitor aktivity aromatázy. Poškození nadledvinové steroidogeneze nebylo pozorováno. U pacientek v postmenopauze léčených denní dávkou letrozolu 0,1 mg až 5,0 mg nebyly nalezeny klinicky relevantní změny v plazmatických koncentracích kortizolu, aldosteronu, 11-deoxykortizolu, 17-hydroxyprogesteronu a ACTH nebo v plazmatické aktivitě reninu. ACTH stimulačním testem, provedeným po 6 a 12 týdnech léčby letrozolem denními dávkami 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg; 2,5 mg a 5,0 mg, nebylo zjištěno jakékoliv snížení produkce aldosteronu a kortizolu, a proto doplňková terapie glukokortikoidy a mineralokortikoidy není nutná.

Nebyly zaznamenány žádné změny plazmatických koncentrací androgenů (androstendionu a testosteronu) u zdravých žen v postmenopauze po jednorázovém podání letrozolu v dávkách 0,1 mg; 0,5 mg a 2,5 mg nebo v plazmatických koncentracích androstendionu u postmenopauzálních pacientek léčených denními dávkami 0,1 mg až 5,0 mg letrozolu, což znamená, že blokáda biosyntézy estrogenů nevede ke kumulaci androgenních prekurzorů. U pacientek léčených letrozolem nebyly ovlivněny ani plazmatické hladiny LH a FSH, ani funkce štítné žlázy, která byla hodnocena testem vychytávání TSH, T4 a T3.

Klinická účinnost a bezpečnost

Adjuvantní léčba

Studie BIG -98

BIG 1-98 byla multicentrická, dvojitě zaslepená studie, ve které bylo náhodně zařazeno více než 8 000 žen v postmenopauze s časným karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory do jedné z následujících skupin léčby:

- A. tamoxifen po dobu 5 let
- B. letrozol po dobu 5 let
- C. tamoxifen po dobu 2 let následovaný letrozolem po dobu 3 let
- D. letrozol po dobu 2 let následovaný tamoxifémem po dobu 3 let

Primárním cílem bylo stanovení přežití bez příznaků (DFS); sekundárními cíli bylo zjištění období do výskytu vzdálených metastáz (TDM), přežití bez vzdálených metastáz (DDFS), celkové přežití (OS), přežití bez systémových příznaků (SDFS), invazivního kontralaterálního karcinomu prsu a období do recidivy karcinomu prsu.

Výsledky účinnosti při mediánu sledování 26 a 60 měsíců

Údaje v tabulce 4 shrnují výsledky primární analýzy (Primary Core Analysis [PCA]) zahrnující data z ramen monoterapie (skupiny A a B) a ze dvou převáděcích ramen (C a D) při mediánu trvání léčby 24 měsíců a při mediánu doby sledování 26 měsíců a při mediánu trvání léčby 32 měsíců a mediánu sledování 60 měsíců.

5leté míry DFS byly 84 % pro letrozol a 81,4 % pro tamoxifen.

Tabulka 4. Primární analýza: Přežití bez příznaků onemocnění a celkové přežití při mediánu doby sledování 26 měsíců a při mediánu doby sledování 60 měsíců (ITT populace)

	Primární analýza					
	Medián sledování 26 měsíců			Medián sledování 60 měsíců		
	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% CI) <i>P</i>	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% CI) <i>P</i>
Přežití bez příznaků onemocnění	351	428	0,81	585	664	0,86
(primární) - příhody (definované protokolem ²)			(0,70, 0,93) 0,003			(0,77, 0,96) 0,008
Celkové přežití (sekundární)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)
Počet úmrtí						

HR = Poměr rizika; CI = Interval spolehlivosti

¹ Log rank test, stratifikováno dle randomizace a použití chemoterapie (ano/ne)

² DFS události: loko-regionální rekurence, vzdálené metastázy, invazivní kontralaterální karcinom prsu, další (s výjimkou karcinomu prsu) primární malignita, úmrtí z jakékoli příčiny bez předchozího výskytu karcinomu.

Výsledky při mediánu doby sledování 73 měsíců (pouze ramena s monoterapií)

Analýza ramen s monoterapií (MAA) dlouhodobá aktualizace účinnosti letrozolu v monoterapii v porovnání s monoterapií tamoxifenem (medián trvání adjuvantní léčby: 5 let) je uvedený v Tabulce 5.

Tabulka 5. Analýza ramen s monoterapií: Přežití bez příznaků onemocnění a celkové přežití při mediánu doby sledování 73 měsíců (ITT populace)

	Letrozol	Tamoxifen N=2459	Poměr rizik ¹ (95% CI)	Hodnota P
Přežití bez příznaků onemocnění primární ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Období do výskytu vzdálených metastáz (sekundární)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Celkové přežití (sekundární) - úmrtí	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
Cenzurovaná analýza DFS ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
Cenzurovaná analýza OS ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

¹ Log rank test, stratifikováno dle randomizace a použití chemoterapie (ano/ne)

² DFS události: loko-regionální rekurence, vzdálené metastázy, invazivní kontralaterální karcinom prsu, další primární malignita (jiná než karcinom prsu), úmrtí z jakékoli příčiny bez předchozího výskytu karcinomu.

³ Pozorování v rameni s tamoxifenem cenzurované selektivně v době převodu na letrozol

Analýzy sekvenční léčby (STA)

Analýzy sekvenční léčby (STA) hodnotily druhý primární cíl studie BIG 1-98, zejména zda fázování tamoxifenu a letrozolu může být účinnější než monoterapie. Nebyly zjištěny významné rozdíly v DFS, OS, SDFS, nebo DDFS z převodu s ohledem na monoterapii (**tabulka 6**).

Tabulka 6. Analýzy sekvenční léčby přežití bez příznaků onemocnění s letrozolem jako počátečním endokrinním agens (STA populace s fázovanou léčbou)

	N	Počet událostí ¹	Poměr rizika ²	(97,5% interval spolehlivosti)	Cox model P-hodnota
[Letrozol →]Tamoxifen	1460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
Letrozol	1463			178	

¹ Definice v protokolu, zahrnuje další primární malignity jiné než karcinom prsu, po převodu / za dva roky

² Upravené použitím chemoterapie

Nebyly zjištěny významné rozdíly v DFS, OS, SDFS nebo DDFS v žádném párovém porovnání analýz sekvenční léčby od randomizace (Tabulka 7).

Tabulka 7. Analýza sekvenční léčby od randomizace (STA-R) přežití bez příznaků onemocnění (ITT STA-R populace)

	Letrozol → Tamoxifen	Letrozol

Počet pacientek	1540	1546
Počet pacientek s výskytem DFS (definice dle protokolu)	236	248
Poměr rizik (99% CI)	0,96 (0,76; 1,21)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen²
Počet pacientek	1540	1548
Počet pacientek s výskytem DFS (definice dle protokolu)	236	269
Poměr rizik (99% CI)	0,87 (0,69; 1,09)	

¹ Upravené použitím chemoterapie (ano/ne)

² 624 (40%) pacientek selektivně převedených na letrozol po odslepení ramene s tamoxifenem v roce 2005

Studie D2407

Studie D2407 je otevřená, randomizovaná, multicentrická postmarketingová bezpečnostní studie uspořádaná za účelem porovnání účinků adjuvantní léčby letrozolem a tamoxifenem na denzitu kostního minerálu (BMD) a lipidových profilů v séru. Celkem 262 pacientkám byl přiřazen letrozol po dobu 5 let nebo tamoxifen po dobu 2 let následovaný letrozolem po dobu 3 let.

Po 24 měsících byl statisticky významný rozdíl v primárních cílech; BMD lumbálních obratlů (L2-L4) v rameni s letrozolem vykazovala medián snížení o 4,1 % oproti mediánu zvýšení o 0,3 % v rameni s tamoxifenem.

U žádné pacientky s normální vstupní hodnotou BMD se neobjevila během 2 let léčby osteoporóza a pouze u 1 pacientky s osteopenií při vstupu do studie (T score -1,9) se objevila během doby léčby osteoporóza (hodnoceno centrálně).

Výsledky celkové hodnoty BMD celkového proximálního femuru byly obdobné výsledkům BMD lumbální páteře, ale méně výrazné.

Mezi léčebnými rameny nebyl významný rozdíl ve výskytu zlomenin – 15 % v rameni s letrozolem, 17 % v rameni s tamoxifenem.

V rameni s tamoxifenem klesl po 6 měsících medián hladin celkového cholesterolu o 16 % oproti vstupnímu stavu, a toto snížení bylo udrženo při následných návštěvách až do 24 měsíců. V rameni s letrozolem byly hladiny celkového cholesterolu v průběhu sledování relativně stálé a vykazovaly statisticky významný rozdíl ve prospěch tamoxifenu ve všech časových bodech.

Prodloužená adjuvantní léčba (MA-17)

V multicentrické, dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii (MA-17) více než 5100 žen v postmenopauze s receptor - pozitivním nebo neznámým primárním karcinomem prsu, které dokončily adjuvantní léčbu tamoxifenem (4,5 až 6 let) bylo randomizováno do skupiny s letrozolem nebo s placebem na dobu 5 let.

Primárním cílem bylo přežití bez projevu onemocnění, definované jako interval mezi randomizací a nejčasnějším výskytem loko-regionálních rekurencí, vzdálených metastáz nebo kontralaterálního karcinomu prsu.

První plánovaná interim analýza při mediánu sledování okolo 28 měsíců (25% pacientů bylo sledováno nejméně 38 měsíců) prokázala, že letrozol významně snížil riziko rekurence karcinomu prsu o 42 % v porovnání s placebem (HR 0,58; 95% CI 0,45; 0,76; $P=0,00003$). Přínos ve prospěch letrozolu byl pozorován bez ohledu na nodální stav. V celkovém přežití nebyl významný rozdíl: (letrozol 51 úmrtí; placebo 62; HR 0,82; 95% CI 0,56; 1,19).

Následně byla studie po první interim analýze odslepena a pokračovala jako otevřená a pacientkám v rameni s placebem byl povolen přechod na letrozol na dobu až do 5 let léčby. Více než 60 % vhodných pacientek (bez onemocnění při odslepení) zvolilo přechod na letrozol. Závěrečná analýza zahrnovala 1551 žen, které přešly z placeba na letrozol s mediánem 31 měsíců (rozmezí 12 až 106 měsíců) po dokončení adjuvantní terapie tamoxifenem. Medián trvání léčby pro letrozol po převodu byl 40 měsíců.

Závěrečná analýza provedená při mediánu doby sledování 62 měsíců potvrdila signifikantní snížení rizika rekurence karcinomu prsu s letrozolem.

Tabulka 8. Přežití bez příznaků onemocnění a celkové přežití (modifikovaná ITT populace)

	Medián sledování 28 měsíců			Medián sledování 62 měsíců		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² P hodnota	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² P hodnota
Přežití bez příznaků onemocnění³						
Příhody	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)
4-letý poměr DFS	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Přežití bez příznaků onemocnění³, včetně úmrtí z jakýchkoli příčin						
Příhody	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77; 1,03)
5-letý poměr DFS	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Vzdálené metastázy						
Příhody	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 příhody						
Úmrtí	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Úmrtí ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = Poměr rizika; CI = interval spolehlivosti

¹ Po odslepení studie v roce 2003 bylo 1551 pacientek randomizovaných v rameni s placebem (60 % těch, které byly vhodné pro převedení, t.j. nemocné bez příznaků onemocnění) převedeno na letrozol v mediánu 31 měsíců po randomizaci. Zde uvedené analýzy opomíjí selektivní převod.

² Stratifikováno podle stavu receptorů, stavu uzlin a předchozí adjuvantní chemoterapie.

³ DFS příhody byly protokolem definovány jako vznik loko – regionální rekurence, vzdálené metastázy nebo kontralaterální karcinom prsu.

⁴ Výzkumná analýza, cenzurující v rameni s placebem doby sledování v datu převodu (pokud byl proveden).

⁵ Medián sledování 62 měsíců.

⁶ Medián sledování do převodu (pokud byl proveden) 37 měsíců.

V kostní substudii MA-17, v níž byl souběžně podáván vápník a vitamin D, bylo zjištěno výraznější snížení BMD v porovnání s výchozím stavem při podání letrozolu v porovnání s placebem. Jediný statisticky významný rozdíl se objevil po 2 letech v celkovém BMD celkového proximálního femuru (medián snížení u letrozolu 3,8 % oproti mediánu snížení u placeba o 2,0 %).

V lipidové podstudii MA-17 nebyly zjištěny významné rozdíly mezi letrozolem a placebem v hodnotě celkového cholesterolu nebo jakékoli lipidové frakce.

V aktualizované podstudii kvality života nebyly zjištěny mezi léčbami významné rozdíly ve skóre celkového fyzického stavu nebo ve skóre celkového duševního stavu nebo v žádné oblasti stupnice skóre SF-36. V MENQOL škále byl postižen výrazně vyšší počet žen v rameni s letrozolem než v rameni s placebem (obvykle v prvním roce léčby) příznaky odvozenými od estrogenové deprivace – návaly horka a suchost vagíny. Příznakem, který postihl většinu pacientek v obou ramenech léčby, byla bolest svalů se statisticky významným rozdílem ve prospěch placeba.

Neoadjuvantní léčba

Dvojitě zaslepená studie (P024) byla provedena u 337 pacientek v postmenopauze s karcinomem prsu náhodně přiřazených k léčbě letrozolem 2,5 mg po dobu 4 měsíců nebo léčbě tamoxifenem po dobu 4 měsíců. Na začátku studie měly všechny pacientky nádory ve stádiích T2-T4c, N0-2, M0, ER a/nebo PgR pozitivní a žádná z pacientek nebyla způsobilá pro prs zachovávající operaci. Na základě klinického vyhodnocení bylo 55 % objektivních odpovědí v rameni s letrozolem oproti 36 % v rameni s tamoxifenem ($P<0,001$). Tento nález byl shodně potvrzen ultrazvukem (letrozol 35 % oproti tamoxifenu 25 %, $P=0,04$) a mamografií (letrozol 34 % oproti tamoxifenu 16 %, $P<0,001$). Celkem 45 % pacientek ve skupině s letrozolem oproti 35 % pacientek ve skupině s tamoxifenem ($P=0,02$) podstoupilo prs zachovávající léčbu. Podle klinického vyhodnocení mělo během 4měsíční předoperační léčby progresi onemocnění 12 % pacientek léčených letrozolem a 17 % pacientek léčených tamoxifenem.

První linie léčby

Byla provedena kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie srovnávající účinek letrozolu 2,5 mg s tamoxifenem 20 mg jako první linie léčby žen v postmenopauze s pokročilým karcinomem prsu. U 907 žen byl zjištěn lepší účinek letrozolu proti tamoxifenu v parametrech doby do progresse onemocnění (primární cíl) a celkové objektivní odpovědi, doby do selhání léčby a klinického prospěchu.

Tabulka 9. Výsledky s mediánem následného sledování 32 měsíců

Proměnná	Statistika	Letrozol n=453	Tamoxifen n=454
Doba do progresse onemocnění	Medián	9,4 měsíců	6.0 měsíců
	(95% CI pro medián)	(8,9; 11,6 měsíců)	(5.4; 6.3 měsíců)
	Poměr rizik (HR)	0,72	
	(95% CI pro HR)	(0,62; 0,83)	
	<i>p</i>	<0,0001	

Četnost objektivní odpovědi (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI pro četnost)	(28,36%)	(17,25%)
	Poměr šancí	1,78	
	(95% CI pro poměr šancí)	(1,32; 2,40)	
	<i>p</i>	0,0002	

Doba do progresu onemocnění i objektivní odpověď byly významně delší/vyšší pro letrozol nezávisle na tom, zda byla podávána adjuvantní antiestrogenní léčba nebo ne. Doba do progresu byla významně delší u letrozolu bez ohledu na dominující místo onemocnění. Medián doby do progresu byl 12,1 měsíce pro letrozol a 6,4 měsíce pro tamoxifen u pacientek s onemocněním pouze měkkých tkání a medián 8,3 měsíce pro letrozol a 4,6 měsíce pro tamoxifen u pacientek s viscerálními metastázami.

Uspořádání studie dovozovalo pacientkám při progresu onemocnění přechod na jinou terapii nebo ukončení účasti ve studii. Přibližně 50 % pacientek přešlo na opačné rameno léčby a přechod byl prakticky ukončen do 36 měsíců. Medián doby do přechodu byl 17 měsíců (letrozol na tamoxifen) a 13 měsíců (tamoxifen na letrozol).

Výsledkem léčby letrozolem při léčbě v první linii pokročilého karcinomu prsu byl medián doby přežití 34 měsíců ve srovnání s 30 měsíci u tamoxifenu (logrank test $p = 0,53$, statisticky nevýznamné). Absence zvýhodnění letrozolu v parametru celkového přežití může být vysvětlena zkříženým uspořádáním studie.

Druhá linie léčby

Byly provedeny dvě dobře kontrolované studie, porovnávající dvě dávky letrozolu 0,5 mg a 2,5 mg s megestrolacetátem a aminoglutethimidem u žen v postmenopauze s pokročilým karcinomem prsu, dříve léčených antiestrogeny.

Doba do progresu nebyla mezi letrozolem 2,5 mg a megestrol-acetátem ($p = 0,07$) významně odlišná. Statisticky významné rozdíly ve prospěch letrozolu v dávce 2,5 mg při srovnání s megestrol-acetátem byly pozorované v parametrech celkové míry objektivní odpovědi (24 % proti 16 %, $p = 0,04$) a doby do selhání léčby ($p = 0,04$). Celkové přežití nebylo mezi oběma rameny významně rozdílné ($p = 0,2$).

Ve druhé klinické studii míra odpovědi na léčbu nebyla statisticky významně odlišná mezi letrozolem 2,5 mg a aminoglutethimidem ($p = 0,06$). Letrozol 2,5 mg byl statisticky lepší než aminoglutethimid v parametru doby do progresu ($p = 0,008$), doby do selhání léčby ($p = 0,003$) a celkového přežití ($p = 0,002$).

Karcinom prsu u mužů

Použití letrozolu mužů s karcinomem prsu nebylo studováno.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Letrozol je rychle a kompletně absorbován ze zažívacího ústrojí (průměr absolutní biologické dostupnosti je 99,9 %). Potrava mírně snižuje rychlost absorpce (medián t_{max} : 1 hodina nalačno proti 2 hodinám po jídle; průměrná hodnota C_{max} 129 ± 20,3 nmol/l nalačno proti 98,7 ± 18,6 nmol/l po jídle), ale rozsah absorpce (AUC) je nezměněn. Tento minimální vliv na rychlost absorpce není považován za klinicky významný, a proto může být letrozol užíván bez ohledu na dobu jídla.

Distribuce

Letrozol je přibližně z 60 % vázán na bílkoviny plazmy, především na albumin (55 %). Koncentrace letrozolu v erythrocytech je asi 80 % hodnoty koncentrace letrozolu v plazmě. Po aplikaci 2,5 mg letrozolu značeného ^{14}C bylo přibližně 82 % radioaktivity nalezené v plazmě ve formě nezměněné výchozí sloučeniny. Systémové ovlivnění organismu metabolity letrozolu je proto nízké. Letrozol je rychle a extenzivně distribuován do tkání, jeho distribuční objem při rovnovážném stavu (steady state) je asi $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformace

Hlavním způsobem metabolizace letrozolu je jeho přeměna na farmakologicky neaktivní metabolit karbinol ($\text{Cl}_m = 2,1$ l/hod), ale ve srovnání s hodnotou průtoku krve játry (90 l/hod) je relativně pomalá. Do metabolizace letrozolu na tento metabolit karbinolu jsou zapojeny izoenzymy 3A4 a 2A6 cytochromu P450. Tvorba menších množství nedostatečně definovaných metabolitů, stejně tak jako přímé vylučování do moči a stolice, hraje v celkovém vylučování letrozolu jen menší úlohu. Během dvou týdnů po aplikaci 2,5 mg letrozolu značeného ^{14}C zdravým ženám v postmenopauze bylo $88,2 \pm 7,6$ % radioaktivity vyloučeno močí a $3,8 \pm 0,9$ % stolicí. Za 216 hodin bylo v moči detekováno $84,7 \pm 7,8$ % podané dávky. Minimálně 75 % vyloučené radioaktivity bylo ve formě glukuronidovaného metabolitu karbinolu, 9 % ve formě dvou nedefinovaných metabolitů a 6 % letrozolu bylo vyloučeno v nezměněné formě.

Eliminace

Terminální eliminační poločas z plazmy je asi 2 dny. Po denní aplikaci dávky 2,5 mg bylo dosaženo rovnovážného stavu (steady-state) během 2 až 6 týdnů. Plazmatické koncentrace v rovnovážném stavu jsou přibližně 7x vyšší než po jednorázovém podání dávky 2,5 mg, ale jsou 1,5 až 2x vyšší než hodnoty v rovnovážném stavu, vypočtené z koncentrací naměřených po jednom podání, což svědčí o mírné nelinearitě ve farmakokinetice letrozolu při denním podávání dávky 2,5 mg. Vzhledem k tomu, že je po celou dobu udržován rovnovážný stav, je možné uzavřít, že nedochází ke kontinuální kumulaci letrozolu.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší ženy

Farmakokinetika letrozolu není závislá na věku.

Porucha funkce ledvin

Ve studii zahrnující 19 dobrovolníků s různým stupněm poruchy funkce ledvin (24 hod. clearance kreatininu 9-116 ml/min) nebyl nalezen žádný vliv na farmakokinetiku letrozolu po jednorázovém podání dávky 2,5 mg.

Porucha funkce jater

V podobné studii provedené u dobrovolníků s různým stupněm poruchy funkce jater byla průměrná hodnota AUC u dobrovolníků se střední poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre B) o 37 % vyšší než u zdravých jedinců, ale stále ještě v rozmezí sledovaném u dobrovolníků bez poruchy funkce. Ve studii porovnávající farmakokinetiku letrozolu po jednorázovém perorálním podání u 8 mužů s jaterní cirhózou a těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre C) s jedinci zdravými (N=8), byla hodnota AUC a biologický poločas zvýšeny o 95 %, respektive 187 %. Proto má být letrozol u pacientek se závažnou poruchou funkce jater podáván opatrně a po zvážení potenciálního rizika proti prospěchu u jednotlivých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V různých předklinických bezpečnostních studiích provedených na standardních zvířecích druzích nebyla prokázána systémová toxicita ani toxicita cílových orgánů.

Nízký stupeň akutní toxicity byl zjištěn u hlodavců po dávce letrozolu až 2 000 mg/kg. U psů se objevily příznaky střední toxicity po dávce 100 mg/kg.

Chronické studie toxicity byly provedeny u potkanů a psů až do 12 měsíců, hlavní pozorované příznaky byly způsobeny především farmakologickými účinky přípravku. U obou druhů nebyly pozorovány nežádoucí účinky do dávky 0,3 mg/kg.

V *in vivo* ani *in vitro* studiích mutagenního potenciálu letrozolu nebyla zjištěna genotoxicita.

V testu kancerogenity v délce trvání 104 týdnů nebyl prokázán výskyt nádorů, které by měly souvislost s podáváním letrozolu samcům potkanů. U samic potkanů byla po všech dávkách letrozolu snížena incidence benigních i maligních nádorů mléčné žlázy.

Po perorálním podání klinicky relevantních dávek byl letrozol embryotoxický a fetotoxický u březích samic potkanů a králíků. U březích potkaních samic došlo ke zvýšení incidence fetálních malformací včetně vyklenutí lebky a fúze centrálních částí krčních obratlů. U králíků nebyla zvýšená incidence fetálních malformací zjištěna. Není známo, zda šlo o nepřímý následek farmakologických vlastností (inhibice biosyntézy estrogenu) nebo přímý účinek léku (viz body 4.3 a 4.6).

Předklinická pozorování byla omezena pouze na ta, o kterých je známo, že souvisí s farmakologickým působením, které se týká bezpečnosti užití u lidí a jsou odvozena ze studií na zvířatech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza,
koloidní bezvodý oxid křemičitý,
monohydrát laktosy,
kukuřičný škrob,
sodná sůl karboxymethylškrobu,
magnesium-stearát

Potah tablety:

polyvinylalkohol,
oxid titaničitý (E-171),
mastek,
makrogol,
hlinitý lak chinolinové žlutí (E-104),
hlinitý lak oranžové žlutí (E-110),
hlinitý lak indigokarmínu (E-132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Přípravek je dostupný v balení po 30, 50 nebo 100 potahovaných tabletách ve 3, 5 nebo 10 průhledných, bezbarvých PVC/Al blistrech po 10 tabletách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Oncogenerika Sp. z o.o.
5/7 Krzywickiego Str.
02-078 Warsaw
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/886/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10.11.2010
Datum posledního prodloužení registrace: 1.4.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

03.10.2016