

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Letrozol Sandoz d.d. 2,5 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg letrozolu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát laktózy, zodpovedajúci 80,75 mg bezvodkej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Tmavožltá, okrúhla (s priemerom 6,1 mm), mierne bikonvexná, filmom obalená tableta s označením „5“ na jednej strane a „H“ na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Adjuvantná liečba postmenopauzálnych žien s invazívnym karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory vo včasnom štádiu.
- Predĺžená adjuvantná liečba invazívneho hormonálne závislého karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien, ktoré v predchádzajúcich 5 rokoch dostávali štandardnú adjuvantnú liečbu tamoxifénom.
- Liečba prvej línie pokročilého hormonálne závislého karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien.
- Liečba pokročilého karcinómu prsníka po recidíve alebo progresii ochorenia u žien v stave prirodzenej alebo umelo navodenej endokrínnej menopauzy, ktoré boli predtým liečené antiestrogénmi.
- Neoadjuvantná liečba karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien s pozitívnymi hormonálnymi receptormi, negatívnymi na HER-2, kedy chemoterapia nie je vhodná a okamžitý chirurgický zákrok nie je indikovaný.

Účinnosť liečby nebola dokázaná pri liečbe karcinómu prsníka u pacientok s negatívnymi hormonálnymi receptormi.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Dospelé a staršie pacientky*

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

U pacientok s pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka má liečba Letrozolom Sandoz d.d. 2,5 mg pokračovať až do zjavnej progresie nádoru.

Pri adjuvantnej a predĺženej adjuvantnej liečbe sa má v liečbe Letrozolom Sandoz d.d. 2,5 mg pokračovať po dobu 5 rokov alebo do výskytu recidívy nádoru, podľa toho, čo nastane skôr.

Pri adjuvantnej liečbe je možné tiež zvážiť sekvenčný plán liečby (letrozol 2 roky, nasledovaný tamoxifénom počas 3 rokov) (pozri časť 4.4 a 5.1).

Pri neoadjuvantnej liečbe možno Letrozol Sandoz d.d. 2,5 mg podávať 4 až 8 mesiacov, aby sa dosiahlo optimálne zmenšenie nádoru. Ak odpoveď nie je dostatočná, má sa liečba Letrozolom Sandoz d.d. 2,5 mg ukončiť a napláňovať chirurgický zákrok a/alebo prediskutovať s pacientkou ďalšie možnosti liečby.

#### *Pediatrická populácia*

Letrozol Sandoz d.d. 2,5 mg sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich. Bezpečnosť a účinnosť Letrozolu Sandoz d.d. 2,5 mg u detí a dospievajúcich vo veku do 17 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  $\geq 10$  ml/min nie je potrebná úprava dávky Letrozolu Sandoz d.d. 2,5 mg. V prípade renálnej insuficiencie s klírensom kreatinínu nižším ako 10 ml/min nie sú k dispozícii dostatočné údaje (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientok s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie pečene (trieda A alebo B podľa Childovho-Pughovho skóre) nie je potrebná úprava dávky Letrozolu Sandoz d.d. 2,5 mg. Pre pacientky s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii dostatočné údaje. Pacientky s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovho-Pughovho skóre) si vyžadujú starostlivý dohľad (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### Spôsob podávania

Letrozol Sandoz d.d. 2,5 mg sa má užívať perorálne a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Pacientka má užiť vynechanú dávku, hneď ako si spomenie. Ak sa však už blíži čas na ďalšiu dávku (v priebehu 2 až 3 hodín), zabudnutú dávku je potrebné vynechať a pacientka má pokračovať v pravidelnej dávkovacej schéme. Dávka sa nemá zdvojnásobiť, pretože pri denných dávkach vyšších ako odporúčaná dávka 2,5 mg sa pozorovala nadmerná systémová expozícia (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Predmenopauzálny endokrinný stav
- Gravidita (pozri časť 4.6)
- Laktácia (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 Sandoz d.d. 2,5 mg stanoviť hladiny luteinizačného hormónu (LH), folikuly stimulujúceho hormónu (FSH) a/alebo estradiolu. Letrozol Sandoz d.d. 2,5 mg sa má podávať iba ženám v postmenopauzálnom endokrinnom stave.

#### Porucha funkcie obličiek

Letrozol Sandoz d.d. 2,5 mg sa neskúmal u dostatočného počtu pacientok s klírensom kreatinínu menej ako 10 ml/min. Pred podávaním Letrozolu Sandoz d.d. 2,5 mg týmto pacientkam sa má dôsledne zvážiť potenciálne riziko/prínos.

### Porucha funkcie pečene

U pacientok s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childovho-Pughovho skóre) boli systémová expozícia a terminálny polčas približne dvojnásobné v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Preto je nutné mať tieto pacientky pod starostlivým dohľadom (pozri časť 5.2).

### Účinky na kosti

Letrozol Sandoz d.d. 2,5 mg je liek, ktorý účinne znižuje hladinu estrogénov. U žien s osteoporózou a/alebo fraktúrami v anamnéze alebo u ktorých je zvýšené riziko osteoporózy, sa má zmerať minerálna denzita kostí pred začiatkom adjuvantnej a predĺženej adjuvantnej liečby a má sa monitorovať počas liečby a následne po liečbe letrozolom. Ak je to potrebné, má sa začať a dôsledne monitorovať liečba alebo profylaxia osteoporózy. Pri adjuvantnej liečbe možno v závislosti od bezpečnostného profilu pacientky tiež zvážiť sekvenčnú schému liečby (letrozol 2 roky, nasledovaný tamoxifénom počas 3 rokov) (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 prijať primerané opatrenia (napr. šľachu imobilizovať) (pozri časť 4.8).

### Ďalšie upozornenia

Súbežnému podávaniu Letrozolu Sandoz d.d. 2,5 mg s tamoxifénom, ďalšími antiestrogénmi alebo liečbami obsahujúcimi estrogény sa treba vyhnúť, keďže tieto látky môžu znížiť farmakologický účinok letrozolu (pozri časť 4.5).

### Letrozol Sandoz d.d. 2,5 mg obsahuje laktózu

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

### Letrozol Sandoz d.d. 2,5 mg obsahuje sodík

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Metabolizmus letrozolu je čiastočne sprostredkovaný pomocou CYP2A6 a CYP3A4. Cimetidín, ktorý je slabý, nešpecifický inhibítor enzýmov CYP450, nemal vplyv na plazmatické koncentrácie letrozolu. Účinok silných inhibítorov CYP450 nie je známy.

Doteraz nie sú klinické skúsenosti s použitím letrozolu v kombinácii s estrogénmi alebo s inými antineoplastickými látkami, s výnimkou tamoxifénu. Tamoxifén, iné antiestrogény alebo liečby obsahujúce estrogény môžu znížiť farmakologický účinok letrozolu. Navyše sa preukázalo, že súbežné podávanie tamoxifénu a letrozolu podstatne znižuje plazmatické koncentrácie letrozolu. Súbežnému podávaniu letrozolu s tamoxifénom, s inými antiestrogénmi alebo s estrogénmi sa treba vyhnúť.

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

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy v perimenopauze alebo vo fertilnom veku

Letrozol Sandoz d.d. 2,5 mg sa má používať iba u žien s jasne preukázaným postmenopauzálnym stavom (pozri časť 4.4). Keďže sú hlásenia o ženách, u ktorých sa počas liečby letrozolom obnovili ovariálne funkcie napriek jasnému postmenopauzálnemu stavu na začiatku liečby, má lekár v prípade potreby prediskutovať s pacientkou vhodnú antikoncepciu.

### Gravidita

Na základe skúseností u ľudí, u ktorých sa vyskytli ojedinelé prípady vrodených porúch (zrast pyskov, nejednoznačné genitálie), môže Letrozol Sandoz d.d. 2,5 mg spôsobiť vrodené malformácie, keď je podávaný počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Letrozol Sandoz d.d. 2,5 mg 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 pre novorodencov/dojčatá nemôže byť vylúčené.

Letrozol Sandoz d.d. 2,5 mg je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3).

### Fertilita

Farmakologickým účinkom letrozolu je zníženie tvorby estrogénov inhibíciou aromatázy. U žien pred menopauzou vedie inhibícia syntézy estrogénov k zvýšeniu hladín gonadotropínov (LH, FSH). Zvýšené hladiny FSH zase stimulujú rast folikulov a môžu vyvolať ovuláciu.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Letrozol Sandoz d.d. 2,5 mg má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže sa počas liečby letrozolom pozorovala únava a závraty a menej často bola hlásená somnolencia, odporúča sa pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov opatrnosť.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Frekvencie nežiaducich reakcií letrozolu sú založené hlavne na údajoch získaných z klinických skúšaní.

Nežiaduce reakcie sa vyskytli približne u jednej tretiny pacientok liečených letrozolom pri metastatickom ochorení a u približne 80 % pacientok pri adjuvantnej liečbe ako aj pri predĺženej adjuvantnej liečbe. Väčšina nežiaducich reakcií sa objavila počas prvých týždňov liečby.

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

Ďalšími významnými nežiaducimi reakciami, ktoré sa môžu vyskytnúť pri letrozole sú: udalosti súvisiace s kostrou, ako sú osteoporóza a/alebo fraktúry kostí, a kardiovaskulárne príhody (vrátane cerebrálnych a tromboembolických príhod). Kategórie frekvencií týchto nežiaducich účinkov sú opísané v Tabuľke 1.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich reakcií letrozolu sú založené hlavne na údajoch získaných z klinických skúšaní.

Nasledovné nežiaduce liekové reakcie, uvedené v Tabuľke 1, boli hlásené v klinických štúdiách s letrozolom a po uvedení lieku na trh.

#### **Tabuľka 1:**

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), 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:	anafylaktická reakcia
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Veľmi časté:	hypercholesterolémia
Časté:	znížená chuť do jedla, 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, hypestézie), dysgeúzia, 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 angina 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:	plúcna embólia, arteriálna trombóza, cerebrálny infarkt
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Menej časté:	dyspnoe, kašeľ
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté:	nauzea, dyspepsia <sup>1</sup> , zápcha, bolesť brucha, hnačka, vracanie
Menej časté:	suchosť v ústach, stomatitída <sup>1</sup>
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
Menej časté:	zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov, hyperbilirubinémia, žltacka
Neznáme:	hepatitída
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Veľmi časté:	hyperhidróza
Časté:	alopécia, vyrážka (vrátane erytematóznej, makulopapulárnej, psoriatickej a vezikulárnej vyrážky), suchá koža
Menej časté:	pruritus, urtikária
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, zlomeniny kostí, artritída
Menej časté:	tendinitída

Zriedkavé:	pretrhnutie šľachy
Neznáme:	skákavý prst
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Menej časté:	polakizúria
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Časté:	vaginálne krvácanie
Menej časté:	vaginálny výtok, vulvovaginálna suchosť, bolesť prsníkov
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Veľmi časté:	únavy (vrátane asténie, malátnosti)
Časté:	periférny edém, bolesť na hrudi
Menej časté:	generalizovaný edém, suchosť slizníc, smäd, pyrexia
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Časté:	zvýšená hmotnosť
Menej časté:	znížená hmotnosť

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

Niektoré nežiaduce reakcie boli pri adjuvantnej liečbe hlásené s výrazne rozdielnymi frekvenciami. Nasledujúce tabuľky poskytujú informácie o významných rozdieloch medzi monoterapiou letrozolom a tamoxifénom a sekvenčnou liečbou 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 ukončení alebo vysadení liečby v štúdiu. Rozdiely sú založené na pomere rizík a 95% intervale spoľahlivosti.				

**Tabuľka 3: Sekvenčná liečba v porovnaní s monoterapiou letrozolom – nežiaduce udalosti s významnými rozdielmi**

	<b>Monoterapia letrozolom</b>	<b>Letrozol-&gt;tamoxifén</b>	<b>Tamoxifén-&gt;letrozol</b>
	<b>N = 1535</b>	<b>N = 1527</b>	<b>N = 1541</b>
	<b>5 rokov</b>	<b>2 roky-&gt; 3 roky</b>	<b>2 roky-&gt; 3 roky</b>
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 hlásili popri údajoch uvedených v Tabuľke 2 nasledujúce nežiaduce udalosti pre letrozol resp. pre tamoxifén (pri mediáne trvania liečby 60 mesiacov plus 30 dní): angina pectoris vyžadujúca chirurgický zákrok (1,0 % oproti 1,0 %), srdcové zlyhanie (1,1 % oproti 0,6 %), hypertenzia (5,6 % oproti 5,7 %), cerebrovaskulárne príhody/transzitórny ischemický atak (2,1 % oproti 1,9 %).

Pri predĺženej adjuvantnej liečbe sa hlásili pre letrozol (medián trvania liečby 5 rokov) resp. pre placebo (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 %).

Udalosti označené \* boli v oboch skupinách liečby štatisticky významne rozdielne.

#### *Nežiaduce reakcie súvisiace s kostrou*

Údaje o bezpečnosti súvisiace s kostrou pri adjuvantnom použití, pozri Tabuľku 2.

Pri predĺženej adjuvantnej liečbe sa fraktúry kostí alebo osteoporóza vyskytli u významne väčšieho počtu pacientok liečených letrozolom (fraktúry kostí 10,4 % a osteoporóza 12,2 %) ako v skupine pacientok s placebom (5,8 % resp. 6,4 %). Medián trvania liečby bol 5 rokov pri letrozole v porovnaní s 3 rokmi pre placebo.

### 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**

Zaznamenané boli ojedinelé prípady predávkovania letrozolom.

Nie je známa žiadna 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: inhibítory aromatázy, ATC kód: L02BG04

### Farmakodynamické účinky

Odstránenie stimulačných účinkov estrogénov na rast je predpokladom odpovede nádoru na liečbu v prípadoch, keď rast nádorového tkaniva závisí od prítomnosti estrogénov a keď sa používa endokrinná liečba. U postmenopauzálnych žien sú estrogény tvorené hlavne pôsobením enzýmu aromatázy, ktorá premieňa nadobličkové androgény – predovšetkým androsténdión a testosterón – na estrón a estradiol. Supresia biosyntézy estrogénov v periférnych tkanivách a v samotnom nádorovom tkanive sa preto dá dosiahnuť špecifickou inhibíciou enzýmu aromatázy.

Letrozol je nesteroidný inhibítor aromatázy. Inhibuje enzým aromatázu kompetitívnou väzbou na hém cytochrómu P450 aromatázy, čo má za následok zníženie biosyntézy estrogénov vo všetkých tkanivách.

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, v uvedenom poradí. Maximálny pokles sa dosiahne za 48 – 78 hodín.

U postmenopauzálnych pacientok s pokročilým karcinómom prsníka znížili denné dávky 0,1 - 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 viaceré hodnoty estrónu a estrónsulfátu pod hranicou detekcie, čo naznačuje, že s týmito dávkami sa dosiahne vyššia supresia estrogénov. Supresia tvorby estrogénov pretrvávala počas celej liečby u všetkých takýchto pacientok.

Letrozol je veľmi špecifický v inhibícii činnosti aromatázy. Zníženie tvorby steroidov v nadobličkách sa nepozorovalo. U postmenopauzálnych pacientok liečených dennými dávkami letrozolu 0,1 – 5 mg sa nezistili žiadne klinicky významné zmeny v hodnotách plazmatických koncentrácií kortizolu, aldosterónu, 11-deoxykortizolu, 17-hydroxyprogesterónu a ACTH alebo aktivity renínu v plazme. 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 ani 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 mg, čo naznačuje, že blokáda biosyntézy estrogénov nevedie ku hromadeniu androgénnych prekursorov. U pacientok nie sú letrozolom ovplyvnené plazmatické hladiny LH a FSH, ani činnosť štítnej žľazy, ako sa zistilo testom na vychytávanie TSH, T4 a T3.

### Adjuvantná liečba

#### Štúdia BIG 1-98

BIG 1-98 bola multicentrická, dvojito zaslepená štúdia, v ktorej bolo randomizovaných viac ako 8000 postmenopauzálnych žien s karcinómom prsníka vo včasnom štádiu s pozitívnymi hormonálnymi receptormi do jednej z nasledujúcich variantov liečby: A. tamoxifén počas 5 rokov; B. letrozol počas 5 rokov; C. tamoxifén počas 2 rokov nasledovaných letrozolom počas 3 rokov; D. letrozol počas 2 rokov, nasledovaných tamoxifénom počas 3 rokov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez ochorenia (*disease-free survival*, DFS), sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi boli čas do výskytu vzdialenej metastázy (*time to distant metastasis*, TDM), prežívanie bez vzdialených metastáz (*distant disease free survival*, DDFS), celkové prežívanie (*overall survival*, OS), prežívanie bez systémového ochorenia (*systemic disease-free survival*, SDFS), rozvoj invazívneho kontralaterálneho karcinómu prsníka, čas do recidívy karcinómu prsníka.

#### Výsledky účinnosti pri mediáne sledovania 26 a 60 mesiacov

Údaje v Tabuľke 4 predstavujú výsledky primárnej základnej analýzy (*primary core analysis*, PCA) založené na údajoch zo skupín liečených monoterapiou (A a B) a z dvoch skupín so zmenou liečby (C a D) pri mediáne trvania liečby 24 mesiacov a pri mediáne ďalšieho sledovania 26 mesiacov a pri mediáne trvania liečby 32 mesiacov a pri mediáne ďalšieho sledovania 60 mesiacov.

Podiel DFS po 5 rokoch bol 84 % pacientok liečených letrozolom a 81,4 % tamoxifénom.

**Tabuľka 4: Primárna základná analýza: prežívanie bez príznakov ochorenia a celkové prežívanie pri mediáne sledovania 26 mesiacov a pri mediáne ďalšieho sledovania 60 mesiacov (intention-to-treat population, ITT populácia (populácia so zámerom liečiť sa))**

Primárna základná analýza						
	Medián sledovania 26 mesiacov			Medián sledovania 60 mesiacov		
	Letrozol N = 4003	Tamoxifén N = 4007	HR <sup>1</sup> (95 % IS) p	Letrozol N = 4003	Tamoxifén N = 4007	HR <sup>1</sup> (95 % IS) p
Prežívanie bez ochorenia (primárny cieľový ukazovateľ) - 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 (sekundárny cieľový ukazovateľ) Počet úmrtí	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

HR = pomer rizík; IS = interval spoľahlivosti

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

<sup>2</sup> Udalosti DFS: lokoregionálna recidíva, vzdialené metastázy, invazívny kontralaterálny karcinóm prsníka, druhý primárny nádor mimo prsníka, smrť z akýchkoľvek príčin bez predchádzajúcej udalosti súvisiacej s malignitou.

Výsledky pri mediáne sledovania 96 mesiacov (iba skupiny liečené monoterapiou)

Dlhodobá aktualizácia analýzy skupín liečených monoterapiou (monotherapy arms analysis, MAA) účinnosti letrozolu v monoterapii v porovnaní s tamoxifénom v monoterapii (medián trvania adjuvantnej liečby: 5 rokov) je uvedená v Tabuľke 5.

**Tabuľka 5: Analýza skupín liečených monoterapiou: prežívanie bez ochorenia a celkové prežívanie pri mediáne sledovania 96 mesiacov (ITT populácia)**

	Letrozol N = 2463	Tamoxifén N = 2459	Pomer rizík <sup>1</sup> (95 % IS)	p-hodnota
Prežívanie bez ochorenia - udalosti (primárne) <sup>2</sup>	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
Čas do výskytu 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 <sup>3</sup>	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Cenzurovaná analýza OS <sup>3</sup>	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 cenzurované pri dátume selektívnej zmeny liečby na letrozol

*Analýza sekvenčnej liečby (sequential treatments analysis, STA)*

Analýza sekvenčnej liečby (STA) hodnotila druhý primárny cieľový ukazovateľ klinického skúšania BIG 1-98 a to, či fázovanie tamoxifénu a letrozolu môže byť účinnejšie ako monoterapia. Pokiaľ ide o monoterapiu, nezistili sa významné rozdiely v DFS, OS, SDFS alebo DDFS od prechodu (Tabuľka 6).

**Tabuľka 6: Analýza sekvenčnej liečby prežívania bez príznakov ochorenia s letrozolom ako počiatočnou endokrinnou látkou (populácia STA s fázovanou liečbou)**

	N	Počet udalostí <sup>1</sup>	Pomer rizík <sup>2</sup>	(97,5 % interval spoľahlivosti)	Coxov model p-hodnota
<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

V žiadnom párovom porovnaní STA od randomizácie sa nezistili významné rozdiely v DFS, OS, SDFS alebo DDFS (Tabuľka 7).

**Tabuľka 7: Analýza sekvenčnej liečby prežívania bez príznakov ochorenia od randomizácie (STA-R) (populácia ITT STA-R)**

	<b>Letrozol→Tamoxifén</b>	<b>Letrozol</b>
Počet pacientok	1540	1546
Počet pacientok s udalosťami súvisiacimi s DFS (definícia podľa protokolu)	330	319
Pomer rizík <sup>1</sup> (99 % IS)	1,04 (0,85; 1,27)	
	<b>Letrozol→Tamoxifén</b>	<b>Tamoxifén<sup>2</sup></b>
Počet pacientok	1540	1548
Počet pacientok s udalosťami súvisiacimi s DFS (definícia podľa protokolu)	330	353
Pomer rizík <sup>1</sup> (99 % IS)	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

Štúdia D2407

Štúdia D2407 je otvorená, randomizovaná, multicentrická postregistračná štúdia bezpečnosti navrhnutá za účelom porovnať účinky adjuvantnej liečby letrozolom a tamoxifénom na denzitu kostných minerálov (*bone mineral density*, BMD) a lipidových profilov v sére. Celkovo 262 pacientkam sa prideliť buď letrozol počas 5 rokov alebo tamoxifén počas 2 rokov nasledovaný letrozolom počas 3 rokov.

Po 24 mesiacoch bol štatisticky významný rozdiel v primárnych cieľových ukazovateľoch; BMD lumbálnych stavcov (L2-L4) v skupine liečenej letrozolom vykazovala medián znížený o 4,1 % oproti mediánu v skupine liečenej tamoxifénom zvýšený o 0,3 %.

U žiadnej pacientky s normálnou vstupnou hodnotou BMD sa neobjavila počas 2 rokov liečby osteoporóza a iba u 1 pacientky s osteopéniou pri vstupe do skúšania (T skóre -1,9) sa objavila osteoporóza počas liečby (hodnotenú centrálnu).

Výsledky BMD v celej bedrovej oblasti boli podobné výsledkom BMD v oblasti lumbálnej chrbtice, ale menej výrazné.

Medzi liečbami nebol významný rozdiel vo výskyte zlomenín – 15 % v skupine s letrozolom, 17 % v skupine s tamoxifénom.

V skupine s tamoxifénom klesol po 6 mesiacoch medián hladín celkového cholesterolu o 16 % oproti východiskovému stavu a toto zníženie sa udržalo pri následných návštevách počas až 24 mesiacov. V skupine liečenej letrozolom boli počas sledovania hladiny celkového cholesterolu relatívne ustálené a vykazovali vo všetkých časových bodoch štatisticky významný rozdiel v prospech tamoxifénu.

#### Predĺžená adjuvantná liečba (MA-17)

V multicentrickej, dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdiu (MA-17) u viac ako 5100 postmenopauzálnych žien s primárnym karcinómom prsníka s pozitívnymi receptormi alebo neznámym stavom receptorov, ktoré dokončili adjuvantnú liečbu tamoxifénom (4,5- až 6-ročnú), boli randomizované buď do skupiny s letrozolom alebo placebom počas 5 rokov. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo prežívanie bez ochorenia, definované ako interval medzi randomizáciou a najskorším výskytom lokoregionálnej recidívy, vzdialených metastáz alebo kontralaterálneho karcinómu prsníka.

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

V dôsledku toho bolo skúšanie po prvej predbežnej analýze odslepené a pokračovalo ako otvorené a pacientkam v placebo skupine sa povolil prechod do skupiny s letrozolom až na 5 rokov. Viac ako 60 % vhodných pacientok (bez ochorenia pri odslepení) sa rozhodlo prejsť na liečbu letrozolom. Záverečná analýza zahŕňala 1551 žien, ktoré prešli z placeba na letrozol pri mediáne 31 mesiacov (rozpätie 12 až 106 mesiacov) po dokončení adjuvantnej liečby tamoxifénom. Medián trvania liečby pri letrozole po zmene liečby bol 40 mesiacov.

Záverečná analýza vykonaná pri mediáne času sledovania 62 mesiacov potvrdila významné zníženie rizika recidívy karcinómu prsníka u letrozolu.

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

	Medián sledovania 28 mesiacov <sup>1</sup>			Medián sledovania 62 mesiacov		
	Letrozol N = 2582	Placebo N = 2586	HR (95 % IS) <sup>2</sup> <i>p-hodnota</i>	Letrozol N = 2582	Placebo N = 2586	HR (95 % IS) <sup>2</sup> <i>p-hodnota</i>
<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)
4-ročná miera 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)
5-ročná miera DFS	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
<b>Vzdialené metastázy</b>						
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)
<p>HR = pomer rizík; IS = interval spoľahlivosti</p> <p><sup>1</sup> Po odslepení skúšania v roku 2003 bolo 1551 pacientok randomizovaných v skupine s placebom (60 % tých, ktoré boli vhodné na zmenu liečby, t.j. ktoré boli bez ochorenia ) prešlo na letrozol pri mediáne 31 mesiacov po randomizácii. Tu uvedené analýzy nepočítajú so selektívnym prechodom.</p> <p><sup>2</sup> Stratifikované podľa stavu receptorov, stavu uzlín a predchádzajúcej adjuvantnej chemoterapie.</p> <p><sup>3</sup> Príhody prežívania bez príznakov ochorenia definované protokolom: lokoregionálna recidíva, vzdialené metastázy alebo kontralaterálny karcinóm prsníka.</p> <p><sup>4</sup> Exploračná analýza, cenzurujúca v skupine s placebom doby sledovania pri dátume prechodu (ak sa udial).</p> <p><sup>5</sup> Medián sledovania 62 mesiacov.</p> <p><sup>6</sup> Medián sledovania do prechodu (ak sa udial) 37 mesiacov.</p>						

V podštúdiu MA-17 overujúcej denzitu kostných minerálov, v ktorej sa súbežne podávali kalcium a vitamín D, došlo v porovnaní s placebom k väčšiemu poklesu BMD oproti východiskovej hodnote pri podaní letrozolu. Jediný štatisticky významný rozdiel sa vyskytol po 2 rokoch a týkal sa BMD v celej bedrovej oblasti (medián poklesu u letrozolu 3,8 % oproti mediánu poklesu 2,0 % u placeba).

V podštúdiu MA-17 overujúcej hodnoty lipidov nebol medzi letrozolom a placebom významný rozdiel v hodnote celkového cholesterolu ani v hodnote akejkoľvek lipidovej frakcie.

V aktualizovanej podštúdiu zameranej na kvalitu života neboli medzi liečbami významné rozdiely v skóre celkového fyzického stavu alebo v skóre celkového duševného stavu alebo v akejkoľvek oblasti stupnice skóre SF-36. Na stupnici MENQOL bolo výrazne viac žien v skupine s letrozolom ako v skupine s placebom (zvyčajne v prvom roku liečby) postihnutých príznakmi odvodenými od estrogénovej deprivácie – návalmi tepla a vaginálnou suchosťou. Príznakom, ktorý postihol väčšinu pacientok v oboch skupinách liečby, boli bolesti svalov so štatisticky významným rozdielom v prospech placeba.

#### Neoadjuvantná liečba

U 337 postmenopauzálnych pacientok s karcinómom prsníka náhodne priradenými buď k liečbe letrozolom v dávke 2,5 mg počas 4 mesiacov alebo k liečbe tamoxifénom počas 4 mesiacov bolo vykonané dvojito zaslepené klinické skúšanie (P024). Na začiatku mali všetky pacientky nádory v štádiu T2-T4c, N0-2, M0, ER a/alebo PgR pozitívny a žiadna pacientka nebola spôsobilá na operáciu zachovávajúcu prsník. Na základe klinického vyhodnotenia bolo 55 % objektívnych odpovedí v skupine s letrozolom oproti 36 % v skupine s tamoxifénom ( $p < 0,001$ ). Tento nález bol zhodne potvrdený ultrazvukom (letrozol 35 % oproti tamoxifénu 25 %,  $p = 0,04$ ) a mamografiou (letrozol 34 % oproti tamoxifénu 16 %,  $p < 0,001$ ). Liečbu zachovávajúcu prsník podstúpilo celkovo 45 % pacientok v skupine s letrozolom oproti 35 % pacientok v skupine s tamoxifénom ( $p = 0,02$ ). Podľa klinického vyhodnotenia malo počas 4-mesačnej predoperačnej liečby progresiu ochorenia 12 % pacientok liečených letrozolom a 17 % pacientok liečených tamoxifénom.

#### Prvá línia liečby

Vykonalo sa jedno kontrolované dvojito zaslepené klinické skúšanie, v ktorom sa porovnával letrozol 2,5 mg s tamoxifénom 20 mg ako liečba 1. línie u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka. U 907 žien bol letrozol účinnejší ako tamoxifén vzhľadom na čas do progresie (primárny cieľový ukazovateľ) a celkovú objektívnu odpoveď, čas do zlyhania liečby a klinický prínos.

Výsledky sú uvedené v tabuľke 9.

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

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

Čas do progresie ochorenia bol významne dlhší a miera odpovede na liečbu bola významne vyššia pri liečbe letrozolom, a to bez ohľadu na to, či bola alebo nebola podaná adjuvantná antiestrogénová liečba. Čas do progresie ochorenia bol významne dlhší pri liečbe letrozolom bez ohľadu na dominantné miesto ochorenia. Medián času do progresie ochorenia bol 12,1 mesiaca pri liečbe letrozolom a 6,4 mesiaca pri liečbe tamoxifénom u pacientok s ochorením iba mäkkého tkaniva a medián 8,3 mesiaca pri liečbe letrozolom a 4,6 mesiaca pri liečbe tamoxifénom u pacientok s viscerálnymi metastázami.

Usporiadanie štúdie umožňovalo pacientkám pri progresii ochorenia prejsť na druhý spôsob liečby alebo ukončiť účasť v štúdiu. Približne 50 % pacientok prešlo do skupiny druhej liečby a zmena liečby sa prakticky ukončila do 36 mesiacov. Medián času do zmeny liečby bol 17 mesiacov (z letrozolu na tamoxifén) a 13 mesiacov (z tamoxifénu na letrozol).

Pri podávaní letrozolu v prvej línii liečby pokročilého karcinómu prsníka sa dosiahol medián celkového prežívania 34 mesiacov oproti 30 mesiacom pri podávaní tamoxifénu (log-rank test,  $p = 0,53$ , nevýznamné). Absenciu výhody liečby letrozolom vzhľadom na celkové prežívanie možno vysvetliť usporiadaním klinického skúšania umožňujúcim zmenu liečby.

#### Liečba druhej línie

Boli uskutočnené 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 pri letrozole 2,5 mg a megestrolacetáte významne nelíšil ( $p = 0,07$ ). Pozorovali sa štatisticky významné rozdiely v prospech letrozolu 2,5 mg v porovnaní s megestrolacetátom, a to v celkovej objektívnej odpovedi nádoru (24 % oproti 16 %,  $p = 0,04$ ) a v čase do zlyhania liečby ( $p = 0,04$ ). Celková doba prežívania v oboch skupinách nebola významne odlišná ( $p = 0,2$ ).

V druhej štúdiu sa podiel odpovede pri letrozole 2,5 mg a aminoglutetimide významne nelíšil ( $p = 0,06$ ). Letrozol 2,5 mg bol štatisticky účinnejší ako aminoglutetimid, a to v čase do progresie ( $p = 0,008$ ), čase do zlyhania liečby ( $p = 0,003$ ) a v celkovom prežívaní ( $p = 0,002$ ).

#### Karcinóm prsníka u mužov

Použitie letrozolu u mužov s karcinómom prsníka nebolo skúmané.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Letrozol sa rýchlo a úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu (priemerná absolútna biologická dostupnosť: 99,9 %). Jedlo mierne znižuje rýchlosť absorpcie (medián  $t_{max}$ : 1 hodina nalačno oproti

2 hodinám po jedle; 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, a preto možno letrozol 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 % koncentrácie v plazme. Po podaní 2,5 mg letrozolu značeného  $^{14}C$  zodpovedalo približne 82 % rádioaktivity v plazme nezmenenej látke. Systémová expozícia metabolitom je preto nízka. Letrozol sa rýchlo a vo veľkej miere distribuuje do tkanív. Jeho zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave je asi  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

#### Biotransformácia

Metabolický klírens na farmakologicky neúčinný karbinolový metabolit je hlavnou eliminačnou dráhou letrozolu ( $CL_m = 2,1$  l/hod), je však pomerne pomalý, keď sa porovnáva s prietokom krvi pečenu (asi 90 l/hod). 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 dobrovoľníckam 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 pripisovalo 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 - 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 hladiny sa udržiavajú dlhodobo, možno usudzovať, že nedochádza k pokračujúcemu hromadeniu letrozolu.

#### Linearita/nelinearita

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

#### Osobitné skupiny pacientok

##### *Staršie pacientky*

Vek nemal vplyv na farmakokinetiku letrozolu.

##### *Porucha funkcie obličiek*

V štúdií s 19 dobrovoľníckami 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 štúdií (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 metastatického karcinómu prsníka nepreukázali žiadny dôkaz o nežiaducom vplyve letrozolu na klírens kreatinínu alebo poruchu funkcie obličiek.

U pacientok s poruchou funkcie obličiek preto nie je potrebná úprava dávky (klírens kreatinínu  $\geq 10$  ml/min). U pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek je k dispozícii málo informácií (klírens kreatinínu  $< 10$  ml/min).

#### *Porucha funkcie pečene*

V podobnej štúdií, na ktorej sa zúčastnili osoby s rôznym stupňom funkcie pečene, bola priemerná hodnota AUC u dobrovoľníčok so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childovho-Pughovho skóre) 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 Childovho-Pughovho skóre) a u zdravých dobrovoľníčok (N = 8), sa zvýšilo AUC o 95 % a  $t_{1/2}$  o 187 %. Z tohto dôvodu sa musí letrozol podávať s opatnosťou pacientkam s ťažkou poruchou funkcie pečene a majú sa dôkladne zhodnotiť riziká oproti prínosu z liečby.

### **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 vykazoval 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 účinku látky. Hladina bez nežiaducich účinkov bola u oboch druhov 0,3 mg/kg.

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

Sledovania mutagénneho potenciálu letrozolu *in vitro* a *in vivo* neodhalili žiadne náznaky genotoxicity.

V štúdií karcinogenity na potkanoch trvajúcej 104 týždňov sa u samcov nezaznamenali žiadne nádory, ktoré súviseli s liečbou. U samíc sa zistila znížená incidencia benígnych a malígnych mamárnych nádorov pri všetkých dávkach letrozolu.

V štúdií karcinogenity na myšiach trvajúcej 104 týždňov sa u samcov nezaznamenali žiadne nádory súvisiace s liečbou. U samíc myší sa všeobecne pozorovala pri všetkých testovaných dávkach letrozolu v závislosti od dávky zvýšená incidencia benígnych tumorov granulóznych theca 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.

Po perorálnom podávaní klinicky relevantných dávok bol letrozol embryotoxický a fetotoxický pre brezivé potkany a králiky. U brezivých potkaních samíc došlo ku zvýšeniu incidencie malformácií plodov vrátane vykľutia lebky a fúzie centrálnych častí krčných stavcov. U králikov nebola zistená zvýšená incidencia malformácií plodov. Nie je známe, či to bol nepriamy následok farmakologických vlastností liečiva (inhibícia biosyntézy estrogénov) alebo priamy účinok lieku (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 odvodené zo štúdií na zvieratách.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

**Jadro tablety:**

laktóza, monohydrát  
kroskarmalóza, sodná soľ  
povidón K-29/32 (E1201)  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E 551)  
stearát horečnatý

**Filmový obal:**

hypromelóza (E 464)  
oxid titaničitý (E 171)  
žltý oxid železitý (E 172)  
makrogol (E 1521)  
mastenec (E 553b)

## **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**

Priehľadné PVC/PE/PVdC//ALU blistre.

Veľkosti balenia: 28, 30, 60, 98, 100 alebo 120 filmom obalených tabliet v papierovej škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

44/0066/26-S

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

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2026