## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

**1. NÁZOV LIEKU**

Letrozol STADA 2,5 mg filmom obalené tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg letrozolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 62,0 mg monohydrátu laktózy a až 0,40 mg sodíka..

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Filmom obalená tableta

Žltá, okrúhla, bikonvexná.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

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

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

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

*Dospelé a staršie pacientky*

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

U pacientok s pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka sa má v liečbe Letrozolom STADA pokračovať až do zjavnej progresie nádoru.

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

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

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

##### Pediatrická populácia

#####

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

*Porucha funkcie obličiek*

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

*Porucha funkcie pečene*

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

Spôsob podávania

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

Ak pacientka zabudne užiť dávku, má ju užiť hneď, ako si spomenie. Ale ak je už takmer čas na ďalšiu dávku (za 2 alebo 3 hodiny), zabudnutú dávku má vynechať a má sa vrátiť k svojmu pravidelnému dávkovaciemu režimu. Nemajú sa užívať dvojnásobné dávky, pretože pri dávkach nad odporúčanú dennú dávku 2,5 mg 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 časti 4.6).
* Laktácia (pozri časť 4.6).

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

*Menopauzálny stav*

U pacientok s nejasným menopauzálnym stavom sa majú pred začatím liečby letrozolom stanoviť koncentrácie luteinizačného hormónu (LH), folikuly stimulujúceho hormónu (FSH) a/alebo estradiolu. Letrozol majú dostať len ženy s postmenopauzálnym endokrinným stavom.

*Porucha funkcie obličiek*

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

*Porucha funkcie pečene*

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

*Účinky na kosti*

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

*Ďalšie upozornenia*

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu letrozolu s tamoxifénom, inými antiestrogénnymi látkami alebo inou liečbou zahŕňajúcou estrogény, pretože tieto látky môžu znížiť farmakologický účinok letrozolu (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Laktóza: Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie,

 celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú

 užívať tento liek.

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

 zanedbateľné množstvo sodíka.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

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

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

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

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Ženy v perimenopauzálnom stave alebo fertilnom veku

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

Gravidita

Na základe skúseností u ľudí, v rámci ktorých sa vyskytli ojedinelé prípady vrodených chýb (fúzia labií, nejednoznačné genitálie), môže letrozol vyvolať vrodené malformácie, ak sa podáva 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 nemožno vylúčiť.

Letrozol je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3).

Fertilita

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

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

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

**4.8 Nežiaduce účinky**

Zhrnutie profilu bezpečnosti

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

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

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Nasledujúce nežiaduce účinky súvisiace s užívaním letrozolu, uvedené v tabuľke 1, boli hlásené v rámci klinických štúdií a po uvedení letrozolu na trh:

**Tabuľka 1**

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie (najčastejšie ako prvé), pričom sa použili nasledujúce dohodnuté kritériá: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

|  |
| --- |
| **Infekcie a nákazy** |
|  Menej časté: | infekcia močových ciest |
| **Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)** |
|  Menej časté: | nádorová bolesť1 |
| **Poruchy krvi a lymfatického systému** |
|  Menej časté: | leukopénia |
| **Poruchy imunitného systému** |
| Neznáme: | anafylaktická reakcia |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** |
|  Veľmi časté: | hypercholesterolémia |
|  Časté:  | anorexia, zvýšenie chuti do jedenia |
| **Psychické poruchy** |
|  Časté: | depresia |
|  Menej časté: | úzkosť (vrátane nervozity), podráždenosť |
| **Poruchy nervového systému** |
|  Časté: | bolesť hlavy, závraty |
|  Menej časté: | somnolencia, nespavosť, zhoršenie pamäti, dyzestézia (vrátane parestézie, hypestézie), poruchy chuti, cerebrovaskulárna príhoda, syndróm karpálneho tunela |
| **Poruchy oka** |
|  Menej časté | katarakta, podráždenie očí, neostré videnie |
| **Poruchy srdca a srdcovej činnosti**Časté palpitácie1 |
|  Menej časté: | tachykardia, ischemické srdcové príhody (vrátane novej alebo zhoršujúcej sa anginy pectoris, angina pectoris vyžadujúca chirurgický zákrok, infarkt myokardu a ischémia myokardu) |
| **Poruchy ciev** |
|  Veľmi časté: | návaly tepla |
|  Časté: | hypertenzia |
|  Menej časté: | tromboflebitída (vrátane tromboflebitídy povrchových a hlbokých žíl) |
|  Zriedkavé: | pľúcna embólia, arteriálna trombóza, cerebrovaskulárny infarkt |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** |
|  Menej časté: | dyspnoe, kašeľ |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu** |
|  Časté: | nauzea, dyspepsia1, zápcha, bolesť brucha, hnačka, vracanie |
|  Menej časté: | suchosť v ústach, stomatitída1 |
|  |
| **Poruchy pečene a žlčových ciest** |
|  Menej časté: | zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov, hyperbilirubinémia, žltačka |
|  Neznáme: | hepatitída |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** |
|  Veľmi časté: | zvýšené potenie |
|  Časté: | alopécia, exantém (vrátane erytematózneho, makulopapulárneho, psoriatiformného a vezikulárneho exantému), suchosť kože |
|  Menej časté: | pruritus, urtikária |
|  Neznáme: | angioedém, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva** |
|  Veľmi časté: | artralgia |
|  Časté: | myalgia, bolesť kostí1, osteoporóza, zlomeniny kostí, artritída |
|  Menej časté: | tendinitída |
| Zriedkavé | pretrhnutie šľachy |
|  Neznáme: | skákavý prst |
| **Poruchy obličiek a močových ciest** |
|  Menej časté: | častejšie močenie |
| **Poruchy reprodukčného systému a prsníkov** |
|  Časté: | vaginálne krvácanie |
|  Menej časté: | vaginálny výtok, suchosť pošvy, bolesť prsníkov |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** |
|  Veľmi časté: | únava (vrátane slabosti, celkovej nevoľnosti) |
|  Časté: | periférny edém, bolesť v hrudníku |
|  Menej časté: | generalizovaný edém, suchosť slizníc, smäd, pyrexia |
| **Laboratórne a funkčné vyšetrenia** |
|  Časté: | zvýšenie telesnej hmotnosti |
|  Menej časté: | zníženie telesnej hmotnosti |
| 1 Nežiaduce reakcie na liek hlásené len pri metastázujúcom ochorení. |

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Incidencia pri letrozole** | **Incidencia pri tamoxiféne** |
|  | **n = 2 448** | **n = 2 447** |
|  | **Počas liečby** **(medián 5 rokov)** | **Kedykoľvek po randomizácii** **(medián 8 rokov)** | **Počas liečby (medián 5 rokov)** | **Kedykoľvek po randomizácii (medián 8 rokov)** |
| Zlomenina kosti | 10,2 % | 14,7 % | 7,2 % | 11,4 % |
| Osteoporóza | 5,1 % | 5,1 % | 2,7 % | 2,7 % |
| Trombembolické príhody | 2,1 % | 3,2 % | 3,6 % | 4,6 % |
| Infarkt myokardu | 1,0 % | 1,7 % | 0,5 % | 1,1 % |
| Hyperplázia endometria / karcinóm endometria | 0,2 % | 0,4 % | 2,3 % | 2,9 % |
| Poznámka: „Počas liečby” zahŕňa 30 dní po poslednej dávke. „Kedykoľvek” zahŕňa obdobie sledovania po dokončení liečby v štúdii alebo po jej predčasnom ukončení.Rozdiely sa zakladali na pomeroch rizika (risk ratios) a 95 % intervaloch spoľahlivosti (confidence intervals, CI).  |

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Monoterapia****letrozolom** | **Letrozol → tamoxifén**  | **Tamoxifén → letrozol**  |
|  | **n = 1 535** | **n = 1 527** | **n = 1 541** |
|  | **5 rokov** | **2 roky → 3 roky** | **2 roky → 3 roky** |
| Zlomeniny kostí | 10.0 %  | 7.7 %\*  | 9.7 %  |
| Proliferatívne poruchy endometria | 0.7 %  | 3.4 %\*\*  | 1.7 %\*\*  |
| Hypercholesterolémia | 52.5 %  | 44.2 %\*  | 40.8 %\*  |
| Návaly tepla | 37.6 %  | 41.7 %\*\*  | 43.9 %\*\*  |
| Vaginálne krvácanie | 6.3 %  | 9.6 %\*\*  | 12.7 %\*\*  |
| \* Významne menej než pri monoterapii letrozolom.\*\* Významne viac než pri monoterapii letrozolom.Poznámka: Obdobie hlásenia je – počas liečby alebo počas 30 dní po ukončení liečby. |

Opis vybraných nežiaducich reakcií:

*Nežiaduce reakcie súvisiace so srdcom*

Pri adjuvantnom použití sa popri údajoch uvedených v tabuľke 2 pre letrozol a tamoxifén zaznamenali nasledujúce nežiaduce udalosti (medián trvania liečby 60 mesiacov a 30 dní): angina pectoris vyžadujúca chirurgický zákrok (1,0 % oproti 1,0 %); zlyhávanie srdca (1,1 % oproti 0,6 %); hypertenzia (5,6 % oproti 5,7 %); cerebrovaskulárna príhoda/tranzitórny ischemický atak (2,1 % oproti 1,9 %).

Pri dlhodobom adjuvantnom použití sa pre letrozol (medián trvania liečby 5 rokov) a placebo (medián trvania liečby 3 roky) zaznamenali: 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 %); trombembolická príhoda\* (0,9 % oproti 0,3 %); cievna mozgová príhoda/tranzitórny ischemický atak\* (1,5 % oproti 0,8 %).

Pri udalostiach označených \* boli štatisticky významné rozdiely medzi uvedenými liečebnými skupinami.

*Nežiaduce reakcie týkajúce sa skeletu*

Údaje o bezpečnosti týkajúce sa skeletu pri adjuvantnom použití, pozri tabuľku 2.

Pri dlhodobom adjuvantnom použití sa u významne viac pacientok liečených letrozolom vyskytli zlomeniny kostí alebo osteoporóza (zlomeniny kostí 10,4 % a osteoporóza 12,2 %) ako u pacientok v skupine s placebom (5,8 % a 6,4 % v uvedenom poradí). Medián trvania liečby bol pre letrozol 5 rokov, pre placebo 3 roky.

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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**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

Farmakodynamické účinky

Odstránenie stimulácie rastu sprostredkovanej estrogénmi je predpokladom pre odpoveď nádoru v tých prípadoch, keď rast nádorového tkaniva závisí od prítomnosti estrogénov a použije sa endokrinná liečba. U postmenopauzálnych žien vznikajú estrogény hlavne pôsobením enzýmu aromatázy, ktorá premieňa nadobličkové androgény − predovšetkým androstendión a testosterón − na estrón a estradiol. Potlačenie biosyntézy estrogénov v periférnych tkanivách a v samotnom rakovinovom tkanive sa preto môže 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, kde sa nachádza.

U zdravých postmenopauzálnych žien znížia jednorazové dávky 0,1 mg, 0,5 mg a 2,5 mg letrozolu sérový estrón a estradiol o 75 %, 78 % a 7 8% oproti východiskovým hodnotám – v uvedenom poradí. Maximálne zníženie 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 bolo veľa hodnôt estrónu a estrónsulfátu pod hranicou detekcie, čo naznačuje, že týmito dávkami sa dosiahne väčší útlm estrogénov. Útlm estrogénov pretrvával počas celej liečby u všetkých týchto pacientok.

Letrozol je vysoko špecifický v inhibovaní aktivity aromatázy. Zníženie tvorby steroidov v nadobličkách sa nepozorovalo. U postmenopauzálnych pacientok liečených dennými dávkami 0,1 − 5 mg letrozolu sa nezistili žiadne klinicky významné zmeny 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 alebo kortizolu. Suplementácia glukokortikoidov a mineralokortikoidov preto nie je potrebná.

Nezaznamenali sa žiadne zmeny plazmatických koncentrácií androgénov (androsténdiónu a testosterónu) u zdravých postmenopauzálnych žien po jednorazových dávkach 0,1 mg, 0,5 mg a 2,5 mg letrozolu ani plazmatických koncentrácií androsténdiónu u postmenopauzálnych pacientok liečených dennými dávkami 0,1 − 5 mg, čo naznačuje, že blokáda biosyntézy estrogénov nevedie ku hromadeniu androgénnych prekurzorov. U pacientok sa testom vychytávania TSH, T4 a T3 zistilo, že letrozol neovplyvňuje plazmatické hladiny LH, FSH ani činnosť štítnej žľazy.

### **Adjuvantná liečba**

*Štúdia BIG 1-98*

BIG 1-98 bola multicentrická, dvojito zaslepená štúdia, v ktorej bolo viac ako 8 000 postmenopauzálnych žien s karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov vo včasnom štádiu 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 (disease-free survival, DFS); sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli čas do vzdialenej metastázy (time to distant metastasis, TDM), prežívanie bez vzdialeného ochorenia (distant disease-free survival, DDFS), celkové prežívanie (overall survival, OS), prežívanie bez systémového ochorenia (systemic disease-free survival, 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 (primary core analysis, PCA) vychádzajúcej z údajov v skupinách s monoterapiou (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 5-ročného DFS bol 84 % pre letrozol a 81,4 % pre tamoxifén.

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

|  | **Primárna základná analýza** |
| --- | --- |
|  | **Medián ďalšieho sledovania 26 mesiacov** | **Medián ďalšieho sledovania 60 mesiacov** |
|  | **letrozol****n = 4 003** | **tamoxifén****n = 4 007** | **HR1****(95 % CI)*****p*** | **letrozol****n = 4 003** | **tamoxifén****n = 4 007** | **HR1****(95 % CI)*****p*** |
| Prežívanie bez ochorenia (primárne) − udalosti (definícia podľa protokolu2) | 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 rizikaCI interval spoľahlivosti1 Log-rank test stratifikovaný podľa zvolenej randomizácie a použitia chemoterapie (áno/nie).2 Udalosti súvisiace s DFS: lokoregionálna recidíva, vzdialená metastáza, invazívny kontralaterálny karcinóm prsníka, druhá primárna malignita (nie prsníka), smrť z akejkoľvek príčiny bez predchádzajúcej udalosti súvisiacej s malignitou. |

*Výsledky pri mediáne ďalšieho sledovania 96 mesiacov (len skupiny s monoterapiou)*

Výsledky analýzy skupín s monoterapiou (monotherapy arms analysis, MAA) – dlhodobá aktualizácia účinnosti monoterapie letrozolom v porovnaní s monoterapiou tamoxifénom (medián trvania adjuvantnej liečby: 5 rokov) – sú uvedené v tabuľke 5.

**Tabuľka 5 Analýza skupín s monoterapiou: prežívanie bez ochorenia a celkové prežívanie pri mediáne ďalšieho sledovania 73 mesiacov (ITT-populácia).**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **letrozol****n = 2 463** | **tamoxifén****n = 2 459** | **HR1****(95 % CI)** | ***p*** |
| Prežívanie bez ochorenia (primárne)− udalosti 2 | 629 | 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)− počet úmrtí | 393 | 436 | 0,89 (0,77; 1,02) | 0,08 |
| Cenzorovaná analýza DFS3 | 626 | 679 | 0,83 (0,74; 0,92) |  |
| Cenzorovaná analýza OS3 | 393 | 419 | 0,81 (0,70; 0,93) |  |
| 1 Log-rank test stratifikovaný podľa zvolenej randomizácie a použitia chemoterapie (áno/nie).2 Udalosti súvisiace s DFS: lokoregionálna recidíva, vzdialená metastáza, invazívny kontralaterálny karcinóm prsníka, druhá primárna malignita (nie prsníka), smrť z akejkoľvek príčiny bez predchádzajúcej udalosti súvisiacej s malignitou.3 Pozorovania v skupine s tamoxifénom cenzorované k dátumu selektívnej zmeny liečby na letrozol. |

*Analýza sekvenčnej liečby (sequential treatment analysis, 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 sekvenčnej liečby: prežívanie bez ochorenia pre letrozol ako začiatočnú endokrinnú látku (STA-populácia so zmenou liečby).**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **n** | **Počet udalostí1** | **HR2** | **97,5 % CI** | **Coxov model*****p*** |
| **letrozol → tamoxifén** | 1 460 | 254 | 1,03 | (0,84; 1,26) | 0,72 |
| **letrozol** | 1 464 | 249 |  |  |  |
| 1 Definícia podľa protokolu, zahŕňa druhé primárne malignity (nie prsníka), po zmene liečby/po viac ako dvoch rokoch. |
| 2 Upravené podľa použitia chemoterapie. |

Pri žiadnom z párových porovnaní analýz sekvenčnej liečby od randomizácie sa nezaznamenali významné rozdiely v DFS, OS, SDFS alebo DDFS (tabuľka 7).

**Tabuľka 7 Analýzy sekvenčnej liečby od randomizácie (sequential treatments analyses from randomisation, STA-R): prežívanie bez ochorenia (ITT STA-R-populácia).**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **letrozol → tamoxifén** | **letrozol** |
| Počet pacientok | 1 540 | 1 546 |
| Počet pacientok s udalosťami súvisiacimi s DFS (definícia podľa protokolu) | 330 | 319 |
| HR1 (99 % CI) | 1,04 (0,85; 1,27) |
|  | **letrozol → tamoxifén** | **tamoxifén2** |
| Počet pacientok | 1540 | 1548 |
| Počet pacientok s udalosťami súvisiacimi s DFS (definícia podľa protokolu) | 330 | 353 |
| HR1 (99 % CI) | 0,92 (0,75; 1,12) |
| 1 Upravené podľa použitia chemoterapie (áno/nie).2 626 (40 %) pacientok v r. 2005 selektívne prešlo na letrozol po odslepení skupiny s tamoxifénom. |

*Štúdia D2407*

Štúdia D2407 je otvorená, randomizovaná, multicentrická štúdia bezpečnosti po registrácii lieku, navrhnutá na porovnanie účinkov adjuvantnej liečby letrozolom a tamoxifénom na minerálnu denzitu kostí (bone mineral density, BMD) a profily sérových lipidov. Celkovo 262 pacientok bolo priradených buď na liečbu letrozolom počas 5 rokov alebo na liečbu tamoxifénom počas 2 rokov, po ktorom nasledoval letrozol počas 3 rokov.

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 počas 2 rokov liečby osteoporóza. Len u 1 pacientky s východiskovou osteopéniou (T-skóre: ‑1,9) sa osteoporóza vyvinula počas liečby (stanovená pri centrálnom vyhodnotení).

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

Čo sa týka výskytu zlomenín, medzi liečbami nebol významný rozdiel – 15 % v skupine s letrozolom a 17 % v skupine s tamoxifénom.

Medián koncentrácií celkového cholesterolu v skupine s tamoxifénom sa znížil po 6 mesiacoch o 16 % v porovnaní s východiskovou hodnotou a tento pokles pretrvával pri nasledujúcich návštevách do 24 mesiacov. V skupine s letrozolom boli koncentrácie celkového cholesterolu počas sledovania pomerne stabilné, pričom v každom časovom bode vykazovali štatisticky významný rozdiel v prospech tamoxifénu.

*Dlhodobá adjuvantná liečba (MA-17)*

# V dlhodobej, dvojito zaslepenej, randomizovanej placebom kontrolovanej štúdie (MA-17) bolo viac ako 5 100 postmenopauzálnych žien s primárnym karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov alebo s ich neznámym stavom, ktoré ukončili adjuvantnú liečbu tamoxifénom (4,5 − 6 rokov), randomizovaných buď na letrozol alebo placebo počas 5 rokov.

Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez ochorenia definované ako interval medzi randomizáciou a najskorším výskytom lokoregionálnej recidívy, vzdialenej metastázy alebo kontralatelárneho karcinómu 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 placeba mohli prejsť na liečbu letrozolom počas 5 rokov. Viac ako 60 % vhodných pacientok (bez ochorenia pri odslepení) sa rozhodlo prejsť na letrozol. Do konečnej analýzy bolo zahrnutých 1 551 žien, ktoré prešli z placeba na letrozol s mediánom 31 mesiacov (rozmedzie 12 až 106 mesiacov) po ukončení aduvantnej 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 ITT-populácia).**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Medián ďalšieho sledovania 28 mesiacov | Medián ďalšieho sledovania 62 mesiacov |
|  | letrozoln = 2 582 | placebon = 2 586 | HR(95 % CI)2*p* | letrozoln = 2 582 | placebon = 2 586 | HR(95 % CI)2*p* |
| **Prežívanie bez ochorenia3** |
| − 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 4-ročného DFS | 94,4 % | 89,8 % |  | 94,4 % | 91,4 % |  |
| **Prežívanie bez ochorenia3 vrátane úmrtí z akejkoľvek príčiny** |
| − udalosti | 122 (4,7 %) | 193 (7,5 %) | 0,62(0,49; 0,78) | 344 (13,3 %) | 402 (15,5 %) | 0,89(0,77; 1,03) |
| − podiel 5-ročného DFS | 90,5 % | 80,8 % |  | 88,8 % | 86,7 % |  |
| **Vzdialené metastázy** |  |  |  |  |  |  |
| * udalosti
 | 57 (2,2 %) | 93 (3,6 %) | 0,61(0,44; 0,84) | 142(5,5 %) | 169(6,5 %) | 0,88(0,70; 1,10) |
| **Celkové prežívanie** |  |  |  |  |  |  |
| − počet 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) |
| − počet úmrtí4 | - - | - - | - - | 2365 (9,1 %) | 1706 (6,6 %) | 0,78(0,64; 0,96) |
| HR pomer rizikaCI interval spoľahlivosti1 Keď sa klinické skúšanie odslepilo v r. 2003, 1 551 pacientok v skupine randomizovanej na placebo (60 % pacientok, ktoré boli vhodné na zmenu liečby, t. j. ktoré boli bez ochorenia) prešlo na letrozol s mediánom 31 mesiacov po randomizácii. Uvedené analýzy ignorujú selektívny prechod na inú liečbu.2 Stratifikované podľa statusu receptorov, statusu uzlín a predchádzajúcej adjuvantnej chemoterapie.3 Definícia udalostí súvisiacich podľa protokolu s prežívaním bez ochorenia: lokoregionálna recidíva, vzdialená metastáza alebo kontralaterálny karcinóm prsníka.4 Výskumná analýza (exploratory analysis) cenzorujúca časy ďalšieho sledovania k dátumu zmeny liečby (ak sa uskutočnila) v skupine s placebom.5 Medián ďalšieho sledovania 62 mesiacov.6 Medián ďalšieho sledovania do zmeny liečby (ak sa uskutočnila) 37 mesiacov. |

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

V podštúdii štúdie MA-17 zameranej na lipidy neboli významné rozdiely medzi letrozolom a placebom v celkovom cholesterole alebo v akejkoľvek lipidovej frakcii.

V aktualizovanej podštúdii zameranej na kvalitu života neboli významné rozdiely medzi druhmi liečby v súhrnnom skóre fyzickej alebo mentálnej zložky, alebo v skóre pre akúkoľvek oblasť v hodnotení SF-36. V hodnotení MENQOL malo významne viac žien v skupine s letrozolom oproti skupine s placebom najväčšie problémy (spravidla v prvom roku liečby) so symptómami spôsobenými nedostatkom estrogénov – návaly tepla a suchosť pošvy. Symptóm, ktorý spôsoboval problémy najviac pacientkam v oboch liečebných skupinách, bola bolesť svalov, so štatisticky významným rozdielom v prospech placeba.

*Neoadjuvantná liečba*

Dvojito zaslepeného klininického skúšania (P024) sa zúčastnilo 337 postmenopauzálnych pacientok s karcinómom prsníka, ktoré boli randomizované buď na liečbu 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 nebola spôsobilá na chirurgický zákrok zachovávajúci prsník. Podľa klinického hodnotenia bolo 55 % objektívnych odpovedí v skupine s letrozolom oproti 36 % v skupine s tamoxifénom (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 s letrozolom oproti 35 % pacientok v skupine s tamoxifénom (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 | 9,4 mesiacov | 6,0 mesiacov |
|  | (95 % CI pre medián) | (8,9; 11,6 mesiacov) | (5,4; 6,3 mesiacov) |
|  | HR | 0,72 |
|  | (95 % CI pre HR) | (0,62; 0,83) |
|  |  | p < 0,0001 |
| **Podiel objektívnych odpovedí (ORR)** | CR + PR | 145 (32 %) | 95 (21 %) |
|  | (95 % CI pre podiel) | (28; 36 %) | (17; 25 %) |
|  | OR\* | 1,78 |
|  | (95 % CI pre OR) | (1,32; 2,40) |
|  |  | p = 0,0002 |

\* OR = odds ratio, pomer šancí.

Čas do progresie bol významne dlhší a podiel odpovedí bol významne vyšší pri letrozole bez ohľadu na to, či sa adjuvantná antiestrogénová liečba podala alebo nie. 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 viscerálnymi metastázami.

Usporiadanie štúdie umožňovalo pacientkam prejsť pri progresii ochorenia na druhú liečbu alebo ukončiť účasť v štúdii. Približne 50 % pacientok prešlo do skupiny s druhou liečbou a zmena liečby bola prakticky ukončená do 36 mesiacov. Medián času do zmeny liečby bol 17 mesiacov (letrozole 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 (log-rank test *p* = 0,53; nie významné). Nedostatočný prínos letrozolu vzhľadom na celkové prežívanie by sa mohlo vysvetliť zahrnutím zmeny liečby do usporiadania štúdie.

**Liečba druhej línie**

Vykonali 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 – v uvedenom poradí – u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka, ktoré sa predtým liečili 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 druhej štúdii 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 vstrebáva z gastrointestinálneho traktu (stredná absolútna biologická dostupnosť: 99,9 %). Strava mierne znižuje rýchlosť absorpcie (medián tmax: 1 hodina nalačno oproti 2 hodinám po jedle; a stredná Cmax: 129 ± 20,3 nmol/l nalačno oproti 98,7 ± 18,6 nmol/l po jedle), ale miera absorpcie (AUC) sa nemení. Menší účinok na rýchlosť absorpcie sa nepovažuje za klinicky závažný, a preto sa letrozol môže užívať bez ohľadu na čas jedla.

Distribúcia

Väzba letrozolu na plazmatické bielkoviny je približne 60 %, hlavne na albumín (55 %). Koncentrácia letrozolu v erytrocytoch je asi 80 % plazmatickej koncentrácie. Po podaní 2,5 mg letrozoluznačeného 14C 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 ± 0,47 l/kg.

Biotransformácia

Metabolický klírens na farmakologicky neúčinný karbinolový metabolit je hlavnou eliminačnou dráhou letrozolu (Clm = 2,1 l/h); v porovnaní s prietokom krvi pečeňou (asi 90 l/hod) je však pomerne pomalý. 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 14C zdravým postmenopauzálnym dobrovoľníčkam sa 88,2 ± 7,6 % rádioaktivity stanovilo v moči a 3,8 ± 0,9 % v stolici. Aspoň 75 % rádioaktivity stanovenej v moči v priebehu 216 hodín (84,7 ± 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 1,5 − 2-krát vyššie ako rovnovážne hodnoty predpovedané z koncentrácií nameraných po jednorazovej dávke, čo naznačuje miernu nelinearitu farmakokinetiky letrozolu pri dennom podávaní 2,5 mg. Pretože rovnovážne hladiny sa udržujú dlhodobo, možno usudzovať, že nedochádza k pokračujúcemu hromadeniu letrozolu.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika letrozolu bola úmerná podanej jednorazovej perorálnej dávke až do 10 mg (rozmedzie

dávok: 0,01 až 30 mg) a podanej dennej dávke až do 1,0 mg (rozmedzie dávok: 0,1 až 5 mg). Po podaní

jednorazovej perorálnej dávky 30 mg došlo k miernemu zvýšeniu hodnôt AUC disproporčne k dávke.

Disproporcia k dávke je pravdepodobne dôsledkom saturácie metabolických eliminačných procesov.

Rovnovážne stavy sa vo všetkých testovaných režimoch dávkovania (0,1 − 5,0 mg denne) dosiahli po 1 − 2 mesiacoch.

Osobitné skupiny pacientok

*Staršie pacientky*

Vek nemal vplyv na farmakokinetiku letrozolu.

*Porucha funkcie obličiek*

V štúdii zahŕňajúcej 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. Na doplnenie vyššie uvedenej štúdie hodnotiacej vlyv poruchy funkcie obličiek na letrozol sa uskutočnila kovariančná analýza dát z dvoch pivotných štúdií (štúdia AR/BC2 a štúdia AR/BC3). Vypočítaný klírens kreatinínu (Clcr) [rozmedzie v štúdii AR/BC2: 19 − 187 ml/min; rozmedzie v štúdii AR/BC3: 10 − 180 ml/min] nepreukázal štatisticky významné spojenie medzi minimálnymi plazmatickými hladinami letrozolu v rovnovážnom stave (Cmin). Dáta zo štúdií AR/BC2 a AR/BC3 v druhej línii metastázujúceho karcinómu prsníka nepreukázali žiadny nežiaduci účinok letrozolu na Clcr alebo na poruchu funkcie obličiek.

Preto sa u pacientok s poruchou funkcie obličiek nevyžaduje úprava dávky (Clcr ≥ 10 ml/min). O pacientkach s ťažkou poruchou funkcie obličiek (Clcr < 10 ml/min) je dostupné iba obmedzené množstvo informácií.

*Porucha funkcie pečene*

V podobnej štúdii, ktorej sa zúčastnili osoby s rôznym stupňom funkcie pečene, boli stredné hodnoty AUC u dobrovoľníčok so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B) o 37 % vyššie ako u zdravých osôb, ale stále v rozmedzí, ktoré sa pozorovalo u osôb bez poruchy funkcie. V štúdii, v ktorej sa porovnávala farmakokinetika letrozolu po jednorazovej perorálnej dávke u ôsmich mužov s cirhózou pečene a ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C) a u zdravých dobrovoľníkov (n = 8), sa AUC zvýšilo o 95 % a t1/2 o 187 %. Preto sa má letrozol podávať opatrne pacientkam 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 alebo toxicita pre cieľové orgány.

Letrozol vykazoval nízky stupeň akútnej toxicity u hlodavcov vystavených dávkam do 2 000 mg/kg. U psov vyvolal letrozol prejavy stredne závažnej toxicity pri dávke 100 mg/kg.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní potkanom a psom až do 12 mesiacov možno najdôležitejšie pozorované výsledky pripísať farmakologickému účinku látky. Hladina bez nežiaducich účinkov (no-adverse effect level) bola u oboch druhov 0,3 mg/kg.

Po perorálnom podaní letrozolu samiciam potkanov došlo k zníženiu pomerov medzi párením a brezivosťou a k zvýšeniu preimplantačných strát.

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

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

V štúdii karcinogenity na myšiach trvajúcej 104 týždňov sa u samcov nezaznamenali žiadne nádory súvisiace s liečbou. U samíc sa pri všetkých testovaných dávkach letrozolu pozorovala vo všeobecnosti zvýšná incidencia benígnych granulózotekálnych nádorov na vaječníkoch. Predpokladá sa, že výskyt týchto nádorov súvisí s farmakologickou inhibíciou syntézy estrogénu a zvýšením hladiny luteinizačného hormónu (LH), ktorá je spôsobená poklesomj hladiny cirkulujúcich estrogénov.

Letrozol bol embryotoxický a fetotoxický u gravidných samíc potkana a králika po perorálnom podaní 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 skúšaniach na zvieratách.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

laktóza, monohydrát

kukuričný škrob

mikrokryštalická celulóza

karboxymetylškrob, sodná soľ (typ A)

hypromelóza (6 mPas)

hydroxypropylcelulóza

stearan horečnatý

mastenec

bavlníkový olej

žltý oxid železitý (E 172)

červený oxid železitý (E 172)

oxid titaničitý (E 171)

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/ALU blister

Obsah balenia:

10 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

100 filmom obalených tabliet (10 x 10) filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0352/08-S

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

Dátum prvej registrácie: 24. júla 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. júna 2015

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2019