

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Letrozole Pharmacenter 2,5 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo: letrozol  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg letrozolu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 61,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žlté, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s označením „L900“ na jednej strane a „2.5“ na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Adjuvantná liečba postmenopauzálnych žien s invazívnym karcinómom prsníka s pozitívou hormonálnych receptorov vo včasnom štádiu.
- Dlhodobá adjuvantná liečba invazívneho 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 pozitívou hormonálnych receptorov a negatívnou HER-2, u ktorých nie je vhodná chemoterapia a nie je indikovaný okamžitý chirurgický zákrok.

U pacientok s karcinómom prsníka s negatívnou hormonálnych receptorov sa účinnosť nepreukázala.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Dospelé a staršie pacientky*

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

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

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

#### *Pediatrická populácia*

Použitie Letrozolu Pharmacenter u detí a dospelých sa neodporúča. Bezpečnosť a účinnosť Letrozolu Pharmacenter u detí a dospelých 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 Pharmacenter u pacientok s insuficienciou obličiek s klírensom kreatinínu  $\geq 10$  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 Pharmacenter 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

Letrozole Pharmacenter sa má užívať perorálne a možno ho užívať s jedlom alebo bez jedla. Vynechaná dávka sa má užiť hneď, ako si pacient spomenie. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku (za 2 alebo 3 hodiny), vynechaná dávka sa nemá užiť a pacient má ďalšie dávky užiť vo zvyčajnom čase. Dávky nemajú byť dvojnásobné, pretože pri denných odporúčaných dávkach vyšších ako 2,5 mg sa pozorovala nadmerná proporcionalita systémovej expozície.

### **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 majú pred začatím liečby Letrozolom Pharmacenter stanoviť koncentrácie luteinizačného hormónu (LH), folikuly stimulujúceho hormónu (FSH) a/alebo estradiolu.

Letrozole Pharmacenter majú dostať len ženy s postmenopauzálnym endokrinným stavom.

#### Porucha funkcie obličiek

Letrozole Pharmacenter 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

Pharmacenter.

### Porucha funkcie pečene

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

### Účinky na kosti

Letrozole Pharmacenter 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 u pacientky (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.1).

### Tendinitída a pretrhnutie šľachy

Môže sa vyskytnúť tendinitída a (zriedkavo) pretrhnutie šľachy. Pacientov je potrebné dôkladne sledovať a prijať vhodné opatrenia pre postihnutú šľachu (napr. imobilizácia) (pozri časť 4.8).

### Ďalšie varovania

Súbežnému použitiu Letrozolu Pharmacenter s tamoxifénom, inými antiestrogénnymi látkami alebo liečbe zahŕňajúcej estrogény je potrebné sa vyhnúť, pretože tieto látky môžu znížiť farmakologický účinok letrozolu (pozri časť 4.5).

Keďže tablety obsahujú laktózu, pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **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 Pharmacenter v kombinácii 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 2A6 a mierne 2C19 cytochrómu P450, čoho klinický význam ale nie je známy. Pri podávaní letrozolu súbežne s liekmi, ktorých eliminácia závisí hlavne od týchto izoenzýmov a ktoré majú úzky terapeutický index (napr. fenytoín, klopidogrel), je preto potrebná opatrnosť.

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

### Ženy s perimenopauzálnym stavom alebo schopnosťou otehotnieť

Letrozole Pharmacenter 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 Pharmacenter napriek jasnému postmenopauzálnemu stavu na začiatku liečby, lekár má s pacientkou prediskutovať vhodnú antikoncepciu, keď je to potrebné.

### Gravidita

Na základe skúseností u ľudí, pri ktorých sa vyskytli ojedinelé prípady vrodených chýb (fúzia labií, nejednoznačné genitálie), Letrozole Pharmacenter môže vyvolať vrodené malformácie, keď je podávaná počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Letrozole Pharmacenter je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časti 4.3 a 5.3).

### Dojčenie

Nie je známe, či sa letrozol a jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Letrozole Pharmacenter je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3).

### Fertilita

Farmakologickým účinkom letrozolu je zníženie tvorby estrogénov inhibíciou aromatázy.

U predmenopauzálnych žien vyvoláva inhibícia syntézy estrogénov reaktívne zvýšenie koncentrácií gonadotropínov (LH, FSH). Zvýšené koncentrácie FSH potom stimulujú rast folikulov a môžu vyvolať ovuláciu.

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

Letrozole Pharmacenter má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pretože sa pri používaní Letrozolu Pharmacenter pozorovala únava a závraty a menej často sa zaznamenala somnolencia, pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov sa odporúča opatrnosť.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Zhrnutie profilu bezpečnosti

Frekvencie nežiaducich reakcií na Letrozole Pharmacenter sa zakladajú hlavne na údajoch získaných v klinických skúšaníach.

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

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

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich reakcií na Letrozole Pharmacenter sa zakladajú hlavne na údajoch získaných v klinických skúšaníach.

Nasledujúce nežiaduce reakcie na liek uvedené v Tabuľke 1 sa zaznamenali v klinických skúšaníach a pri skúsenostiach po uvedení lieku na trh s letrozolom:

### **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  $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ , zriedkavé  $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ , veľmi zriedkavé  $< 1/10\,000$ , neznáme (z dostupných údajov).

<b>Infekcie a nákazy</b>	
<i>Menej časté:</i>	Infekcia močovej sústavy
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	
<i>Menej časté:</i>	Nádorová bolesť <sup>1</sup>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
<i>Menej časté:</i>	Leukopénia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
<i>Neznáme:</i>	Anafylaktická reakcia
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
<i>Veľmi časté:</i>	Hypercholesterolémia
<i>Časté:</i>	Anorexia, zvýšenie chuti do jedla
<b>Psychické poruchy</b>	
<i>Časté:</i>	Depresia
<i>Menej časté:</i>	Úzkosť (vrátane nervozity), podráždenosť
<b>Poruchy nervového systému</b>	
<i>Časté:</i>	Bolesť hlavy, závrat
<i>Menej časté:</i>	Somnolencia, nespavosť, zhoršenie pamäti, dyzestézia (vrátane parestézie a hypestézie), poruchy chuti, cerebrovaskulárna príhoda, syndróm karpálneho tunela
<b>Poruchy oka</b>	
<i>Menej časté:</i>	Katarakta, podráždenie oka, rozmazané videnie
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
<i>Časté:</i>	Palpitácie <sup>1</sup>
<i>Menej časté:</i>	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>	
<i>Veľmi časté:</i>	Návaly tepla
<i>Časté:</i>	Hypertenzia
<i>Menej časté:</i>	Tromboflebitída (vrátane tromboflebitídy povrchových a hlbokých žíl)
<i>Zriedkavé:</i>	Plúcna embólia, arteriálna trombóza, cerebrovaskulárny infarkt
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
<i>Menej časté:</i>	Dyspnoe, kašeľ
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
<i>Časté:</i>	Nauzea, dyspepsia <sup>1</sup> , zápcha, bolesť brucha, hnačka, vracanie
<i>Menej časté:</i>	Suchosť v ústach, stomatitída <sup>1</sup>

<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	
<i>Menej časté:</i>	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov, hyperbilirubinémia, žltáčka
<i>Neznáme:</i>	Hepatitída
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
<i>Veľmi časté:</i>	Zvýšené potenie
<i>Časté:</i>	Alopécia, exantém (vrátane erytematózneho, makulopapulárneho, psoriatiformného a vezikulárneho exantému)
<i>Menej časté:</i>	Pruritus, urtikária
<i>Neznáme:</i>	Angioedém, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
<i>Veľmi časté:</i>	Artralgia
<i>Časté:</i>	Myalgia, bolesť kostí <sup>1</sup> , osteoporóza, zlomeniny kostí, artritída
<i>Menej časté:</i>	Tendinitída
<i>Zriedkavé:</i>	Pretrhnutie šľachy
<i>Neznáme:</i>	Skákavý prst
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
<i>Menej časté:</i>	Častejšie močenie
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
<i>Časté:</i>	Vaginálne krvácanie
<i>Menej časté:</i>	Vaginálny výtok, suchosť pošvy, bolesť prsníkov
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
<i>Veľmi časté:</i>	Únava (vrátane slabosti, celkovej nevoľnosti)
<i>Časté:</i>	Periférny edém, bolesť v hrudníku
<i>Menej časté:</i>	Generalizovaný edém, suchosť slizníc, smäd, pyrexia
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
<i>Časté:</i>	Zvýšenie telesnej hmotnosti
<i>Menej časté:</i>	Zníženie telesnej hmotnosti

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

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

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

	<b>Incidenca pri letrozole</b>		<b>Incidenca pri tamoxiféne</b>	
	N = 2448		N = 2447	
	Počas liečby (medián 5r)	Kedykoľvek po randomizácii	Počas liečby (median 5r)	Kedykoľvek po randomizácii

		(medián 8r)		(medián 8r)
Zlomenina kosti	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
Osteoporóza	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
Tromboembolické príhody	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Infarkt myokardu	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Hyperplázia endometria / karcinóm endometria	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %
Poznámka: "Počas liečby" zahŕňa 30 dní po poslednej dávke . "Kedykoľvek" zahŕňa obdobie sledovania po ukončení alebo prerušení liečby v rámci štúdie. Rozdiely boli na základe pomeru rizík a 95 % intervalu spoľahlivosti.				

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

	Monoterapia letrozolom	Letrozol->tamoxifén	Tamoxifén->Letrozol
	N = 1 535	N = 1 527	N = 1 541
	5 rokov	2 roky - >3 roky	2 roky - >3 roky
Zlomeniny kostí	10 %	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			

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Nežiaduce reakcie súvisiace so srdcom*

Pri adjuvantnom použití sa popri údajoch uvedených v Tabuľke 2 zaznamenali nasledujúce nežiaduce udalosti pri letrozole a pri tamoxiféne (medián trvania liečby 60 mesiacov a 30 dní): angína pectoris vyžadujúca chirurgický zákrok (1,0 % oproti 1,0 %); zlyhávanie srdca (1,1 % oproti 0,6 %); hypertenzia (5,6 % oproti 5,7 %); cerebrovaskulárna príhoda/transzitórny ischemický atak (2,1 % oproti 1,9 %).

Pri dlhodobom adjuvantnom použití sa zaznamenali pri letrozole (medián trvania liečby 5 rokov) a pri placebe (medián trvania liečby 3 roky): angína pectoris vyžadujúca chirurgický zákrok (0,8 % oproti 0,6 %); nová alebo zhoršujúca sa angina pectoris (1,4 % oproti 1,0 %); infarkt myokardu (1,0 % oproti 0,7 %); tromboembolická príhoda\* (0,9 % oproti 0,3 %); cievná mozgová príhoda/transzitórny ischemický atak\* (1,5 % oproti 0,8 %).

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

##### *Nežiaduce reakcie súvisiace so skeletom*

Údaje o bezpečnosti súvisiace so skeletom pri 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 placebo (5,8 % a 6,4 %). Medián trvania liečby bol 5 rokov pri letrozole v porovnaní s 3 rokmi pri placebe.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národný systém hlásenia uvedený v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Zaznamenali sa ojedinelé prípady predávkovania letrozolom.

Nie je známa špecifická liečba predávkovania; liečba má byť symptomatická a podporná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

**Farmakoterapeutická skupina:** Endokrinná liečba. Antagonisty hormónov a príbuzné liečivá: inhibítor aromatázy.  
ATC kód: L02BG04

#### Farmakodynamické účinky

Odstránenie stimulácie rastu sprostredkovaného estrogénmi je predpokladom pre reakciu nádoru na liečbu v prípadoch, keď rast nádorového tkaniva závisí od prítomnosti estrogénov a použije sa hormonálna liečba. U postmenopauzálnych žien estrogény vznikajú hlavne pôsobením enzýmu aromatázy, ktorá premieňa nadobličkové androgény - predovšetkým androsténdión a testosterón - na estrón a estradiol. Potlačenie biosyntézy estrogénov v periférnych tkanivách a v samotnom nádorovom tkanive sa preto dá dosiahnuť špecifickou inhibíciou enzýmu aromatázy.

Letrozol je nesteroidový inhibítor aromatázy. Inhibuje enzým aromatázu kompetitívnou väzbou na hém cytochrómu P 450 aromatázy, čo má za následok zníženie biosyntézy estrogénov vo všetkých tkanivách, v ktorých je prítomná.

U zdravých postmenopauzálnych žien znižujú jednorazové dávky 0,1 mg, 0,5 mg a 2,5 mg letrozolu sérový estrón a estradiol o 75, 78 % a 78 % oproti východiskovým hodnotám. Maximálne zníženie sa dosiahne za 48 – 78 hodín.

U postmenopauzálnych pacientok s pokročilým karcinómom prsníka znížia dávky 0,1 - 5 mg plazmatickú koncentráciu estradiolu, estrónu a estrónsulfátu u všetkých liečených pacientok o 75 – 95 % oproti východiskovým hodnotám. Pri dávkach 0,5 mg a vyšších boli pri stanovení mnohé hodnoty estrónu a estrónsulfátu pod hranicou dôkazu, čo naznačuje, že týmito dávkami sa dosiahne väčší útlm estrogénov. Útlm estrogénov pretrvával počas celej liečby u všetkých týchto pacientok.

Letrozol je vysoko špecifický v inhibovaní aktivity aromatázy. Zníženie tvorby steroidov v nadobličkách sa nepozorovalo. Nezistili sa žiadne klinicky významné zmeny plazmatických koncentrácií kortizolu, aldosterónu, 11-deoxykortizolu, 17-hydroxyprogesterónu a ACTH, alebo aktivity renínu v plazme u postmenopauzálnych pacientok liečených dennými dávkami 0,1 až 5 mg letrozolu. ACTH stimulačný test vykonaný po 6 a 12 týždňoch liečby dennými dávkami 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg a 5 mg nenaznačil žiadny útlm tvorby aldosterónu 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 kumulácii androgénnych prekursorov. U pacientok nie sú letrozolom ovplyvnené plazmatické hladiny LH a FSH, ani činnosť štítnej žľazy, ako sa zistilo testom vychytávania TSH, T4 a T3.



Adjuvantná liečba

Klinické skúšanie BIG 1-98

BIG 1-98 bolo multicentrické, dvojito zaslepené, klinické skúšanie, v ktorom viac ako 8 000 postmenopauzálnych žien s karcinómom prsníka s pozitívou hormonálnych receptorov vo včasnom štádiu bolo randomizovaných na jeden z nasledujúcich druhov liečby:

- A: tamoxifén 5 rokov;
- B: letrozol 5 rokov;
- C: tamoxifén 2 roky, potom letrozol 3 roky;
- D: letrozol 2 roky, potom tamoxifén 3 roky.

Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez ochorenia (DFS); sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli čas do vzdialenej metastázy (TDM), prežívanie bez vzdialeného ochorenia (DDFS), celkové prežívanie (OS), prežívanie bez systémového ochorenia (SDFS), invazívny kontralaterálny karcinóm prsníka a čas do recidívy karcinómu prsníka.

*Výsledky účinnosti pri mediáne ďalšieho sledovania 26 a 60 mesiacov*

Údaje v Tabuľke 4 predstavujú výsledky primárnej základnej analýzy (PCA) vychádzajúcej z údajov v skupinách monoterapie (A a B) a v dvoch skupinách so zmenou liečby (C a D) pri mediáne trvania liečby 24 mesiacov a mediáne ďalšieho sledovania 26 mesiacov, ako aj pri mediáne trvania liečby 32 mesiacov a mediáne ďalšieho sledovania 60 mesiacov.

Podiel DFS po 5 rokoch bol 84 % pri letrozole a 81,4 % pri tamoxiféne.

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

Primárna základná analýza						
	Medián ďalšieho sledovania 26 mesiacov			Medián ďalšieho sledovania 60 mesiacov		
	Letrozol N=4003	Tamoxifén N=4007	HR <sup>1</sup> (95% CI) <b>p</b>	Letrozol N=4003	Tamoxifén N=4007	HR <sup>1</sup> (95% CI) <b>p</b>
Prežívanie bez ochorenia (primárne) -udalosti (definícia podľa protokolu <sup>2</sup> )	351	428	0,81 (0,70;0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77;0,96) 0,008
Celkové prežívanie (sekundárne) Počet úmrtí	166	192	0,86 (0,70;1,06)	330	374	0,87 (0,75;1,01)

HR = pomer rizika; CI = interval spoľahlivosti

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

<sup>2</sup> Udalosti súvisiace s DFS: lokoregionálna recidíva, vzdialená metastáza, invazívny kontralaterálny karcinóm prsníka, druhá primárna malignita (nie prsníka), smrť z akejkoľvek príčiny bez predchádzajúcej udalosti súvisiacej s malignitou.

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

Dlhodobá aktualizácia účinnosti monoterapie letrozolom v porovnaní s monoterapiou tamoxifénom v analýze skupín monoterapie (MAA) (medián trvania adjuvantnej liečby: 5 rokov) je uvedená v Tabuľke 5.

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

	<b>Letrozol N=2463</b>	<b>Tamoxifén N=2459</b>	<b>Pomer rizika<sup>1</sup> (95% CI)</b>	<b>Hodnota p</b>
Prežívanie bez ochorenia-udalosti (primárne) <sup>2</sup>	626	698	0,87 (0,78; 0,99)	0,01
Čas do vzdialenej metastázy (sekundárne)	301	342	0,86 (0,74; 1,00)	0,06
Celkové prežívanie (sekundárne)-úmrtnia	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
Cenzorovaná analýza DFS <sup>3</sup>	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Cenzorovaná 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 cenzorované pri dátume selektívnej zmeny liečby na letrozol

#### *Analýza sekvenčnej liečby (STA)*

Analýza sekvenčnej liečby (STA) sa zaoberá druhou primárnou otázkou BIG 1-98, a to či sekvenčné použitie tamoxifénu a letrozolu je lepšie ako monoterapia. Pri zmene liečby neboli významné rozdiely v DFS, OS, SDFS alebo DDFS vzhľadom na monoterapiu (Tabuľka 6).

**Tabuľka 6 Analýza prežívania bez ochorenia pri sekvenčnej liečbe letrozolom ako začiatočnou hormonálnou látkou (populácia so zmenou liečby STA)**

	<b>N</b>	<b>Počet udalostí<sup>1</sup></b>	<b>Pomer rizika<sup>2</sup></b>	<b>(97,5% interval spol'ahlivosti)</b>	<b>Coxov model Hodnota p</b>
<b>[Letrozol →]Tamoxifén</b>	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
<b>Letrozol</b>	1464	249			

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

<sup>2</sup> Upravené podľa použitia chemoterapie

Významné rozdiely v DFS, OS, SDFS alebo DDFS neboli pri žiadnej STA pri párových porovnaníach od randomizácie (Tabuľka 7).

**Tabuľka 7 Analýzy prežívania bez ochorenia od randomizácie pri sekvenčnej liečbe (STA-R) (populácia ITT STA-R)**

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

- <sup>1</sup> Upravené podľa použitia chemoterapie (áno/nie)
- <sup>2</sup> 626 (40 %) pacientok selektívne prešlo na letrozol po odslepení skupiny tamoxifénu v r. 2005

#### Klinické skúšanie D2407

Klinické skúšanie D2407 je otvorené, randomizované, multicentrické peregistračné klinické skúšanie bezpečnosti, určené na porovnanie účinkov adjuvantnej liečby letrozolom a tamoxifénom na minerálnu densitu kostí (BMD) a profily sérových lipidov. Celkovo 262 pacientok dostávalo buď letrozol 5 rokov, alebo tamoxifén 2 roky a potom letrozol 3 roky.

Po 24 mesiacoch bol štatisticky významný rozdiel v primárnom ukazovateli; BMD lumbálnej chrbtice (L2-L4) vykazovala medián poklesu 4,1 % pri letrozole v porovnaní s mediánom zvýšenia 0,3 % pri tamoxiféne.

U žiadnej pacientky s normálnou východiskovou BMD nevznikla osteoporóza počas 2 rokov liečby a len u 1 pacientky s východiskovou osteopéniou (hodnota T -1,9) sa osteoporóza vyvinula v období liečby (stanovená pri centrálnom vyhodnotení).

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

Medzi druhmi liečby nebol významný rozdiel vo výskyte zlomenín – 15 % v skupine letrozolu a 17 % v skupine tamoxifénu.

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

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

V multicentrickom, dvojito zaslepenom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom (MA-17), bolo viac ako 5 100 postmenopauzálnych žien s receptorovo pozitívnym alebo neznámym statusom primárneho karcinómu prsníka, ktoré ukončili adjuvantnú liečbu tamoxifénom (4,5 až 6 rokov), randomizovaných buď na letrozol, alebo placebo počas 5 rokov.

Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez ochorenia, definované ako interval medzi randomizáciou a najskorším výskytom lokoregionálnej recidívy, vzdialenou metastázou alebo kontralaterálnym karcinómom prsníka.

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

V dôsledku toho bolo klinické skúšanie po prvej predbežnej analýze odslepené, pokračovalo s otvoreným usporiadaním a pacientky v skupine 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 adjuvantnej liečby tamoxifénom. Medián trvania podávania letrozolu po zmene liečby bol 40 mesiacov.

Konečná analýza uskutočnená pri mediáne ďalšieho sledovania 62 mesiacov potvrdila významné zníženie rizika recidívy karcinómu prsníka pri letrozole.

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

	Medián ďalšieho sledovania 28 mesiacov <sup>1</sup>			Medián ďalšieho sledovania 62 mesiacov <sup>1</sup>		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) <sup>2</sup> Hodnota p	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) <sup>2</sup> Hodnota p
<b>Prežívanie bez ochorenia</b> <sup>3</sup>						
Udalosti	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45; 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63; 0,89)
Podiel so 4- ročným DFS	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
<b>Prežívanie bez ochorenia , vrátane úmrtí z akejkoľvek príčiny</b> <sup>3</sup>						
Udalosti	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77; 1,03)
Podiel s 5- ročným DFS	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
<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 rizika; CI = interval spoľahlivosti</p> <p><sup>1</sup> Keď sa klinické skúšanie odslepilo v r. 2003, 1 551 pacientok v skupine randomizovanej na placebo (60 % vhodných na zmenu liečby, t.j. ktoré boli bez ochorenia) prešlo na letrozol s mediánom 31 mesiacov po randomizácii. Uvedené analýzy ignorujú selektívny prechod na inú liečbu.</p> <p><sup>2</sup> Stratifikované podľa statusu receptorov, statusu uzlín a predchádzajúcej adjuvantnej chemoterapie.</p> <p><sup>3</sup> Definícia udalostí súvisiacich podľa protokolu s prežívaním bez ochorenia: lokoregionálna recidíva, vzdialená metastáza alebo kontralaterálny karcinóm prsníka.</p> <p><sup>4</sup> Výskumná analýza cenzorujúca časy ďalšieho sledovania k dátumu zmeny liečby (ak sa uskutočnila) v skupine placeba.</p> <p><sup>5</sup> Medián ďalšieho sledovania 62 mesiacov.</p> <p><sup>6</sup> Medián ďalšieho sledovania do zmeny liečby (ak sa uskutočnila) 37 mesiacov.</p>						

V čiastkovom klinickom skúšaní MA-17 zameranom 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 čiastkovom klinickom skúšaní MA-17 zameranom na lipidy neboli významné rozdiely medzi letrozolom a placebom v celkovom cholesterole alebo v akejkoľvek lipidovej frakcii.

V aktualizovanom čiastkovom klinickom skúšaní zameranom na kvalitu života neboli významné rozdiely medzi druhmi liečby v súhrnnom skóre fyzickej zložky alebo súhrnnom skóre mentálnej zložky, alebo v skóre pre akúkoľvek oblasť v hodnotení SF-36. V hodnotení MENQOL malo významne viac žien najväčšie problémy (spravidla v prvom roku liečby) so symptómami spôsobenými nedostatkom estrogénov – návaly tepla a suchosť pošvy. Symptóm, ktorý spôsoboval problémy najviac pacientkám v oboch skupinách liečby, bola bolesť svalov, so štatisticky významným rozdielom

v prospech placebo.

#### Neoadjuvantná liečba

Dvojito slepé klinické skúšanie (P024) sa uskutočnilo u 337 postmenopauzálnych pacientok s karcinómom prsníka, ktorým bola náhodne pridelená buď liečba letrozolom 2,5 mg počas 4 mesiacov, alebo tamoxifénom počas 4 mesiacov. Na začiatku klinického skúšania mali všetky pacientky nádory v štádiu T2-T4c, N0-2, M0, pozitivitu ER a/alebo PgR a žiadna z pacientok by sa nebola kvalifikovala na chirurgický zákrok zachovávajúci prsník. Podľa klinického hodnotenia bolo 55 % objektívnych odpovedí v skupine letrozolu oproti 36 % v skupine tamoxifénu ( $p < 0,001$ ). Tieto nálezy vždy potvrdilo vyšetrenie ultrazvukom (letrozol 35 % oproti tamoxifénu 25 %,  $p = 0,04$ ) a mamografiou (letrozol 34 % oproti tamoxifénu 16 %,  $p < 0,001$ ). Celkovo 45 % pacientok v skupine letrozolu oproti 35 % pacientok v skupine tamoxifénu ( $p = 0,02$ ) podstúpilo liečbu zachovávajúcu prsník. Počas 4-mesačného obdobia liečby pred operáciou malo pri klinickom hodnotení progresiu ochorenia 12 % pacientok liečených letrozolom a 17 % pacientok liečených tamoxifénom.

#### Liečba prvej línie

Vykonalo sa jedno kontrolované, dvojito zaslepené klinické skúšanie, v ktorom sa porovnával letrozol 2,5 mg s tamoxifénom 20 mg ako liečba prvej línie u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka. U 907 žien bol letrozol účinnejší ako tamoxifén vzhľadom na čas do progresie (primárny ukazovateľ) a celkovú objektívnu odpoveď, čas do zlyhania liečby a klinický prínos. Výsledky sú zhrnuté v Tabuľke 9.

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

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

Čas do progresie bol významne dlhší a podiel odpovedí bol významne vyšší pri letrozole bez ohľadu na to, či sa podala alebo nepodala adjuvantná antiestrogénová liečba. Čas do progresie bol významne dlhší pri letrozole bez ohľadu na dominantné miesto choroby. Medián času do progresie bol 12,1 mesiacov pri letrozole a 6,4 mesiacov pri tamoxiféne u pacientok s ochorením len mäkkých tkanív a medián 8,3 mesiacov pri letrozole a 4,6 mesiacov pri tamoxiféne u pacientok s metastázami vo vnútorných orgánoch.

Usporiadanie klinického skúšania umožňovalo pacientkám prejsť pri progresii ochorenia na druhú liečbu alebo ukončiť účasť v klinickom skúšaní. Približne 50 % pacientok prešlo do skupiny druhej liečby a zmena liečby bola prakticky ukončená do 36 mesiacov. Medián času do zmeny liečby bol 17 mesiacov (letrozol na tamoxifén) a 13 mesiacov (tamoxifén na letrozol).

Podanie letrozolu ako liečby prvej línie pokročilého karcinómu prsníka malo za následok celkové prežívanie s mediánom 34 mesiacov v porovnaní s 30 mesiacmi pri tamoxiféne (logrank test  $p = 0,53$ , nie významné). Nedostatočný prínos letrozolu vzhľadom na celkové prežívanie by bolo možné vysvetliť zmenou liečby zahrnutou v usporiadaní klinického skúšania.

### Liečba druhej línie

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 u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka, ktoré boli predtým liečené antiestrogénmi.

Čas do progresie sa významne nelíšil medzi letrozolom 2,5 mg a megestrolacetátom ( $p=0,07$ ). Pozorovali sa štatisticky významné rozdiely v prospech letrozolu 2,5 mg v porovnaní s megestrolacetátom v celkovej objektívnej odpovedi nádoru (24 % oproti 16 %,  $p=0,04$ ) a v čase do zlyhania liečby ( $p=0,04$ ). Celkové prežívanie v oboch skupinách sa významne nelíšilo ( $p=0,2$ ).

V druhom klinickom skúšaní sa podiel odpovedí významne nelíšil medzi letrozolom 2,5 mg a aminoglutetimidom ( $p=0,06$ ). Letrozol 2,5 mg bol štatisticky lepší ako aminoglutetimid vzhľadom na čas do progresie ( $p=0,008$ ), čas do zlyhania liečby ( $p=0,003$ ) a celkové prežívanie ( $p=0,002$ ).

### Karcinóm prsníka u mužov

Použitie letrozolu u mužov s karcinómom prsníka sa neskúmalo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Letrozol sa rýchlo a úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu (priemerná absolútna biologická dostupnosť: 99,9 %). Jedlo mierne znižuje rýchlosť absorpcie (medián  $t_{max}$ : 1 hodina po podaní nalačno oproti 2 hodinám po jedle; a priemerná  $C_{max}$ :  $129 \pm 20,3$  nmol/l nalačno oproti  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l po jedle), ale rozsah absorpcie (AUC) sa nemení. Malý vplyv na rýchlosť absorpcie sa nepovažuje za klinicky významný, a preto možno letrozol užívať bez ohľadu na čas jedla.

### Distribúcia

Približne 60 % letrozolu sa viaže na bielkoviny plazmy, hlavne na albumíny (55 %). Koncentrácia letrozolu v erytrocytoch predstavuje asi 80 % koncentrácie v plazme. Po podaní 2,5 mg letrozolu značeného  $^{14}C$  zodpovedalo približne 82 % rádioaktivity v plazme nezmenenej látke. Systémová expozícia metabolitom je preto nízka. Letrozol sa rýchlo a vo veľkej miere distribuuje do tkanív. Jeho zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave je asi  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

### Biotransformácia

Metabolický klírens na farmakologicky neúčinný karbinolový metabolit je hlavnou eliminačnou dráhou letrozolu ( $CL_m = 2,1$  l/hod), je však pomerne pomalý, keď sa porovnáva s prietokom krvi pečenu (asi 90 l/hod). Zistilo sa, že izoenzyмы 3A4 a 2A6 cytochrómu P450 sú schopné premieňať letrozol na tento metabolit. Tvorba vedľajších neidentifikovaných metabolitov a priame vylučovanie obličkami a stolicou majú v celkovej eliminácii letrozolu iba menší význam. V priebehu 2 týždňov po podaní 2,5 mg letrozolu značeného  $^{14}C$  zdravým postmenopauzálnym dobrovoľníčkam sa  $88,2 \pm 7,6$  % rádioaktivity stanovilo v moči a  $3,8 \pm 0,9$  % v stolici. Aspoň 75 % rádioaktivity stanovenej v moči v priebehu 216 hodín ( $84,7 \pm 7,8$  % dávky) sa 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 koncentrácie 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 nelineárnosť farmakokinetiky letrozolu pri dennom podávaní 2,5 mg. Pretože rovnovážne hladiny sa udržiavajú dlhodobo, možno usudzovať, že nedochádza k pokračujúcej kumulácii letrozolu.

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika letrozolu bola dávke úmerná pri jednorazovom perorálnom podaní až do dávky 10 mg (rozpätie dávky: 0,01 až 30 mg) a po denných dávkach až 1,0 mg (rozpätie dávky: 0,1 až 5 mg).

Po jednorazovej perorálnej dávke 30 mg došlo k miernemu nadproporcionálnemu vzostupu hodnoty AUC. Nadproporcionalita je zrejme výsledkom nasýtenia metabolického eliminačného procesu. Rovnovážne hladiny sa dosiahli po 1 až 2 mesiacoch pri všetkých testovaných režimoch (0,1 až 5,0 mg denne).

### Osobitné skupiny pacientok

#### *Staršie pacientky*

Vek nemal vplyv na farmakokinetiku letrozolu.

#### *Porucha funkcie obličiek*

V štúdií s 19 dobrovoľníkmi s rôznym stupňom funkcie obličiek (24-hodinový klírens kreatinínu 9 - 116 ml/min) sa po jednorazovej dávke 2,5 mg letrozolu nezistil žiadny vplyv na farmakokinetiku. Okrem vyššie spomínanej štúdie, ktorá hodnotila vplyv poruchy funkcie obličiek na letrozol, robila sa kovariačná analýza na hodnoty z dvoch pilotných štúdií (Štúdia AR/BC2 a Štúdia AR/BC3). Vypočítané hodnoty klírnsu kreatinínu (CLcr) [Štúdia AR/BC2 rozpätie: 19 až 187 ml/min; Štúdia AR/BC3 rozpätie: 10 až 180 ml/min] nedokázali žiadne štatisticky významné prepojenie medzi plazmatickými hodnotami letrozolu pri rovnovážnom stave ( $C_{min}$ ). Okrem toho, údaje zo Štúdie AR/BC2 a Štúdie AR/BC3 pri sekundárnom metastatickom karcinóme prsníka nedokázali žiadny nežiaduci účinok letrozolu na CLcr alebo na poruchu funkcie obličiek. Preto nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek (CLcr  $\geq$  10 ml/min). Len málo informácií je dostupných u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CLcr < 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 Childa-Pugha) o 37 % vyššia ako u zdravých osôb, ale stále v rozmedzí, ktoré sa pozorovalo u osôb bez zhoršenej funkcie. V štúdií, v ktorej sa porovnávala farmakokinetika letrozolu po jednorazovej perorálnej dávke u ôsmich mužov s cirhózou pečene a ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) a u zdravých dobrovoľníkov (N=8), sa zvýšilo AUC o 95 % a  $t_{1/2}$  o 187 %. Preto sa má letrozol podávať opatrne pacientkám s ťažkou poruchou funkcie pečene a má sa zväziť riziko/prínos u individuálnej pacientky.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V rade predklinických štúdií 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 2 000 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 nálezy pripísať farmakologickému účinku látky. Hladina bez nežiaducich účinkov bola u oboch druhov 0,3 mg/kg.

Perorálne podanie letrozolu samiciam potkanov malo za následok zníženie počtu párení sa a gravidít a zvýšenie pre-implantačných strát.

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

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

V štúdiu karcinogenity na myšiach trvajúcej 104 týždňov sa u samcov nezaznamenali žiadne nádory súvisiace s liečbou. U samíc sa zaznamenala pri všetkých testovaných dávkach letrozolu od dávky závislá incidencia benígnych nádorov ovariálnych granulóznych buniek théky. Tieto nádory sa považujú za následok farmakologickej inhibície syntézy estrogénu a môžu vzniknúť z nadmernej produkcie LH, ktorá je následkom poklesu cirkulujúceho estrogénu.

Letrozol bol embryotoxický a fetotoxický u gravidných samíc potkana a kráľika 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 lieku (pozri časti 4.3 a 4.6).

Predklinické pozorovania sa obmedzili na sledovania súvisiace so známym farmakologickým účinkom, čo je jediný problém z hľadiska bezpečnosti použitia u ľudí, ktorý možno odvodiť zo skúšaní na zvieratách.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

Monohydrát laktózy  
Mikrokryštalická celulóza (E460)  
Predželatínový kukuričný škrob  
Sodná soľ karboxymetylskrubu  
Stearan horečnatý (E-572)  
Koloidný oxid kremičitý (E551)

#### Filmová vrstva:

Makrogol (PEG 8 000)  
Mastenec (E553b)  
Hypromelóza (E464)  
Oxid titaničitý (E171)  
Žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

PVC/ALU blistre.

Veľkosti balenia: 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 filmom obalených tabliet v blistrovom balení a papierovej škatuli.



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**

Pharmevid s.r.o., Kremnická 26, 851 01, Bratislava, Slovenská republika

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0264/09-S

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

Dátum prvej registrácie: 05. mája 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. októbra 2018

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2020