

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NINIVET 2,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje letrozolum 2,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna potahovaná tableta obsahuje 62,0 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žlutá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

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

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

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělé a starší pacientky

Doporučená dávka přípravku NINIVET je 2,5 mg jednou denně. U starších pacientek není nutná úprava dávkování.

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Způsob podání

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

Vynechaná dávka má být užita ihned, jakmile si to pacientka uvědomí. Nicméně pokud je to téměř v čase, kdy má být užita další dávka (v rozmezí 2 nebo 3 hodin), opomenutá dávka má být vynechána a pacientka se má vrátit k pravidelnému dávkovacímu rozvrhu. Dávky nesmějí být zdvojnásobovány, protože při dávkování vyšším než doporučené 2,5 mg denně byla pozorována nadměrná systémová expozice (viz bod 5.2).

4.3. Kontraindikace

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

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Menopauzální stav

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Vliv na kostní tkáň

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

Další upozornění

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

Protože tablety obsahují laktosu, přípravek NINIVET není doporučen pro pacientky s vzácnými dědičnými problémy jako je intolerance galaktosy, nebo závažný vrozený nedostatek laktázy nebo malabsorpce glukosy a galaktosy.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Metabolismus letrozolu je částečně zprostředkován CYP2A6 a CYP3A4. Cimetidin, slabý nescifický inhibitor enzymů CYP450, neovlivňuje koncentrace letrozolu v plasmě. Účinek silných inhibitorů CYP450 není známý.

Dosud nejsou klinické zkušenosti s podáváním přípravku NINIVET v kombinaci s estrogeny nebo jinými protinádorovými přípravky s výjimkou tamoxifenu. Tamoxifen, jiné antiestrogeny nebo léčivé přípravky obsahující estrogen mohou snižovat farmakologický účinek letrozolu. Navíc bylo prokázáno, že souběžné podávání tamoxifenu s letrozolem podstatně snižuje koncentrace letrozolu v plasmě. Souběžné podávání letrozolu s tamoxifenem, jinými antiestrogeny nebo estrogeny má být vyloučeno.

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

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v perimenopauze nebo ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

Přípravek NINIVET je kontraindikován během těhotenství (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

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

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

Fertilita

Farmakologickým účinkem letrozolu je snížení tvorby estrogenu inhibicí aromatáz. U premenopauzálních žen vede inhibice syntézy estrogenu zpětnou vazbou ke zvýšení hladin gonadotropinů (LH, FSH). Zvýšené hladiny FSH stimulují růst folikulů a mohou indukovat ovulaci.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Letrozol má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Protože při použití přípravku NINIVET byla zjištěna únava, závratě a méně často byla hlášena somnolence, je při řízení nebo obsluze strojů doporučeno dbát opatrnosti.

4.8. Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Četnosti nežádoucích účinků letrozolu jsou podloženy především údaji získanými z klinických studií.

Přibližně až jedna třetina pacientek léčených letrozolem pro metastatické onemocnění a přibližně 80 % pacientek s adjuvantní léčbou a prodlouženou adjuvantní léčbou zaznamenala nežádoucí účinky. Většina nežádoucích účinků se objevila během prvních týdnů léčby.

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

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Četnosti nežádoucích účinků letrozolu jsou podloženy především údaji získanými z klinických studií.

Následující nežádoucí účinky, uvedené v tabulce 1, byly hlášené z klinických studií a z postmarketingových zkušeností s letrozolem:

Tabulka 1

Nežádoucí účinky jsou řazené podle četnosti výskytu, nejčastější jako první, při použití následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| | |
|--|---|
| Infekce a infestace | |
| Méně časté: | Infekce močových cest |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cisty a polypy) | |
| Méně časté: | Nádorová bolest ¹ |
| Poruchy krve a lymfatického systému | |
| Méně časté: | Leukopenie |
| Poruchy imunitního systému | |
| Není známo: | Anafylaktická reakce |
| Poruchy metabolismu a výživy | |
| Velmi časté: | Hypercholesterolemie |
| Časté: | Anorexie, zvýšení chuti k jídlu |
| Psychiatrické poruchy | |
| Časté: | Deprese |
| Méně časté: | Úzkost (včetně nervozity), podrážděnost |
| Poruchy nervového systému | |
| Časté: | Bolesti hlavy, závrať |

| | |
|--|--|
| Méně časté: | Somnolence, insomnie, poruchy paměti, dysestezie (včetně parestezie, hypestezie), porucha vnímání chuti, cerebrovaskulární příhody, syndrom karpálního tunelu |
| Poruchy oka | |
| Méně časté: | Katarakta, podráždění oka, rozmazané vidění |
| Srdeční poruchy | |
| Méně časté: | Palpitace ¹ , tachykardie, ischemické srdeční příhody (včetně nově vzniklé nebo zhoršující se anginy pectoris, anginy pectoris vyžadující operaci, infarktu myokardu a ischemie myokardu) |
| Cévní poruchy | |
| Velmi časté: | Návaly horka |
| Časté: | Hypertenze |
| Méně časté: | Tromboflebitida (včetně povrchové a hluboké žilní tromboflebitidy) |
| Vzácné: | Plicní embolie, arteriální trombóza, cévní mozková příhoda |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | |
| Méně časté: | Dyspnoe, kašel |
| Gastrointestinální poruchy | |
| Časté: | Nauzea, dyspepsie ¹ , zácpa, bolesti břicha, průjem, zvracení |
| Méně časté: | Sucho v ústech, stomatitida ¹ |
| Poruchy jater a žlučových cest | |
| Méně časté: | Zvýšení hladin jaterních enzymů |
| Není známo: | Hepatitida |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | |
| Velmi časté: | Nadměrné pocení |
| Časté: | Alopecie, vyrážka, (včetně erythematózní, makulopapulární, psoriáziformní a vezikulární vyrážky), suchá kůže |
| Méně časté: | Svědění, kopřivka |
| Není známo: | Angioedém, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | |
| Velmi časté: | Artralgie |
| Časté: | Myalgie, bolest kostí ¹ , osteoporóza, zlomeniny kostí |
| Méně časté: | Artritida |
| Není známo: | Lupavý prst |
| Poruchy ledvin a močových cest | |
| Méně časté: | Zvýšená frekvence močení |

| | |
|--|---|
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | |
| Časté: | Vaginální krvácení |
| Méně časté: | Vaginální výtok, suchost vaginy, bolest prsů |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | |
| Velmi časté: | Únava (včetně astenie, malátnosti) |
| Časté: | Periferní otok |
| Méně časté: | Celkový otok, suchost sliznic, žízeň, pyrexie |
| Vyšetření | |
| Časté: | Zvýšení tělesné hmotnosti |
| Méně časté: | Úbytek tělesné hmotnosti |

¹ Nežádoucí účinky hlášené pouze při léčbě metastáz

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

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

| | Letrozol, míra výskytu | | Tamoxifen, míra výskytu | |
|---|-------------------------------|---|-------------------------------|---|
| | N=2448 | | N=2447 | |
| | Během léčby (medián 5 let) | Kdykoli po randomizaci (medián 8 let) | Během léčby (medián 5 let) | Kdykoli po randomizaci (medián 8 let) |
| Zlomeniny kostí | 10,2 % | 14,7 % | 7,2 % | 11,4 % |
| Osteoporóza | 5,1 % | 5,1 % | 2,7 % | 2,7 % |
| Tromboembolické příhody | 2,1 % | 3,2 % | 3,6 % | 4,6 % |
| Infarkt myokardu | 1,0 % | 1,7 % | 0,5 % | 1,1 % |
| Endometriální hyperplazie / karcinom endometria | 0,2 % | 0,4 % | 2,3 % | 2,9 % |
| Poznámka: “Během léčby” zahrnuje 30 dní po poslední dávce. “Kdykoli” zahrnuje období sledování po dokončení léčby nebo po předčasném ukončení léčby ve studii. Rozdíly byly založené na poměrech rizika a 95% intervalu spolehlivosti. | | | | |

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

| | Letrozol monoterapie | Letrozol → tamoxifen | Tamoxifen → letrozol |
|--|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | N=1535 | N=1527 | N=1541 |
| | 5 let | 2 roky → 3 roky | 2 roky → 3 roky |

| | | | |
|--|--------|----------|----------|
| Zlomeniny kostí | 10,0 % | 7,7 %* | 9,7 % |
| Proliferativní poruchy endometria | 0,7 % | 3,4 %** | 1,7 %** |
| Hypercholesterolemie | 52,5 % | 44,2 %* | 40,8 %* |
| Návaly horka | 37,6 % | 41,7 %** | 43,9 %** |
| Vaginální krvácení | 6,3 % | 9,6 %** | 12,7 %** |
| * Významně méně než při monoterapii letrozolem | | | |
| ** Významně více než při monoterapii letrozolem | | | |
| Poznámka: Období pro hlášení je během léčby nebo během 30 dní do ukončení léčby. | | | |

Popis vybraných nežádoucích účinků

Srdeční nežádoucí účinky

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

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

Nežádoucí účinky označené * byly ve dvou léčebných ramenech statisticky významně rozdílné.

Kostní nežádoucí účinky

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9. Předávkování

Byly hlášeny ojedinělé případy předávkování letrozolem.

Při předávkování není známá specifická léčba, léčba má být symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinní léčba. antagonisté hormonů a příbuzná léčiva: inhibitory aromatázy.

ATC kód: L02BG04.

Farmakodynamické účinky

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

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

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

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

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

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

Adjuvantní léčba

Studie BIG 1-98

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

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

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

Výsledky účinnosti při mediánu sledování 26 a 60 měsíců

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

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

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

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

HR = poměr rizika; CI = interval spolehlivosti

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

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

Výsledky při mediánu doby sledování 96 měsíců (pouze ramena s monoterapií)

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

Tabulka 5 Analýza ramen s monoterapií: Přežití bez příznaků onemocnění a celkové přežití při mediánu doby sledování 96 měsíců (ITT populace)

| | Letrozol N=2463 | Tamoxifen N=2459 | Poměr rizika ¹ (95% CI) | P-hodnota |
|--|--------------------|---------------------|---------------------------------------|-----------|
| Přežití bez příznaků onemocnění ² | 626 | 698 | 0,87 (0,78; 0,97) | 0,01 |
| Období do výskytu vzdálených metastáz) | 301 | 342 | 0,86 (0,74; 1,01) | 0,06 |
| Celkové přežití (sekundární) - úmrtí | 393 | 436 | 0,89 (0,77; 1,02) | 0,08 |
| Cenzurovaná analýza DFS ³ | 626 | 649 | 0,83 (0,74; 0,92) | |

| | | | | |
|---|-----|-----|-------------------|--|
| Cenzurovaná analýza OS ³ | 393 | 419 | 0,81 (0,70; 0,93) | |
| ¹ Log rank test, stratifikováno dle randomizace a použití chemoterapie (ano/ne) ² DFS události: loko-regionální rekurence, vzdálené metastázy, invazivní kontralaterální karcinom prsu, další (s výjimkou karcinomu prsu) primární malignita, úmrtí z jakékoli příčiny bez předchozího výskytu karcinomu. ³ Pozorování v rameni s tamoxifenem cenzurované selektivně v době převodu na letrozol. | | | | |

Analýzy sekvenční léčby (STA)

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

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

| | N | Počet příhod ¹ | Poměr rizika ² | (97,5% konfidenční interval) | Cox model P-hodnota |
|---|------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------|
| [Letrozol →]Tamoxifen | 1460 | 254 | 1,03 | (0,84; 1,26) | 0,72 |
| Letrozol | 1464 | 249 | | | |
| ¹ Definice v protokolu, zahrnuje další primární malignity jiné než karcinom prsu, po převodu / za dva roky | | | | | |
| ² Upravené použitím chemoterapie | | | | | |

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

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

| | Letrozol → Tamoxifen | Letrozol |
|---|----------------------|------------------------|
| Počet pacientek | 1540 | 1546 |
| Počet pacientek s výskytem DFS (definice dle protokolu) | 330 | 319 |
| Poměr rizika ¹ (99% CI) | 1,04 (0,85; 1,27) | |
| | Letrozol → Tamoxifen | Tamoxifen ² |
| Počet pacientek | 1540 | 1548 |
| Počet pacientek s výskytem DFS (definice dle protokolu) | 3306 | 353 |
| ¹ Poměr rizika (99% CI) | 0,92 (0,75; 1,12) | |
| ¹ Upravené použitím chemoterapie (ano/ne) | | |
| ² 624 (40%) pacientek selektivně převedených na letrozol po odslepení ramene s tamoxifenem v roce 2005 | | |

Studie D2407

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

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

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

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

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

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

Prodloužená adjuvantní léčba (MA-17)

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

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

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

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

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

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

| | Medián sledování 28 měsíců | | | Medián sledování 62 měsíců | | |
|--|----------------------------|-------------------|--|----------------------------|-------------------|--|
| | Letrozol N=2582 | Placebo N=2586 | HR (95% CI) ² hodnota P | Letrozol N=2582 | Placebo N=2586 | HR (95% CI) ² hodnota P |
| Přežití bez příznaků onemocnění³ | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|----------------|----------------|--|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| Příhody | 92 (3,6 %) | 155 (6,0 %) | 0,58 (0,45; 0,76) <i>0,00003</i> | 209 (8,1 %) | 286 (11,1 %) | 0,75 (0,63; 0,89) |
| 4letý poměr DFS | 94,4% | 89,8% | | 94,4% | 91,4% | |
| Přežití bez příznaků onemocnění ³, včetně úmrtí z jakýchkoli příčin | | | | | | |
| Příhody | 122 (4,7 %) | 193 (7,5 %) | 0,62 (0,49; 0,78) | 344 (13,3 %) | 402 (15,5 %) | 0,89 (0,77; 1,03) |
| 5letý poměr DFS | 90,5 % | 80,8 % | | 88,8 % | 86,7 % | |
| Vzdálené metastázy | | | | | | |
| Příhody | 57 (2,2 %) | 93 (3,6 %) | 0,61 (0,44; 0,84) | 142 (5,5 %) | 169 (6,5 %) | 0,88 (0,70; 1,10) |
| Celkové přežití | | | | | | |
| Úmrtí | 51 (2,0 %) | 62 (2,4 %) | 0,82 (0,56; 1,19) | 236 (9,1 %) | 232 (9,0 %) | 1,13 (0,95; 1,36) |
| Úmrtí ⁴ | -- | -- | -- | 236 ⁵ (9,1 %) | 170 ⁶ (6,6 %) | 0,78 (0,64; 0,96) |
| HR = Poměr rizika; CI = interval spolehlivosti | | | | | | |
| ¹ Po odslepení studie v roce 2003 bylo 1551 pacientek randomizovaných v rameni s placebem (60 % těch, které byly vhodné pro převedení, tj. nemocné bez příznaků onemocnění) převedeno na letrozol v mediánu 31 měsíců po randomizaci. Zde uvedené analýzy opomíjí převod podle principů ITT. | | | | | | |
| ² Stratifikováno podle stavu receptorů, stavu uzlin a předchozí adjuvantní chemoterapie. | | | | | | |
| ³ DFS příhody byly protokolem definovány jako vznik loko- regionální rekurence, vzdálené metastázy nebo kontralaterální karcinom prsu. | | | | | | |
| ⁴ Výzkumná analýza, cenzurující v rameni s placebem doby sledování v datu převodu (pokud byl proveden). | | | | | | |
| ⁵ Medián sledování 62 měsíců. | | | | | | |
| ⁶ Medián sledování do převodu (pokud byl proveden) 37 měsíců. | | | | | | |

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

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

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

Neoadjuvantní léčba

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

První linie léčby

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

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 9:

Tabulka 9 Výsledky při mediánu sledování 32 měsíců

| Proměnné | Statistika | letrozol N=453 | tamoxifen N=454 |
|---------------------------------------|--|----------------------------------|--|
| Doba do progresse onemocnění | Medián (95% CI pro medián) | 9,4 měsíce (8,9; 11,6 měsíce) | 6,0 měsíců (5,4; 6,3 měsíce) |
| | Poměr rizika (HR) (95% CI pro HR) <i>P</i> | | 0,72 (0,62; 0,83) <0,0001 |
| Míra objektivní odpovědi (ORR) | CR+PR | 145 (32 %) | 95 (21 %) |
| | (95% CI pro stupeň) poměr pravděpodobnosti (95% CI pro poměr pravděpodobnosti) <i>P</i> | (28, 36 %) | (17, 25 %) 1,78 (1,32; 2,40) 0,0002 |

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

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

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

Druhá linie léčby

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

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

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

Karcinom prsu u mužů

Použití letrozolu u mužů s karcinomem prsu nebylo studováno.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

Terminální eliminační poločas z plasmy je asi 2 až 4 dny. Po denní aplikaci dávky 2,5 mg bylo dosaženo rovnovážného stavu (steady-state) během 2 až 6 týdnů. Plasmatické koncentrace v rovnovážném stavu jsou přibližně 7x vyšší než po jednorázovém podání dávky 2,5 mg, ale jsou 1,5 až 2x vyšší než hodnoty v rovnovážném stavu, vypočtené z koncentrací naměřených po jednom podání, což svědčí o mírné nelinearitě ve farmakokinetice letrozolu při denním podávání dávky 2,5 mg. Vzhledem k tomu, že je po celou dobu udržován rovnovážný stav, je možné uzavřít, že nedochází ke kontinuální kumulaci letrozolu.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika letrozolu byla úměrná podané jednorázové perorální dávce až do 10 mg (rozmezí dávek: 0,01 až 30 mg) a podané denní dávce až do 1,0 mg (rozmezí dávek: 0,1 až 5 mg). Po podání jednorázové perorální dávky 30 mg došlo k mírnému zvýšení hodnot AUC disproportčně k dávce.

Disproporce k dávce je pravděpodobně důsledkem nasycení metabolických saturačních procesů. Rovnovážných stavů bylo dosaženo po 1 až 2 měsících ve všech testovaných režimech dávkování (0,1-5,0 mg denně).

Zvláštní skupiny pacientek

Starší pacientky

Farmakokinetika letrozolu není závislá na věku.

Porucha funkce ledvin

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

Pro doplnění výše uvedené studie hodnotící vliv letrozolu na poruchu funkce ledvin byly provedeny kovarianční analýzy dat ze dvou pivotních studií (studie AR/BC2 a studie AR/BC3). Vypočtená clearance kreatininu (CLcr) [rozmezí ve studii AR/BC2: 19 až 187 ml/min; rozmezí ve studii AR/BC: 10 až 180 ml/min] neprokázala statisticky významné spojení mezi plasmatickými hladinami letrozolu v rovnovážném stavu (C_{min}). Data ze studií AR/BC2 a AR/BC3 ve druhé linii metastazujícího karcinomu prsu neprokázala žádný nežádoucí účinek letrozolu na CLcr nebo poruchu funkce ledvin.

Proto není pro pacienty s poruchou funkce ledvin vyžadovaná úprava dávky (CLcr \geq 10 ml/min). Pro pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin (CLcr < 10 ml/min) je dostupné pouze omezené množství informací.

Porucha funkce jater

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

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

Při perorálním podávání letrozolu samicím potkanů došlo ke snížení poměrů mezi pářením a březostí a ke zvýšení preimplantačních ztrát.

V *in vivo* ani *in vitro* studiích mutagenního potenciálu letrozolu nebyly odhaleny žádné náznaky jakékoli genotoxicity.

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

Ve studii karcinogenity u myši v délce 104 týdnů nebyl u samic zjištěn výskyt nádorů souvisejících s léčbou. U samic myši bylo obecně u všech testovaných dávek letrozolu v závislosti na dávce pozorováno zvýšení výskytu benigních granulózotekálních nádorů vaječníku. Předpokládá se, že výskyt těchto nádorů souvisí s farmakologickou inhibicí syntézy estrogenu a zvýšenou produkcí luteinizačního hormonu (LH) v důsledku nízké hladiny cirkulujících estrogenu.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A)
Hypromelosa
Hyprolosa
Magnesiumstearát
Mastek
Bavlníkový olej
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171).

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Blistr PVC/Al, krabička

Velikosti balení:

10 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet (10 × 10 potahovaných tablet)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapešť,

Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

44/279/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10.9.2008

Datum posledního prodloužení registrace: 16.4.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

12.8.2015