

Příloha č. 1 ke sdělení sp.zn. sukls43131/2011

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**OncoZol 2,5 mg,
potahované tablety**

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Letrozolum 2,5 mg v 1 potahované tabletě.
obsahuje monohydrát laktózy
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Popis přípravku: žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Adjuvantní léčba postmenopauzálních žen s časným stádiem karcinomu prsu s pozitivními hormonálními receptory.

Prodloužená adjuvantní léčba časného stádia karcinomu prsu u postmenopauzálních žen, které prodělaly předchozí pětiletou standardní adjuvantní léčbu tamoxifenem.

První linie léčby pokročilého hormon-dependentního karcinomu prsu u postmenopauzálních žen.

Léčba pokročilého karcinomu prsu u žen s přirozenou nebo uměle vyvolanou menopauzou po relapsu nebo progresi onemocnění, které již byly léčeny antiestrogeny.

U pacientek s hormonálním receptor negativním nádorem prsu nebyla účinnost prokázána.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dospělé a starší pacientky:

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

V adjuvantní léčbě je doporučeno podávat OncoZol po dobu 5 let nebo dokud nedojde k relapsu onemocnění. Pro adjuvantní léčbu jsou k dispozici klinické zkušenosti s podáváním po dobu 2 let (střední doba trvání léčby byla 25 měsíců).

V prodloužené adjuvantní léčbě je k dispozici klinická zkušenost s podáváním po dobu 3 let (střední doba trvání léčby).

U pacientek s pokročilým nebo metastazujícím onemocněním by léčba přípravkem OncoZol měla pokračovat až do zjištění progresu onemocnění.

Děti:

Nepoužívá se.

Pacientky s poruchou jaterních a ledvinných funkcí:

U pacientek s poškozenými ledvinnými funkcemi s clearance kreatininu >30 ml/min není nutná úprava dávkování.

U pacientek s poškozenými ledvinnými funkcemi s clearance kreatininu <30 ml/min a u pacientek s těžkým poškozením jater nejsou dostupná dostatečná data (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití a bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

4.3. Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku obsaženou v přípravku.

Premenopauza, těhotenství a laktace (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

4.3. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacientky s poruchou ledvinných funkcí:

Přípravek OncoZol 2,5mg nebyl studován u dostatečného počtu pacientek s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min. Před podáním přípravku OncoZol 2,5mg takovýmto pacientkám je nutno dostatečně zvážit poměr rizika ku prospěchu.

Pacientky s poruchou jaterních funkcí:

Přípravek OncoZol 2,5 byl zkoumán u omezeného počtu pacientek bez metastáz s různým stupněm poškození jaterních funkcí: mírné až střední a těžké poškození jaterních funkcí. U mužských dobrovolníků bez rakoviny s těžkým poškozením jater (jaterní cirhóza a Child-Pugh skóre C) vzrostla systémová expozice a terminální poločas 2 – 3x oproti zdravým dobrovolníkům. Proto je nutno OncoZol podávat opatrně a po důkladném zvážení poměru riziko/přínos (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

Vliv na kostní tkáň:

Přípravek OncoZol 2,5mg účinně snižuje hladinu estrogenu. U adjuvantní a prodloužené adjuvantní léčby střední doba sledování 30 měsíců, resp. 39 měsíců není dostatečná pro komplexní posouzení rizika zlomenin spojených s dlouhodobým užíváním přípravku OncoZol 2,5mg. U žen s osteoporózou a/nebo zlomeninami v anamnéze, u kterých je zvýšené riziko osteoporózy, je nutno před zahájením adjuvantní a prodloužené adjuvantní léčby stanovit kostní denzitu a monitorovat vývoj osteoporózy během léčby i po léčbě letrozolem. Je-li to nutné, zahájí se léčba nebo profylaxe osteoporózy s důkladným monitoringem (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, Lappovým deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V klinických studiích zaměřených na interakce bylo prokázáno, že současné podávání letrozolu s cimetidinem nebo warfarinem nevyvolalo klinicky významné lékové interakce.

Při zhodnocení databáze klinických studií nebyly klinicky relevantní interakce prokázány ani

s jinými, běžně užívanými léčivými přípravky.

Dosud nejsou klinické zkušenosti s podáváním přípravku OncoZol 2,5mg v kombinaci s jinými protinádorovými přípravky.

Letrozol inhibuje *in vitro* izoenzym 2A6 cytochromu P450 a mírně inhibuje izoenzym 2C19. CYP2A6 nehraje při metabolizaci léčiva podstatnější úlohu. Proto je nutné věnovat zvláštní opatrnost současnému podávání přípravků, do jejichž metabolismu jsou tyto izoenzymy zapojeny a jejichž terapeutické okno je úzké.

4.6. Těhotenství a kojení

Přípravek OncoZol 2,5mg je kontraindikován u žen před menopauzou, v těhotenství a v době kojení (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

U žen, u kterých je možné otěhotnění, včetně žen v perimenopauze nebo čerstvě v postmenopauze, je nutno zvážit použití adekvátní antikoncepce, dokud se postmenopauzální stav plně nepotvrdí (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

Během kojení je přípravek OncoZol 2,5mg kontraindikován. (viz bod 4.3 Kontraindikace).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při užívání přípravku OncoZol 2,5mg byla pozorována únava, závratě a méně často ospalost, proto je při řízení nebo obsluze strojů nutná zvýšená opatrnost.

4.8. Nežádoucí účinky

Jako lék v první nebo v druhé linii léčby pokročilého karcinomu prsu a při adjuvantní léčbě časného stádia karcinomu prsu byl letrozol obecně dobře snášen. Přibližně u jedné třetiny pacientek s metastázami léčených letrozolem, u cca 70 – 75 % pacientek s adjuvantní léčbou (jak skupina s letrozolem, tak s tamoxifenem) a přibližně u 40 % pacientek zařazených do prodloužené adjuvantní léčby (jak ve skupině s letrozolem, tak s placebem) se vyskytly nežádoucí účinky. Obvykle pozorované nežádoucí účinky byly převážně mírného nebo středně závažného charakteru a většinou souvisely s nedostatkem estrogenu (např. návaly horka).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly: návaly horka, artralgie, nevolnost a únava. Mnoho nežádoucích účinků může být přičítáno normálním farmakologickým souvislostem nedostatku estrogenu (např. návaly horka, vypadávání vlasů a vaginální krvácení). Při prodloužené adjuvantní léčbě byly u pacientek léčených letrozolem ve srovnání s pacientkami dostávajícími placebo, bez ohledu na kauzalitu, hlášeny významně častěji následující nežádoucí účinky – návaly horka (50,7 % oproti 44,3 %), artralgie/artritis (28,5 % proti 23,2 %) a myalgie (10,2 % proti 7,0 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla pozorována během prvního roku léčby. U pacientek léčených letrozolem byla vyšší, nikoli však signifikantní, incidence osteoporózy a kostních zlomenin, než u pacientek dostávajících placebo (7,5 % proti 6,3 %, resp. 6,7 % vs. 5,9 %).

Bez ohledu na příčinu byly po předchozí randomizaci při adjuvantní léčbě ve skupině s letrozolem a ve skupině s tamoxifenem zjištěny následující nežádoucí účinky: tromboembolické příhody (1,5 % vs. 3,2 %, $p < 0,001$), angina pectoris (0,8 % vs. 0,8 %), infarkt myokardu (0,7 % vs. 0,4 %) a srdeční selhání (0,9 % vs. 0,4 %, $p = 0,006$).

Následující nežádoucí účinky uvedené v tabulce 1 byly shromážděny z klinických studií a z postmarketingových pozorování. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle orgánových systémů. Četnosti v této tabulce jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100, \leq 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000, \leq 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000, \leq 1/1\ 000$); velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$), včetně jednotlivých hlášených případů.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky podle orgánových systémů

Orgánový systém	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekční a parazitární onemocnění			Infekce močových cest	
Poruchy krve a lymfatického systému			Leukopenie	
Novotvary benigní a maligní (včetně cyst a polypů)			Nádorová bolest (ne u adjuvantní a prodloužené adjuvantní léčby)	
Poruchy metabolismu a výživy		Anorexie, zvýšení chuti k jídlu, hypercholesterolemie	Generalizované otoky	
Psychiatrické poruchy			Deprese	Úzkost vč. nervozity, podrážděnost
Poruchy nervového systému		Bolesti hlavy, závratě	Ospalost, nespavost, zhoršení paměti, porucha citlivosti vč. parestezií, hypestezií, změna chuti, cévní mozkové příhody	
Oční poruchy			Šedý zákal, podráždění očí, neostře vidění	
Srdeční poruchy			Palpitace, tachykardie	
Cévní poruchy			Tromboflebitida vč. povrchové a hluboké, hypertenze, ischemické srdeční příhody	Plicní embolie, arteriální trombóza, cévní mozková příhoda
Respirační, hrudní a mediastinální			Dušnost	

poruchy				
Gastrointestinální poruchy		Nauzea, zvracení dyspepsie, zácpa, průjem	Bolesti břicha, stomatitida, sucho v ústech	
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšení jaterních enzymů	
Poruchy kůže a podkoží	Nadměrné pocení	Alopecie, vyrážka vč.erytematózní, makulopapulární, psoriaformní a vesikulární vyrážky	Svědění, suchost kůže, kopřivka	
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně	Bolest kloubů	Bolest svalů, kostí, osteoporóza, zlomeniny kostí	Artritida	
Poruchy ledvin a močových cest			Zvýšená frekvence močení	
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů			Vaginální krvácení, vaginální výtok, suchost vagíny, bolestivost prsů	
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Návaly horka, únava vč. astenie		Horečka, suchost sliznic, žízeň	
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde		Zvýšení tělesné hmotnosti	Úbytek tělesné hmotnosti	

4.9. Předávkování

Byly popsány ojedinělé případy předávkování letrozolem. Není známa specifická terapie předávkování, léčba předávkování je pouze symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, nesteroidní inhibitor aromatázy (inhibitor biosyntézy estrogenu);

ATC kód: L02BG04

Farmakodynamické účinky

Předpokladem pro odpověď nádorové tkáně, jejíž růst závisí na přítomnosti estrogenů a pro kterou je použita endokrinní terapie, je vyloučení stimulačního účinku estrogenů. U žen v postmenopauze vznikají estrogény především působením enzymu aromatázy na nadledvinové androgeny, primárně na androstendion a testosteron, které jsou tímto enzymem konvertovány na estron (E1) a estradiol (E2). Potlačení biosyntézy estrogenů v periferních tkáních a nádorové tkáni je možné dosáhnout specifickou inhibicí enzymu aromatázy.

Letrozol je nesteroidní inhibitor aromatázy. Inhibuje enzym aromatázu kompetitivní vazbou na hem podjednotku enzymu cytochromu P450, což má za následek redukcii biosyntézy estrogenu ve všech tkáních.

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

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

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

U zdravých žen v postmenopauze nebyly po jednorázovém podání letrozolu v dávkách 0,1, 0,5 a 2,5 mg nalezeny žádné změny v plazmatické koncentraci androgenů (androstendionu a testosteronu). Obdobně tomu bylo i u pacientek v postmenopauze léčených denními dávkami 0,1

až 5,0 mg letrozolu, kdy také nebylo pozorováno zvýšení plazmatické koncentrace androstendionu, což znamená, že blokáda syntézy estrogenů nevede ke kumulaci androgenních prekurzorů. U pacientek léčených letrozolem nebyly ovlivněny ani plazmatické hladiny LH a FSH ani funkce štítné žlázy, která byla stanovena vychytáváním TSH, T4 a T3.

Adjuvantní léčba

V multicentrické, dvojitě slepé studii bylo randomizováno více než 8 000 postmenopauzálních žen s resekovaným časným karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory do jedné z následujících randomizačních variant:

Varianta 1: A. tamoxifen 5 let

B. letrozol 5 let

C. tamoxifen 2 roky a dále letrozol 3 roky

D. letrozol 2 roky a dále tamoxifen 3 roky

Varianta 2: A. tamoxifen 5 let

B. letrozol 5 let

Data v tabulce 2 ukazují výsledky ze skupin, ve kterých byla podávána monoterapie v každé z randomizačních variant a data ze dvou skupin s plánovanou změnou léčby, avšak z období ukončeného třicátým dnem po provedení změny léčby. Analýza monoterapie oproti sekvenčním endokrinním terapiím bude provedena poté, až bude získán dostatečný počet dat.

Střední doba sledování pacientek byla 26 měsíců, 76 % pacientek více než 2 roky a 16 % (1 252 pacientek) 5 let nebo více.

Primárním cílem studie bylo určení přežití bez příznaků onemocnění (DFS = disease-free survival), které bylo definováno jako doba od randomizace do prvního případu lokální či vzdálené rekurence (metastázy) primárního onemocnění, vzniku invazivního kontralaterálního karcinomu prsu, objevení se dalšího primárního tumoru jiného, než je karcinom prsu, nebo smrti z jakékoliv příčiny. Letrozol snížil riziko rekurence o 19 % ve srovnání s tamoxifenem (poměr rizika 0,81; $p = 0,003$). Poměr pětiletého DFS byl 84,0 % pro letrozol a 81,4 % pro tamoxifen. Zlepšení DFS při léčbě letrozolem je zřejmé již po 12 měsících a trvá po dobu delší než 5 let. Letrozol také významně snížil riziko rekurence ve srovnání s tamoxifenem, ať již byla podána předchozí adjuvantní chemoterapie (poměr rizika 0,72; $p = 0,018$) nebo nikoli (poměr rizika 0,84; $p = 0,044$).

Sekundárním cílem bylo zjištění celkového přežití; celkem bylo hlášeno 358 úmrtí (166 ve skupině s letrozolem a 192 ve skupině s tamoxifenem). Mezi oběma režimy nebyl zjištěn významný rozdíl v celkovém přežití (poměr rizika 0,86; $p = 0,15$). Přežití bez vzdálených recidiv onemocnění (vzdálených metastáz), tedy parametr částečně zastupující parametr celkového přežití, se významně lišilo (poměr rizika 0,73; $p = 0,001$) jak v celé sledované populaci zařazené do studie, tak v jednotlivých předdefinovaných podskupinách. Letrozol ve srovnání s tamoxifenem významně snižoval riziko systémového selhání o 17 % (poměr rizika 0,83 %; $p = 0,02$).

Ačkoli u kontralaterálního karcinomu prsu byl zjištěn nesignifikantní rozdíl ve prospěch letrozolu (poměr rizika 0,61; $p = 0,09$), exploratorní analýza DSF dle stavu uzlin prokázala, že letrozol byl významně lepší než tamoxifen ve snižování rizika rekurence u pacientek s pozitivními uzlinami (poměr rizika 0,71; 95% CI 0,59, 0,85; $p = 0,0002$), zatímco u pacientek s negativními uzlinami nebyl mezi léčbami statisticky významný rozdíl (poměr rizika 0,98; 95% CI 0,77, 1,25; $p = 0,89$). Tento snížený přínos u pacientek s negativním stavem uzlin byl potvrzen exploratorní analýzou ($p = 0,03$).

U pacientek léčených letrozolem oproti pacientkám léčeným tamoxifenem bylo zjištěno méně sekundárních malignit (1,9 % vs. 2,4 %). Zejména výskyt rakoviny endometria byl nižší při užití letrozolu ve srovnání s tamoxifenem (0,2 % vs. 0,4 %).

Výsledky jsou sumarizovány v tabulkách 2 a 3. Analýza v tabulce 4 vynechává výsledky léčby ve 2 větvích s plánovanou změnou léčby z randomizační varianty č. 1, tj. shrnuje pouze větve s monoterapií:

Tabulka 2 Přezítí bez příznaků onemocnění a celkové přezítí (ITT population)

	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	Poměr rizika (95 % CI)	P- hodnota¹
Přezítí bez příznaků onemocnění (primární) - příhody (definované protokolem, celkové)	351	428	0,81 (0,70; 0,93)	0,0030
Přezítí bez vzdálených recidiv (metastázy) (sekundární)	184	249	0,73 (0,60; 0,88)	0,0012
Celkové přezítí (sekundární) - number of deaths (total)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	0,1546
Přezítí bez systémových příznaků (sekundární)	323	383	0,83 (0,72; 0,97)	0,0172
Kontralaterální karcinom prsu (invazivní) (sekundární)	19	31	0,61 (0,35; 1,08)	0,0910
CI = interval spolehlivosti, ¹ Logrank test, stratifikováno náhodným výběrem a použitím předchozí adjuvantní chemoterapie				

Tabulka 3 Přežití bez příznaků onemocnění a celkové přežití podle stavu uzlin a předchozí adjuvantní chemoterapie (ITT populace)

	Poměr rizika, 95% CI pro poměr rizika	P-hodnota ¹
Přežití bez příznaků		
Stav uzlin		
- Pozitivní	0,71 (0,59; 0,85)	0,0002
- Negativní	0,98 (0,77; 1,25)	0,8875
Předchozí adjuvantní chemoterapie		
- Ano	0,72 (0,55; 0,95)	0,0178
- Ne	0,84 (0,71; 1,00)	0,0435
Celkové přežití		
Stav uzlin		
- Pozitivní	0,81 (0,63; 1,05)	0,1127
- Negativní	0,88 (0,59; 1,30)	0,5070
Předchozí adjuvantní chemoterapie		
- Ano	0,76 (0,51; 1,14)	0,1848
- Ne	0,90 (0,71; 1,15)	0,3951
Přežití bez vzdálených příznaků		
Stav uzlin		
- Pozitivní	0,67 (0,54; 0,84)	0,0005
- Negativní	0,90 (0,60; 1,34)	0,5973
Předchozí adjuvantní chemoterapie		
- Ano	0,69 (0,50; 0,95)	0,0242
- Ne	0,75 (0,60; 0,95)	0,0184
CI = interval spolehlivosti		
¹ Coxův model hladiny pravděpodobnosti		

Tabulka 4 Primární hlavní analýza: Vyhodnocení účinnosti podle randomizačních variant ve větvích s monoterapií (ITT populace)

Cíl	Varianta	Statistika	Letrozol	Tamoxifen
DFS (primární, definice dle protokolu)	1	Události / n	100 / 1546	137 / 1548
		PR (95% CI), <i>p</i>	0,73 (0,56, 0,94), 0,0159	
	2	Události / n	177 / 917	202 / 911
		PR (95% CI), <i>p</i>	0,85 (0,69, 1,04), 0,1128	
	Celkem	Události / n	277 / 2463	339 / 2459
		PR (95% CI), <i>p</i>	0,80 (0,68, 0,94), 0,0061	
DFS (s výjimkou sekundárních malignit)	1	Události / n	80 / 1546	110 / 1548
		PR (95% CI), <i>p</i>	0,73 (0,54, 0,97), 0,0285	
	2	Události / n	159 / 917	187 / 911
		PR (95% CI), <i>p</i>	0,82 (0,67, 1,02), 0,0753	
	Celkem	Události / n	239 / 2463	297 / 2459
		PR (95% CI), <i>p</i>	0,79 (0,66, 0,93), 0,0063	
DFS bez vzdálených metastáz (sekundární)	1	Události / n	57 / 1546	72 / 1548
		PR (95% CI), <i>p</i>	0,79 (0,56, 1,12), 0,1913	
	2	Události / n	98 / 917	124 / 911
		PR (95% CI), <i>p</i>	0,77 (0,59, 1,00), 0,0532	

Cíl	Varianta	Statistika	Letrozol	Tamoxifen
	Celkem	Události / n	155 / 2463	196 / 2459
		PR (95% CI), <i>p</i>	0,78 (0,63, 0,96), 0,0195	
Celkové přežití (sekundární)	1	Události / n	41 / 1546	48 / 1548
		PR (95% CI), <i>p</i>	0,86 (0,56, 1,30), 0,4617	
	2	Události / n	98 / 917	116 / 911
		PR (95% CI), <i>p</i>	0,84 (0,64, 1,10), 0,1907	
	Celkem	Události / n	139 / 2463	164 / 2459
		PR (95% CI), <i>p</i>	0,84 (0,67, 1,06), 0,1340	
<p><i>p</i> – udaná hodnota je založena na logrank testu, stratifikováno adjuvantní chemoterapií pro každou randomizační variantu a randomizační variantou a adjuvantní chemoterapií pro celkovou analýzu PR – poměr rizika</p>				

Střední doba léčby byla 25 měsíců, 73 % pacientek bylo léčeno déle než 2 roky, 22 % pacientek déle než 4 roky. Střední doba dalšího sledování pro letrozol i tamoxifen byla 30 měsíců.

Nežádoucí účinky pravděpodobně související se studií byly hlášeny u 78 % ve skupině s letrozolem ve srovnání s 73 % u pacientek ve skupině s tamoxifenem. Nejčastějším nežádoucím účinkem u letrozolu byly návaly, noční pocení, artralgie, přírůstek na váze a nauzea. Z těchto nežádoucích účinků se pouze artralgie vyskytovala statisticky významně častěji u letrozolu než u tamoxifenu (20 % vs. 13 %). Léčba letrozolem byla spojena s vyšším rizikem osteoporózy (2,2 % vs. 1,2 %). Celkový počet kardiovaskulárních / cerebrovaskulárních nežádoucích účinků, bez ohledu na kauzalitu, hlášených kdykoli po randomizaci byl podobný pro pacientky v obou větvích (10,8 % u letrozolu, 12,2 % u tamoxifenu). Z těchto účinků byly trombembolické příhody hlášeny významně méně často u letrozolu (1,5 %) než u tamoxifenu (3,2 %) ($p < 0,001$), zatímco srdeční selhání bylo hlášeno významně častěji u letrozolu (0,9 %) než u tamoxifenu (0,4 %) ($p = 0,006$). U pacientek, které měly na počátku sledování hladinu celkového cholesterolu v normálním rozmezí, vzrostl celkový cholesterol nad 1,5násobek horního limitu normální hodnoty (ULN) u 5,4 % pacientek ve větvi s letrozolem na rozdíl od 1,1 % ve větvi s tamoxifenem.

Prodloužená adjuvantní léčba

V multicentrické, dvojitě slepé, randomizované, placebem kontrolované studii provedené u více než 5 100 postmenopauzálních žen s primárním nádorem prsu s potvrzenou nebo neznámou přítomností receptorů byly pacientky, které zůstaly po ukončení adjuvantní léčby tamoxifenem

(4,5 až 6 roků) bez příznaků onemocnění, randomizovány do skupin, které dostávaly buď letrozol nebo placebo.

Aktualizovaná analýza provedená při průměrné době sledování 39 měsíců (70 % pacientek bylo sledováno až po dobu 3 let) potvrdila, že letrozol snižuje riziko rekurence onemocnění o 44 % ve srovnání s placebem (poměr rizika 0,56; $p < 0,00001$). Statisticky významný přínos v parametru DFS (disease free survival - přežití bez projevu onemocnění) byl pozorován ve prospěch letrozolu bez ohledu na stav uzlin – negativní stav uzlin: poměr rizika 0,49; $p = 0,0004$; pozitivní stav uzlin: poměr rizika 0,58; $p = 0,00007$.

Sekundárním cílem tohoto klinického hodnocení bylo vyhodnocení celkového přežití (overall survival, OS). Celkem bylo zaznamenáno 224 úmrtí (109 letrozol, 100 placebo a 15 u změny léčby z placeba na letrozol). Z hlediska parametru OS nebyl potvrzen významný rozdíl mezi léčbami (poměr rizika 0,80; $p = 0,10$).

Aktualizované výsledky (průměrná doba léčby 3 roky) ze skupiny pacientek, u kterých byla sledována kostní denzita (zahrnuto 222 pacientek), ukazují, že po 3 letech u pacientek, které dostávaly letrozol, došlo ve srovnání s placebem k větším změnám BMD v kyčli (střední hodnota poklesu kyčelního BMD byla 4 % proti 1,7 % u placeba ($p = 0,131$, upraveno pro použití bisfosfonátů, $p = 0,645$). U pacientek léčených letrozolem bylo větší riziko (avšak statisticky nevýznamné) snížení BMD u lumbálních obratlů.

Současné podávání vápníku a vitamínu D bylo ve skupině BMD povinné.

Aktualizované výsledky (průměrná doba léčby 47 měsíců) z lipidové substudie (310 pacientek) neprokazují významný rozdíl v celkovém cholesterolu ani v žádné lipidové frakci mezi skupinou pacientek léčených letrozolem a pacientkami s placebem. Podle aktualizované analýzy byla incidence kardiovaskulárních nežádoucích účinků 7,7 % u pacientek léčených letrozolem oproti 6,1 % u pacientek na placebo. Tyto účinky zahrnovaly infarkt myokardu (letrozol 0,8 %, placebo 0,6 %); anginu pectoris vyžadující chirurgický zákrok (0,6 % v obou větvích), novou nebo zhoršující se anginu pectoris (letrozol 1,3 %, placebo 1,0 %), tromboembolické příhody (letrozol 0,6 %, placebo 0,3 %) a cerebrovaskulární příhody (letrozol 1,0 %, placebo 0,7 %).

U všeobecných fyzikálních a mentálních parametrů nebyly pozorovány významné rozdíly, což znamená, že letrozol ve srovnání s placebem nezhoršuje kvalitu života. Rozdíly při léčbě ve prospěch placeba byly při hodnocení pacientkami pozorovány zejména u fyzikálních funkcí, tělesné bolesti, vitality, sexuálních a vasomotorických položek. Ačkoli tyto rozdíly byly statisticky signifikantní, nebyly shledány jako klinicky významné.

První linie léčby

Byla provedena dvojitě slepá kontrolovaná studie, ve které byl srovnáván účinek letrozolu 2,5 mg s tamoxifenem 20 mg jako první linie léčby pokročilého karcinomu prsu u žen v klimakteriu. U 907 žen byl zjištěn lepší účinek letrozolu oproti tamoxifenu na dobu do progresu nádoru (primární endpoint) a i objektivně lepší celková odpověď, klinický prospěch a prodloužení doby remise (do selhání léčby). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5 Výsledky při průměrné době sledování 32 měsíců

Proměnné	Statistika	Letrozol n=453	Tamoxifen n=454
Interval dogrese	Medián	9,4 měsíce	6,0 měsíců
	(95% CI pro medián)	(8,9; 11,6 měsíců)	(5,4; 6,3 měsíců)
	Poměr rizika (HR)	0,78	
	(95% CI pro HR)	(0,2; 0,83)	
	<i>P</i>	<0.0001	
Stupeň objektivní odpovědi (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI pro stupeň)	(28, 36%)	(17, 25%)
	poměr pravděpodobnosti	1,78	
	(95% CI pro poměr pravděpodobnosti)	(1,32; 2,40)	
	<i>P</i>	0.0002	
Celkový poměr klinického prospěchu	CR+PR+NC _≥ 24 týdnů	226 (50%)	173 (38%)
	poměr pravděpodobnosti	1.62	
	(95% CI pro poměr pravděpodobnosti)	(1,24; 2,11)	
	<i>P</i>	0.0004	
Čas do selhání léčby	Medián	9,1 měsíce	5,7 měsíce
	(95% CI pro medián)	(8,6; 9,7 měsíce)	(3,7; 6,1 měsíce)
	Hazardní poměr	0,73	
	(95% CI pro HR)	(0,64; 0,84)	
	<i>P</i>	<0.0001	

Doba dogrese nemoci i objektivní odpověď (účinnost) byly významně delší/vyšší pro letrozol než pro tamoxifen u nádorů jak s neznámým stavem receptorů, tak i s pozitivním stavem receptorů. Podobně také doba dogrese byla významně delší a stupeň odpovědi významně vyšší u letrozolu bez ohledu na fakt, zda byla přidána podpůrná antiestrogenní terapie nebo ne. Doba dogrese byla významně delší u letrozolu bez ohledu na dominující místo nemoci. Střední doba dogrese byla téměř 2x delší u letrozolu u pacientek s onemocněním pouze

měkkých tkání (medián 12,1 měsíce u letrozolu, 6,4 měsíce u tamoxifenu) a u pacientek s viscerálními metastázami (medián 8,3 měsíce u letrozolu, 4,6 měsíce u tamoxifenu). Stupeň odpovědi byl významně vyšší u letrozolu u pacientek s onemocněním pouze měkkých tkání (50 % oproti 34 % letrozol a tamoxifen) i u pacientek s viscerálními metastázami (28 % letrozol vs 17 % tamoxifenu).

Uspořádání studie dovolovalo pacientkám při progresi onemocnění převedení na jinou terapii nebo přerušení studie. Přibližně 50 % pacientek bylo převedeno na jinou větev léčby a převedení bylo ukončeno za 36 měsíců. Průměrná doba do převedení (letrozol na tamoxifen) byla 17 měsíců a 13 měsíců (tamoxifen na letrozol).

Výsledkem léčby letrozolem při léčbě v první linii u pokročilého karcinomu prsu byla střední doba přežití 34 měsíců ve srovnání s 30 měsíci u tamoxifenu (logrank test $p = 0,53$, nevýznamné). Lepší přežívání bylo spojeno s letrozolem do minimálně 24 měsíců. Poměr přežívání ve 24 měsících byl u skupiny léčené letrozolem 64 % oproti 58 % u skupiny léčené tamoxifenem. Nepřítomnost lepšího výsledku u letrozolu na celkové přežití může být vysvětleno zkříženým uspořádáním studie.

Celkové trvání endokrinní léčby (do chemoterapie) bylo signifikantně delší pro letrozol (medián 16,3 měsíce, 95 % CI 15 ž 18 měsíců) než pro tamoxifen (medián 9,3 měsíce, 95 % CI 8 až 12 měsíců) (logrank $p = 0,0047$).

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 klimakteriu s pokročilým karcinomem prsu, dříve léčených antiestrogeny.

Interval do progresu nebyl mezi letrozolem 2,5 mg a megestrol acetátem ($p = 0,07$) významně odlišný. Statisticky významné rozdíly favorizovaly letrozol v dávce 2,5 mg při srovnání s megestrol acetátem na celkovou míru (stupeň) odpovědi (24 % vs 16 %, $p = 0,04$) a intervalu do selhání léčby ($p = 0,04$). Celkové přežití nebylo mezi oběma skupinami rozdílné ($p = 0,2$).

V další klinické studii nebyl poměr odpovědí na léčbu statisticky signifikantně odlišný mezi letrozolem 2,5 mg a aminoglutethimidem ($p = 0,06$). Letrozol 2,5 mg byl statisticky lepší než aminoglutethimid v parametru doba do progresu ($p = 0,008$), doba do selhání léčby ($p = 0,003$) a celková doba přežití ($p = 0,002$).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

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.

Letrozol je přibližně ze 60 % vázán na bílkoviny plazmy, především na albumin (55 %).

Koncentrace letrozolu v erytrocytech je asi 80 % hodnoty koncentrace letrozolu v plazmě. Po aplikaci 2,5 mg letrozolu značeného ^{14}C bylo přibližně 82 % radioaktivity nalezené v plazmě ve formě nezměněné výchozí sloučeniny. Systémové ovlivnění organismu metabolity letrozolu je proto 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.

Hlavním způsobem metabolizace letrozolu je jeho přeměna na farmakologicky neaktivní metabolit karbinol ($\text{Cl}_m = 2,1$ l/hod), ale ve srovnání s hodnotou průtoku krve játry (90 l/hod) je relativně pomalá. Do metabolizace letrozolu na inaktivní 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 minimální úlohu. Během dvou týdnů po aplikaci 2,5 mg letrozolu značeného ^{14}C zdravým ženám v postmenopauze bylo $88 \pm 7,6$ % radioaktivity vyloučeno močí a přibližně $3,8 \pm 0,9$ % 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.

Terminální eliminační poločas z plazmy je asi 48 hodin. Po denní aplikaci dávky 2,5 mg bylo dosaženo rovnovážného stavu (steady-state) během 2 až 6 týdnů. Plazmatické koncentrace v rovnovážném stavu jsou přibližně 7krát vyšší než po jednorázovém podání dávky 2,5 mg, ale jsou 1,5 až 2krát 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.

Farmakokinetika letrozolu není závislá na věku.

U 19 dobrovolníků s různým stupněm poškození ledvinných funkcí (24 hod. clearance kreatininu 9 až 116 ml/min) nebyl nalezen žádný vliv na farmakokinetiku letrozolu po jednorázovém podání dávky 2,5 mg. Obdobná studie byla provedena i u dobrovolníků s různým stupněm poškození jaterních funkcí. Průměrná hodnota AUC byla u dobrovolníků se středním poškozením jaterních funkcí (Child-Pugh skóre B) o 37 % vyšší než u zdravých jedinců, byť stále ještě byla v rozmezí normálních hodnot. Byla provedena studie porovnávající farmakokinetiku letrozolu po jednorázovém užití u 8 mužů s jaterní cirhózou a těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre C) s jedinci zdravými. Hodnota AUC a biologický poločas byly zvýšeny o 95 %, případně o 187 %. Proto by letrozol u těchto pacientek měl být podáván opatrně a po zvážení potenciálního rizika oproti prospěchu.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Nízký stupeň akutní toxicity byl nalezen 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 chronické toxicity (až 12 měsíců) byly provedeny na potkanech a psech a hlavní pozorované příznaky byly způsobeny především farmakologickými účinky přípravku. U obou

druhů nebyly pozorovány nežádoucí účinky do dávky 0,3 mg/kg.

V in vivo ani v in vitro studiích nebyla zjištěna mutagenicita ani genotoxicita.

V testu kancerogenity v délce trvání 104 týdnů se neprokázal výskyt nádorů majících souvislost s podáváním letrozolu u samců potkanů. U samic potkanů byla po všech dávkách letrozolu snížena incidence benigních i maligních nádorů mléčné žlázy.

Perorální podávání letrozolu vedlo k lehkému zvýšení incidence fetálních malformací u březích potkaních samic, kterým byl podáván letrozol, nicméně nebylo možno rozhodnout, zda-li je to přímý důsledek podávání letrozolu, nebo nepřímý důsledek inhibice estrogenní biosyntézy (viz doporučení v bodech 4.3 Kontraindikace a 4.6 Těhotenství a kojení).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), magnesium-stearát, mastek

Potahová vrstva tablety:

hypromelóza, hyprolóza, mastek, bavlníkový olej, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý, oxid titaničitý

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

4 roky.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5. Druh obalu a velikost balení

PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 potahovaných tablet.

6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Helvetia Pharma a.s., Slezská 949/32, 120 00 Praha 2, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/184/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE
30. 4. 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU
6.4.2011