

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trozol 2,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje letrozolum 2,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: oranžovou žlut' (E110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým symbolem „2.5“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Adjuvantní léčba žen v menopauze s časným stádiem invazivního karcinomu prsu s pozitivními hormonálními receptory.
- Prodloužená adjuvantní léčba hormonálně-dependentního invazivního karcinomu prsu u postmenopauzálních žen, které podstoupily standardní adjuvantní léčbu tamoxifenem po dobu 5 let.
- Léčba první linie u pokročilého stádia hormonálně-dependentního karcinomu prsu u postmenopauzálních žen.
- Léčba pokročilého stádia karcinomu prsu po relapsu nebo při progresi onemocnění u žen v přirozeně nebo uměle vyvolané postmenopauze, 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 Trozolu je 2,5 mg jednou denně. U starších pacientek není nutná úprava dávkování.

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

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

Pediatrická populace:

Trozol není doporučen pro užívání u dětí a dospívajících. Bezpečnost a účinnost letrozolu 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 Trozolu 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 Trozolu. 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

Trozol 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), promeškaná 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 Trozelem musí stanovit hladiny luteinizačního hormonu (LH), folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a/nebo hladiny estradiolu. Trozol smí užívat pouze ženy v postmenopauzálním endokrinním stavu.

Porucha funkce ledvin

Letrozol nebyl studován u dostatečného počtu pacientek s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min. Potenciální poměr rizika a prospěchu u těchto pacientek má být pečlivě zvážen před podáním Trozolu.

Porucha funkce jater

U pacientek s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) vzrostla 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

Letrozol účinně snižuje hladinu estrogenu. U žen s osteoporózou a/nebo frakturami v anamnéze nebo u žen se zvýšeným rizikem osteoporózy, je nutno před zahájením adjuvantní a prodloužené adjuvantní léčby stanovit hustotu minerální kostní hmoty a monitorovat vývoj osteoporózy během léčby i po léčbě letrozolem. Tam, kde je to vhodné, je třeba zahájit a pečlivě monitorovat terapii nebo profylaxi osteoporózy. 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).

Tendinitida a ruptura šlachy

Může dojít k výskytu tendinitidy a (ve vzácných případech) k rupturám šlach. Pacienty je třeba pečlivě sledovat a v případě postižené šlachy přijmout vhodná opatření (např. imobilizaci) (viz bod 4.8).

Další upozornění

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

Oranžová žlut (E110) může způsobovat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

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

Letrozol inhibuje *in vitro* isoenzym 2A6 cytochromu P450 a středně silně inhibuje také isoenzym 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 isoenzýmech a jejichž terapeutický index je úzký (např. fenytoin, klopidoogrel).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v perimenopauze nebo ve fertilním věku

Trozol má být užíván pouze ženami s jasně stanoveným postmenopauzálním stavem (viz bod 4.4). Protože byly hlášeny případy žen, u nichž došlo během léčby letrozolem k obnovení funkcí vaječníků 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 (splnutí labií, obojetné genitálie), letrozol může způsobit při podávání během těhotenství vrozené vývojové vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Trozol 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 kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Trozol 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 a obsluhovat stroje. Protože při použití letrozolu byla zjištěna únava, závratě a méně často byla hlášena ospalost, je při řízení nebo obsluze strojů doporučeno dbát opatrnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Četnosti nežádoucích účinků letrozolu jsou podloženy daty získanými především 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 Trozelu, jsou: kosterní příhody, jako je osteoporóza a/nebo zlomeniny kostí, a kardiovaskulární příhody (včetně cerebrovaskulárních a tromboembolických příhod). Kategorie četností pro tyto nežádoucí reakce jsou uvedené v tabulce 1.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

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

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

Tabulka 1

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu (od nejvyšší frekvence výskytu) podle následující klasifikace: velmi časté ≥ 10 %, časté ≥ 1 % až < 10 %, méně časté $\geq 0,1$ % až < 1 %, vzácné $\geq 0,01$ % až $< 0,1$ %, velmi vzácné $< 0,01$ %, není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace	
Méně časté:	Infekce močových cest
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty 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:	Snížení chuti k jídlu, zvýšení chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	
Časté:	Deprese
Méně časté:	Úzkost (včetně nervozity), podrážděnost
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolest hlavy, závratě
Méně časté:	Somnolence, insomnie, poruchy paměti, dysestézie (včetně parestézie a hypoestézie), dysgeuzie, cerebrovaskulární příhoda, syndrom karpálního tunelu
Poruchy oka	
Méně časté:	Katarakt, podráždění oka, rozmazané vidění
Srdeční poruchy	
Časté:	Palpitace ¹
Méně časté:	Tachykardie, ischemické srdeční příhody (včetně nově vzniklé nebo zhoršující se anginy pectoris, angina pectoris vyžadující operaci, infarkt myokardu a ischemie myokardu)
Cévní poruchy	
Velmi časté:	Návaly horka
Časté:	Hypertenze
Méně časté:	Tromboflebitida (včetně povrchové i hluboké žilní tromboflebitidy)
Vzácné:	Plicní embolie, arteriální trombóza, mozkový infarkt
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté:	Dyspnoe, kašel
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Nauzea, dyspepsie ¹ , konstipace, bolest břicha, průjem, zvracení
Méně časté:	Sucho v ústech, stomatitida ¹
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté:	Zvýšené hladiny jaterních enzymů, hyperbilirubinemie, žloutenka
Není známo:	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	

Velmi časté:	Hyperhidróza
Časté:	Alopecie, kožní vyrážka včetně erytematózní, makulopapulární, psoriaformní a vesikulární, suchost kůže
Méně časté:	Pruritus, kopřivka
Není známo:	Angioedém, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	Artralgie
Časté:	Myalgie, bolest kostí ¹ , osteoporóza, fraktury kostí, artritida
Méně časté:	Tendinitida
Vzácné:	Ruptura šlachy
Není známo:	Lupavý prst
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté:	Polakisurie
Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů	
Časté:	Vaginální krvácení
Méně časté:	Vaginální výtok, vulvovaginální suchost, bolest na prsou
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Únava (zahrnující astenii, malátnost)
Časté:	Periferní otok, bolest na hrudi
Méně časté:	Celkový otok, suchost sliznic, žízeň, pyrexie
Vyšetření	
Časté:	Zvýšení tělesné hmotnosti
Méně časté:	Snížení 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-tamoxifen:

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 %
Pozn.: “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 versus monoterapie letrozolem – nežádoucí účinky s významnými rozdíly

	Monoterapie letrozolem	Letrozol - >tamoxifen	Tamoxifen - >letrozol
--	---------------------------	-----------------------	-----------------------

	N=1535	N=1527	N=1541
	5 let	2 roky-> 3 roky	2 roky-> 3 roky
Zlomeniny kostí	<u>10,0 %</u>	<u>7,7 %*</u>	<u>9,7 %</u>
Endometriální proliferace	<u>0,7 %</u>	<u>3,4 %**</u>	<u>1,7 %**</u>
Hypercholesterolemie	<u>52,5 %</u>	<u>44,2 %*</u>	<u>40,8 %*</u>
Návaly horka	<u>37,6 %</u>	<u>41,7 %**</u>	<u>43,9 %**</u>
Vaginální krvácení	<u>6,3 %</u>	<u>9,6 %**</u>	<u>12,7 %**</u>
* Významně nižší než v monoterapii letrozolem ** Významně vyšší než v monoterapii letrozolem Pozn.: Sledované období je období léčby nebo během 30 dnů od ukončení léčby			

Popis vybraných nežádoucích účinků

Srdeční nežádoucí účinky

Při adjuvantní léčbě byly kromě údajů uvedených v Tabulce 2 hlášeny následující nežádoucí účinky pro letrozol a tamoxifen (při mediánu trvání léčby 60 měsíců plus 30 dní): angina pectoris vyžadující chirurgický zákrok (1,0 % vs. 1,0 %); srdeční selhání (1,1 % vs. 0,6 %); hypertenze (5,6 % vs. 5,7 %); cerebrovaskulární příhody/transzitorní ischemická ataka (2,1 % vs. 1,9 %).

Při prodloužené adjuvantní léčbě letrozolem (medián trvání léčby 5 let) a v placebové skupině (medián trvání léčby 3 roky) byly hlášeny: angina pectoris vyžadující chirurgický zákrok (0,8 % vs. 0,6 %); nově diagnostikovaná nebo zhoršující se angina pectoris (1,4 % vs. 1,0 %); infarkt myokardu (1,0 % vs. 0,7 %); tromboembolické příhody* (0,9 % vs. 0,3 %); cévní mozková příhoda/transzitorní ischemická ataka* (1,5 % vs. 0,8 %).

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

Kosterní nežádoucí účinky

Bezpečnostní data týkající se kostní tkáně při adjuvantní léčbě viz Tabulka 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 %) než v porovnání s ramenem s placebem (5,8 % a 6,4 %). Medián trvání léčby byl 5 let pro letrozol a 3 roky 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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Byly hlášeny ojedinělé případy předávkování letrozolem.

Pro léčbu předávkování neexistuje žádný specifický léčebný postup. Léčba má být symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinní léčba, antagonisté hormonů a příbuzné látky, inhibitory aromatázy.

ATC kód: L02BG04

Farmakodynamické účinky:

Eliminace stimulačního efektu na růst nádoru zprostředkovaného estrogeny je nezbytným předpokladem klinické účinnosti protinádorové terapie v případech, kdy růst nádorové tkáně závisí na přítomnosti estrogenů a kdy je aplikována endokrinní léčba. U postmenopauzálních žen se estrogeny tvoří převážně přeměnou adrenálních androgenů (v první řadě androstendionu a testosteronu) na estron a estradiol, katalyzovanou enzymem aromatasou. Z toho plyne, že potlačení biosyntézy estrogenů v periferních tkáních a v nádorové tkáni samotné lze docílit použitím specifického inhibitoru enzymu aromatasy.

Letrozol je nesteroidním inhibitorem aromatasy. Inhibuje aromatasu tím, že se kompetitivně váže na hemovou podjednotku v multienzymovém komplexu aromatasu-cytochrom P 450, což vede ke snížení rychlosti biosyntézy estrogenů, a to ve všech tkáních, v kterých se tento proces odehrává.

Jednorázové dávky letrozolu podané zdravým postmenopauzálním ženám způsobují snížení hladin estronu a estradiolu v séru. Dávky 0,1 mg, 0,5 mg a 2,5 mg letrozolu vedly k poklesu sérové koncentrace estronu o 75 % a 78 % a estradiolu o 78 % oproti normálním hladinám těchto látek. Maximální suprese bylo dosaženo po 48 – 78 hodinách po podání.

Denní dávky letrozolu v rozpětí 0,1 mg – 5 mg podávané postmenopauzálním pacientkám trpícím pokročilým stádiem karcinomu prsu vedly k 75 – 95%nímu snížení koncentrací estradiolu, estronu a estronsulfátu v plazmě oproti hodnotám před léčbou, a to u všech léčených patientek. Při aplikovaných dávkách 0,5 mg a vyšších nastalo mnoho případů, kdy hodnoty estronu a estronsulfátu byly pod detekčním limitem stanovení, což ukazuje, že těmito dávkami lze dosáhnout vyšší suprese estrogenů. Suprese estrogenů se u všech patientek udržela po celou dobu léčby.

Inhibice aromatasy letrozolem je vysoce specifická. Nebylo pozorováno narušení procesu tvorby adrenálních steroidů. U postmenopauzálních patientek léčených letrozolem v denních dávkách od 0,1 do 5 mg nebyly zaznamenány žádné klinicky významné změny ani v plazmatických koncentracích kortisolu, aldosteronu, 11-deoxykortisolu, 17-hydroxyprogesteronu a ACTH, ani v plazmatické aktivitě reninu. ACTH stimulační testy provedené po 6 a po 12 týdnech léčby denními dávkami 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg a 5 mg neprokázaly žádné snížení produkce aldosteronu ani kortisolu. Při léčbě není tedy třeba doplňovat glukokortikoidy a mineralokortikoidy.

U zdravých postmenopauzálních žen, kterým byl podán letrozol v jednorázových dávkách 0,1 mg, 0,5 mg a 2,5 mg, nebyly zjištěny žádné změny v plazmatických koncentracích androgenů (androstendionu a testosteronu). Rovněž po podávání letrozolu v denních dávkách 0,1 mg až 5 mg pacientkám v postmenopauze nebyly zjištěny žádné změny v plazmatických koncentracích androstendionu. Tyto nálezy svědčí o tom, že blokáda biosyntézy estrogenů nevede k akumulaci androgenních prekursorů. Letrozol neovlivňuje u pacientů plazmatické hladiny LH a FSH ani funkci štítné žlázy, jak bylo prokázáno testem vychytávání TSH, T₄ a T₃.

Adjuvantní terapie

Studie BIG 1-98

Studie BIG 1-98 byla multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná 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 podávaný 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 studie bylo stanovení přežití bez příznaků onemocnění (DFS = disease-free survival), sekundárními cíli bylo zjištění období do výskytu vzdálených metastáz (TDM = time to distant

metastasis), přežití bez vzdálených metastáz (DDFS = distant disease free survival), celkové přežití (OS = overall survival), přežití bez systémových příznaků (SDFS = systemic disease-free survival), invazivní kontralaterální karcinom prsu a období do recidivy karcinomu prsu.

Výsledky účinnosti při mediánu doby sledování 26 měsíců 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 při mediánu doby sledování 60 měsíců.

Poměr DFS po 5 letech byl 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 60 měsíců (ITT populace)

	Primární analýza					
	Medián sledování 26 měsíců			Medián sledování 60 měsíců		
	Letrozol N=4 003	Tamoxifen N=4 007	HR ¹ (95% CI) P	Letrozol N=4 003	Tamoxifen N=4 007	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 primární malignita (jiná než karcinomu prsu), úmrtí z jakékoli příčiny bez předchozího výskytu karcinomu.						

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

Analýza monoterapie (Monotherapy Arms Analysis [MAA]) poskytla aktualizované údaje dlouhodobé klinické účinnosti monoterapie letrozolem v porovnání s monoterapií tamoxifénem (medián doby trvání léčby 5 let) viz Tabulka 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 (primární) ²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Období do výskytu vzdálených metastáz (sekundární)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Celkové přežití (sekundární) - počet 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 příhody: loko-regionální rekurence, vzdálené metastázy, invazivní kontralaterální karcinom prsu, další primární malignita (jiná než karcinom prsu), 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 (Sequential Treatments Analysis [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 (viz Tabulka 6).

Tabulka 6 Analýzy sekvenční léčby: Přežití bez příznaků onemocnění s použitím letrozolu jako počátečním endokrinním agens (STA populace s fázovanou léčbou)

	N	Počet příhod ¹	Poměr rizika ²	(97,5 % interval spolehlivosti)	P-hodnota Cox model
[Letrozol→] Tamoxifen	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,472
Letrozol	1464	249			

¹ Definice protokolu, zahrnuje další primární malignity jiné než karcinom prsu, po převodu/za 2 roky

² Upraveno použitím chemoterapie

Nebyly pozorovány významné rozdíly v DFS, OS, SDFS ani DDFS v žádném párovém porovnání analýz sekvenční léčby od randomizace (viz 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 DFS příhodami (definované protokolem)	330	319
Poměr rizika ¹ (99 % CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol→ Tamoxifen	Tamoxifen²
Počet pacientek	1540	1548
Počet pacientek s DFS příhodami (definované protokolem)	330	535
Poměr rizika ¹ (99 % CI)	0,92 (0,75; 1,12)	

¹ Upraveno podle použité chemoterapie (ano/ne)

² 6246 (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 score -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) více než 5 100 žen v postmenopauze s receptor - pozitivním nebo neznámým primárním karcinomem prsu, které dokončily adjuvantní léčbu tamoxifenem (4,5 až 6 let) bylo 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 % pacientů 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 1 551 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 u letrozolu.

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

	Medián sledování 28 měsíců ¹			Medián sledování 62 měsíců		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95 % CI) ² P-hodnota	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95 % CI) ² P-hodnota
Přežití bez příznaků onemocnění ³						
Příhody	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)
4letý poměr DFS	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Přežití bez příznaků onemocnění ³, včetně úmrtí z jakékoli příčiny						
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 1 551 pacientek randomizovaných v rameni s placebem (60 % pacientek bylo vhodných k převodu – např. byly bez příznaků onemocnění) převedeno na letrozol v mediánu 31 měsíců po randomizaci. Zde uvedené analýzy opomíjí selektivní crossover.

² Stratifikováno podle stavu receptorů, stavu uzlin a předchozí adjuvantní chemoterapie.

³ Příhody DFS byly protokolem definovány: 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 podstudii 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 celkovém BMD celkového 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.

Neadjuvantní léčba

Dvojitě zaslepená studie (P024) byla provedena 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 progresu 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	9,4 měsíců	6,0 měsíců
	(95 % CI pro medián)	(8,9; 11,6 měsíců)	(5,4;6,3 měsíců)
	Poměr rizika (HR)		0,72
	(95 % CI pro HR)		(0,62;0,83) P<0,0001
Míra objektivní odpovědi (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95 % CI pro stupeň)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Poměr		1,78
	pravděpodobnosti		
	(95 % CI pro poměr		(1,32; 2,40)
	pravděpodobnosti)		P=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 letrozolu při léčbě v první linii pokročilého karcinomu prsu byl medián doby přežití 34 měsíců ve srovnání s 30 měsíci u tamoxifenu (logrank test $p = 0,53$, statisticky nevýznamné). Absence zvýhodnění letrozolu v parametru celkového přežití může být vysvětlena zkříženým uspořádáním studie.

Léčba druhé linie

S ženami v postmenopauze s pokročilým karcinomem prsu, dříve léčených antiestrogeny, byly provedeny dvě dobře kontrolované klinické studie porovnávající podávání letrozolu v dávkách 0,5 mg a 2,5 mg s léčbou megestrolacetátem, resp. aminoglutethimidem.

Zjištěná doba do progresse onemocnění nebyla při léčbě letrozolem v dávce 2,5 mg ve srovnání megestrolacetátem významně odlišná ($p=0,07$). Naproti tomu ve prospěch letrozolu vyzněly zjištěné statisticky významné rozdíly ve stupni klinické odpovědi (24% vs. 16% u megestrolacetátu, $p=0,04$) a v intervalu do selhání léčby ($p=0,04$). Celkové přežití nebylo mezi oběma skupinami rozdílné ($p=0,2$).

V druhé klinické studii nebyly nalezeny ve stupni odpovědi na léčbu mezi letrozolem 2,5 mg a aminoglutethimidem statisticky významné rozdíly ($p=0,06$). Ze statistického hlediska byl letrozol v dávce 2,5 mg v parametrech doba do progresse ($p=0,008$), doba do selhání léčby ($p=0,003$) a celková doba přežití ($p=0,002$) lepší než aminoglutethimid.

Karcinom prsu u mužů

Použití letrozolu u mužů s karcinomem prsu nebylo studováno.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce:

Letrozol je rychle a kompletně absorbován z gastrointestinálního traktu (průměrná absolutní biologická dostupnost je 99,9%). Potrava mírně snižuje rychlost absorpce (medián $t_{\max}$: 1 hodina nalačno oproti 2 hodinám po jídle; průměrná hodnota $C_{\max}$: $129 \pm 20,3$ nmol/l nalačno oproti $98,7 \pm 18,6$ nmol/l po jídle), ale rozsah absorpce (AUC) zůstává 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 plazmy, především na albumin (55 %). Koncentrace letrozolu v erythrocytech činí přibližně 80% hodnoty koncentrace letrozolu v plazmě. Po podání 2,5 mg letrozolu značeného ^{14}C bylo přibližně 82% radioaktivity nalezeno 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 zdánlivý distribuční objem při ustáleném stavu je asi $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformace:

Hlavní metabolickou cestou 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. Bylo zjištěno, že konverzi letrozolu na karbinol katalyzují isoenzymy 3A4 a 2A6 cytochromu P 450.

V celkové eliminaci letrozolu hrají tvorba malých množství neidentifikovaných metabolitů a přímá renální a fekální exkrece jen malou roli. Během dvou týdnů po podání 2,5 mg letrozolu značeného ^{14}C zdravým ženám v postmenopauze bylo $88,2 \pm 7,6\%$ 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% radioaktivity vyloučené v moči za 216 hodin po podání (tj. $84,7 \pm 7,8\%$ podané dávky) se nacházelo ve formě glukuronidu karbinolu, 9% ve formě dvou neurčených metabolitů a 6% letrozolu bylo vyloučeno v nezměněné formě.

Eliminace

Zdánlivý terminální eliminační poločas v plazmě je přibližně 2 až 4 dny. Po denní aplikaci dávky 2,5 mg bylo dosaženo ustáleného stavu během 2-6 týdnů. Plazmatické koncentrace v ustáleném stavu jsou přibližně 7krát vyšší než po jednorázovém podání dávky 2,5 mg, ale jsou 1,5 až 2krát vyšší než hodnoty ustáleného stavu, vypočtené z koncentrací naměřených po jednorázové dávce, což svědčí o mírné nelinearitě ve farmakokinetice letrozolu při denním podávání dávky 2,5 mg. Jelikož se hladiny letrozolu udržují po celou dobu v ustáleném stavu, je možné vyvodit závěr, že nedochází ke kontinuální kumulaci léčivé látky.

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 disproporčně 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 pacientů

Starší pacienti

Farmakokinetika letrozolu není závislá na věku.

Porucha funkce ledvin

Při studii provedené na 19 dobrovolnících s různým stupněm poruchy funkce ledvin (24-hodinová clearance kreatininu 9-116 ml/min) nebyl zjištěn žádný vliv na farmakokinetiku letrozolu po jednorázovém podání dávky 2,5 mg.

Pro doplnění výše uvedené studie hodnotící vliv poruchy funkce ledvin na letrozol 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/BC3: 10 až 180 ml/min] neprokázala statisticky významné spojení mezi plazmatickými 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 pacientky s poruchou funkce ledvin vyžadovaná úprava dávky (CLcr $\geq$ 10 ml/min). Pro pacientky se závažnou poruchou funkce ledvin (CLcr < 10 ml/min) je dostupné pouze omezené množství informací.

Porucha funkce jater

Obdobná studie byla provedena i u dobrovolníků s různým stupněm porucha funkce jater. Průměrné hodnoty AUC byly u dobrovolníků se střední poruchou funkce jater (Child – Pugh B) o 37% vyšší než u zdravých subjektů, byť stále se ještě pohybovaly v rozmezí normálních hodnot. Byla provedena studie porovnávající farmakokinetiku letrozolu po jednorázovém perorálním podání 8 mužům s jaterní cirhózou a těžkou poruchou jaterních funkcí (Child - Pugh C) s farmakokinetikou u zdravých jedinců. Hodnota AUC a biologický poločas se zvýšily o 95%, případně o 187%. Proto má být letrozol podáván pacientkám se závažnou poruchou funkce jater s opatrností a po zvážení potenciálního rizika vůči přínosu léčby.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

V žádné z řady předklinických studií zaměřených na bezpečnost léčivé látky, provedených na standardně používaných druzích laboratorních zvířat, nebyl získán důkaz o systémové nebo orgánové toxicitě.

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

Studie toxicity opakovaných dávek (až 12 měsíců) byly provedeny na potkanech a psech a hlavní pozorované příznaky byly způsobeny především farmakologickými účinky léčivé látky. U obou druhů zvířat nebyly do dávky 0,3 mg/kg tělesné hmotnosti pozorovány žádné nežádoucí účinky.

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

Mutagenicita ani genotoxicita letrozolu nebyla pozorována ani v *in vitro*, ani v *in vivo* studiích.

Při studii karcinogenity na potkanech v délce trvání 104 týdnů se neprokázal u samčích jedinců výskyt nádorů, které by měly souvislost s podáváním letrozolu. U samic potkanů bylo po aplikaci dávek letrozolu všech velikostí zjištěno snížení incidence benigních i maligních nádorů mléčné žlázy.

Ve studii karcinogenity u myší v délce 104 týdnů nebyl u samců zjištěn výskyt s léčbou souvisejících nádorů. U samic myší 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 estrogenů.

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 taková, o kterých je známo, že souvisí s farmakologickým působením, což se jako jediné odvoditelné ze studií na zvířatech týká bezpečnosti užití u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza,
koloidní bezvodý oxid křemičitý,
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A),
magnesium-stearát.

Potah tablety:

Potahová soustava Opadry II žlutá 85F38026, jejímiž složkami jsou:

polyvinylalkohol,
makrogol,
oxid titaničitý (E171),
mastek,
žlutý oxid železitý (E172),
oranžová žlutá (E110).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr z PVC/PVdC s tvrzenou hliníkovou fólií.
Krabíčky s 10, 14, 28, 30 a 100 tabletami

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

44/646/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 9. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 2. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 3. 2020