

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Letmylan 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 61,5 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Tmavě žluté, mírně bikonvexní, potahované tablety ve tvaru tobolky s vyraženým „LZ 2.5“ na jedné straně a „G“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Adjuvantní léčba žen v postmenopauze s časným stádiem invazivního karcinomu prsu s pozitivními hormonálními receptory;
- Prodloužená adjuvantní léčba invazivního 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 Letmylan je 2,5 mg jedenkrát denně. U starších pacientek není nutná úprava dávkování.

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

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

Pediatrická populace

Letmylan není doporučen pro užívání u dětí a dospívajících. Bezpečnost a účinnost přípravku Letmylan 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 Letmylan 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 Letmylan. 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

Letmylan 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 přípravkem Letmylan musí stanovit hladiny luteinizačního hormonu (LH), folikulostimulačního hormonu (FSH) a/nebo hladiny estradiolu. Přípravek Letmylan smí užívat pouze ženy v postmenopausálním endokrinním stavu..

Porucha funkce ledvin

Přípravek Letmylan 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 zváženo před podáním přípravku Letmylan.

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 Letmylan 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 tamoxifemem 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. Pacientky je třeba pečlivě sledovat a v případě postižené šlachy přijmout vhodná opatření (např. imobilizaci) (viz bod 4.8).

Další upozornění

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

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 podáváním přípravku Letmylan v kombinaci s estrogeny nebo jinými protinádorovými přípravky 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 *in vitro* inhibuje izoenzym 2A6 cytochromu P450 a mírně 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

Přípravek Letmylan má být užíván pouze ženami s jasně stanoveným postmenopauzálním stavem (viz bod 4.4). Protože byly hlášeny případy žen, u nichž došlo během léčby přípravkem Letmylan k obnově 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 (splynutí labií, obojetné genitálie), Přípravek Letmylan může způsobit při podávání během těhotenství vrozené vývojové vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Přípravek Letmylan 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.

Přípravek Letmylan 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

Přípravek Letmylan má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Protože při použití přípravku Letmylan 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 u 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 letrozolu jsou: kostní 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 u letrozolu jsou podloženy především daty získanými z klinických studií.

Následující nežádoucí účinky, uvedené v Tabulce 1, byly hlášeny v klinických studiích a po uvedení letrozolu na trh:

Tabulka 1

Nežádoucí účinky jsou řazené podle četnosti výskytu, nejčastější jako první, při použití následující klasifikace: velmi časté $\geq 10\%$, časté $\geq 1\%$ 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 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, nespavost, poruchy paměti, dysestézie (včetně parestézie, hypestézie), porucha vnímání chuti, cerebrovaskulární příhody, syndrom karpálního tunelu
Poruchy oka	
Méně časté:	Katarakta, podráždění očí, rozmazané vidění

Srdeční poruchy	
Časté	Palpitace ¹
Méně časté:	Tachykardie, ischemické srdeční příhody (včetně nově vzniklé nebo zhoršující se anginy pectoris, angina vyžadující operaci, infarkt 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, bolest břicha, průjem, zvracení
Méně časté:	Sucho v ústech, stomatitida ¹ ,
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté:	Zvýšení jaterních enzymů, hyperbilirubinemie, žloutenka
Není známo:	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté:	Nadměrné pocení
Časté:	Alopecie, vyrážka, vč. erytematózní, makulopapulární, psoriáziformní a vezikulární vyrážky, suchost kůže
Méně časté:	Svědění, 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, zlomeniny kostí, artritida
Méně časté	Tendinitida
Vzácné	Ruptura šlachy
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 (zahrnující astenii, malátnost)
Časté:	Periferní otok, bolest na hrudi
Méně časté:	Celkový otok, suchost sliznic, žízeň, pyrexie
Vyšetření	
Časté:	Zvýšení tělesné hmotnosti
Méně časté:	Úbytek tělesné hmotnosti

¹Nežádoucí 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 přípravkem Letmylan oproti monoterapii tamoxifenem a při sekvenční léčbě letrozolem-tamoxifenem:

Tabulka 2 Adjuvantní monoterapie přípravkem letrozol 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	0,7 %	3,4 % **	1,7 % **

endometria			
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: Obdobím pro hlášení se rozumí období v průběhu léčby nebo do 30 dnů od ukončení léčby			

Popis vybraných nežádoucích účinků

Srdeční nežádoucí účinky

Při adjuvantní léčbě byly navíc k datům 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 vyžadující chirurgický zákrok (0,8 % oproti 0,6 %); nově vzniklá nebo zhoršující se angina (1,4 % oproti 1,0 %); infarkt myokardu (1,0 % oproti 0,7 %); tromboembolická příhoda* (0,9 % oproti 0,3 %); mrtvice/přechodná ischemická ataka* (1,5 % oproti 0,8 %).

Příhody označené * byly ve dvou léčebných ramenech statisticky významně rozdílné.

Kosterní 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků 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.

Při předávkování není známa specifická léčba; léčba má být symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormonální léčiva používaná v onkologii. Antagonisté hormonů a příbuzné látky: 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 estrogenů 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 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 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 plazmatických koncentracích kortizolu, aldosteronu, 11-deoxykortizolu, 17-hydroxyprogesteronu a ACTH nebo v plazmatické 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 plazmatických 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 plazmatických 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 plazmatické 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 letrozol 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 bylo zjištění období do výskytu vzdálených metastáz (TDM), přežití bez vzdálených metastáz (DDFS), celkové přežití (OS), přežití bez systémových příznaků (SDFS), invazivního kontralaterálního karcinomu 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	Tamoxife n N=4007	HR ¹ (95% CI) P	Letrozol N=4003	Tamoxife n 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 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.

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 uvedený 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 (0,74; 1,01)	0,08
Cenzurovaná analýza	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	

DFS ³				
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 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			

Analýza 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 událostí ¹	Poměr rizika ²	(97,5% interval spolehlivosti)	Cox model P- hodnota
[Letrozol →] Tamoxifen	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Letrozol	1464	249			

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

²Upravené 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 rizik 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)	330	353
Poměr rizik ¹ (99% CI)	0,92 (0,75; 1,12)	
¹	Upravené použitím chemoterapie (ano/ne)	
²	626 (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, dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii (MA-17) více než 5100 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 1551 žen, které přešly z placebo 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 ¹ 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 onemocnění³						
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)
4-letý poměr DFS	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4%	
Přežití bez příznaků onemocnění³, 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)
5-letý 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, t.j. 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 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.

Neoadjuvantní 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 nález 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) Poměr rizika (HR) (95% CI pro HR) <i>P</i>	9,4 měsíce (8,9; 11,6 měsíce)	6,0 měsíců (5,4; 6,3 měsíců) 0,72 (0,62; 0,83) < 0,0001
Míra objektivní odpovědi (ORR)	CR + PR (95% CI pro ORR) poměr pravděpodobnosti	145 (32 %) (28,36 %)	95 (21 %) (17,25 %) 1,78 (1,32; 2,40)

	(95% CI pro pro poměr pravděpodobnosti)		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 (logrank 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 megestrolacetátem a aminoglutethimidem u žen v postmenopauze s pokročilým karcinomem prsu, dříve léčených antiestrogeny.

Doba do progresse 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 míra odpovědi na léčbu nebyla 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 progresse ($p = 0,008$), 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 ± 20,3 nmol/l nalačno proti 98,7 ± 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 plazmy, především na albumin (55 %). Koncentrace letrozolu v erythrocytech 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.

Biotransformace

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 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 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.

Eliminace

Terminální eliminační poločas z plazmy je asi 2 až 4 dny. 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 7x vyšší než po jednorázovém podání dávky 2,5 mg, ale jsou 1,5 až 2x vyšší než hodnoty v rovnovážném stavu odhadované z koncentrací naměřených po jednorázovém 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 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

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 poškození 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 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 poškození ledvinných funkcí.

Proto není pro pacienty s poruchou funkce ledvin vyžadovaná úprava dávky ($CL_{Cr} \geq 10$ ml/min). Pro pacienty se závažnou poruchou funkce ledvin ($CL_{Cr} < 10$ 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 střední poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre B) o 37 % vyšší než u zdravých pacientů, ale stále ještě v rozmezí sledovaném u dobrovolníků bez poruchy funkce. Ve studii porovnáující 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 rizika proti 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 zjištěn u hlodavců po dávce letrozolu až 2 000 mg/kg. U psů se objevily příznaky střední toxicity po dávce 100 mg/kg.

Opakované studie toxicity 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 zvýšení preimplantačních ztrát.

V *in vivo* ani *in vitro* studiích mutagenního potenciálu letrozolu nebyla zjištěna genotoxicita.

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

Ve studii karcinogenicity 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 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

Jádro tablety:

sodná sůl karboxymethylškrobu
monohydrát laktózy
kukuřičný škrob
mikrokrytalická celulóza
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
hypromelóza
polydextróza
makrogol
chinolinová žluť (E104)

triacetin
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompability

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

PVC/PVDC/Al blistr nebo HDPE lahvička s PP víčkem.

Balení po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 180, 200 a 500 potahovaných tabletách.

PVC/PVDC/Al jednodávkový perforovaný blistr. Balení 30x1 potahovaná tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31. 8. 2023

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36, Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

Od 1. 9. 2023

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/959/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 12. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 07. 08. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 2. 2023