

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aletro 2,5 mg potahované tablety

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje letrozolum 2,5 mg. Obsahuje též oranžovou žlut (E110).

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyraženým označením „2,5“ na jedné straně, hladké na straně druhé.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Adjuvantní léčba postmenopauzálních žen s časnou fází karcinomu prsu a s pozitivními hormonálními receptory.
- Prodloužená adjuvantní léčba hormon-dependentního časného stádia karcinomu prsu u postmenopauzálních žen, které podstoupily předchozí standardní léčbu tamoxifenem po dobu 5 let.
- Léčba první linie postmenopauzálních žen s hormon-dependentním pokročilým karcinomem prsu.
- Pokročilý karcinom prsu u žen s přirozeným nebo uměle vyvolaným postmenopauzálním stavem po relapsu nebo progresi onemocnění, které byly dříve léčeny antiestrogenními látkami.

U patientek s karcinomem prsu s negativním nálezem receptorů estrogenových hormonů nebyla prokázána účinnost.

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

Dospělé a starší pacientky

Doporučená dávka přípravku Aletro 2,5 mg potahované tablety je 2,5 mg jednou denně. U starších osob se nevyžaduje žádná úprava dávky.

Při použití k adjuvantním účelům se doporučuje doba trvání léčby 5 let nebo do relapsu tumoru. Klinická zkušenost s adjuvantním použitím je k dispozici pro dobu 2 let (medián trvání léčby byl 25 měsíců).

Pro dlouhodobé použití k adjuvantním účelům jsou k dispozici klinické zkušenosti trvající 4 roky (medián trvání léčby).

U patientek s pokročilým nebo metastazujícím onemocněním je třeba pokračovat v léčbě přípravkem Aletro 2,5 mg potahované tablety, dokud není zřejmá progresie tumoru.

Děti

Neuplatňuje se.

Pacientky s poškozenou funkcí jater nebo ledvin

U patientek s renální nedostatečností, s clearance kreatininu vyšší než 30 ml/min, se nevyžaduje žádná úprava dávkování.

U patientek s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min nebo se závažnou nedostatečností jater (viz body 4.4 a 5.2) nejsou k dispozici dostatečné údaje.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku.
Premenopauzální endokrinní stav, těhotenství, laktace (viz body 4.6 Těhotenství a kojení a 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U patientek, jejichž postmenopauzální stav se jeví jako nejistý, je třeba před zahájením léčby stanovit hladiny LH, FSH a/nebo estradiolu pro vyjasnění menopauzálního stavu.

Poškození ledvin

Letrozol nebyl zkoumán u dostatečného počtu patientek s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min. Před podáním letrozolu takovým patientkám je třeba pečlivě zvážit poměr potenciálního rizika a prospěchu.

Poškození jater

Letrozol byl studován pouze u omezeného počtu patientek bez metastáz s různými stupni poškození jaterní funkce: mírná až středně závažná a závažná nedostatečnost jater. U dobrovolníků, mužů bez karcinomu, se závažným poškozením jater (jaterní cirhóza a skóre C Child-Pugh) byla zvýšena systémová expozice a prodloužen terminální poločas na dvojnásobek až trojnásobek ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Proto je u takových patientek třeba podávat letrozol s opatrností a po pečlivém zvážení poměru potenciálního rizika a prospěchu (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

Působení na kosti

Letrozol je vysoce účinným prostředkem snižujícím hladiny estrogenů. Při adjuvantním a dlouhodobém adjuvantním použití je medián následného sledování 30, respektive 49 měsíců nedostatečný k plnému vyhodnocení rizika fraktur souvisejících s dlouhodobým užíváním letrozolu. Ženy s anamnézou osteoporózy nebo fraktur, nebo ženy, které mají zvýšené riziko osteoporózy, by měly být před zahájením adjuvantní a dlouhodobé adjuvantní léčby vyšetřeny kostní denzitometrií a sledovány ohledně vývoje osteoporózy během léčby a po léčbě letrozolem. Léčba nebo profylaxe osteoporózy by se měla příslušným způsobem zahájit a pečlivě sledovat (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinické studie interakcí s cimetidinem a warfarinem ukázaly, že současné podávání letrozolu s těmito léky nezpůsobuje klinicky významné lékové interakce.

Při posouzení údajů z databáze klinických studií se neprokázaly žádné klinicky relevantní interakce s jinými běžně předepisovanými léky.

Dosud neexistují žádné klinické zkušenosti ohledně použití letrozolu v kombinaci s jinými protinádorovými prostředky.

Letrozol inhibuje izoenzymy 2A6 a mírně 2C19 cytochromu P450 *in vitro*. Proto je nutná opatrnost při současném podávání léků, jejichž dispozice hlavně závisí na těchto isoenzymech a jejichž terapeutický index je úzký.

4.6 Těhotenství a kojení

Ženy v perimenopauzálním stavu nebo ženy, které mohou otěhotnět

Je třeba, aby před zahájením podávání Aletro 2,5 mg potahované tablety lékař diskutoval nutnost provedení těhotenského testu a použití příslušné antikoncepce u žen, které mohou otěhotnět (tj. u žen, které jsou perimenopauzální, nebo postmenopauzální teprve po krátkou dobu), dokud jejich postmenopauzální stav není plně potvrzen (viz body 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití a 5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

Těhotenství:

Přípravek Aletro 2,5 mg potahované tablety je kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3 - Kontraindikace).

Kojení

Přípravek Aletro 2,5 mg potahované tablety je kontraindikován při kojení (viz bod 4.3 - Kontraindikace).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Jelikož byla při použití letrozolu pozorována únava a závratě a méně často byly hlášeny lehké poruchy vědomí, doporučuje se při řízení nebo obsluze strojů opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Letrozol byl obvykle dobře tolerován ve všech studiích při použití jako léčba první linie a druhé linie pokročilého karcinomu prsu a jako adjuvantní léčba karcinomu prsu v časném stádiu. Nežádoucí účinky se vyskytly zhruba u jedné třetiny patientek léčených letrozolem s metastázami a zhruba u 70 až 75 % patientek při adjuvantním použití (v obou skupinách, ve skupině s letrozolem i ve skupině s tamoxifenem) a zhruba u 40 % patientek léčených při dlouhodobém adjuvantním použití (v obou skupinách, ve skupině s letrozolem i ve skupině s placebem). Pozorované nežádoucí účinky byly obvykle převážně mírné nebo středně závažné. Většinu nežádoucích účinků lze přisoudit normálním farmakologickým následkům nedostatku estrogenů (například návaly horka). Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky v klinických studiích byly návaly horka, artralgie, nauzea a únava. Mnohé nežádoucí účinky lze přisoudit normálním farmakologickým důsledkům nedostatku estrogenů (například návaly horka, vypadávání vlasů a vaginální krvácení).

Po standardní adjuvantní léčbě tamoxifenem byl medián doby následného sledování 28 měsíců a byly bez ohledu na příčinnou souvislost ve skupině s letrozolem oproti skupině s placebem významně častěji hlášeny následující nežádoucí příhody: návaly horka (50,7 % oproti 44,3 %), artralgie/artritida (28,5 % oproti 23,2 %) a myalgie (10,2 % oproti 7,0 %). Většina těchto nežádoucích příhod byla pozorována v prvním roce léčby. U patientek užívajících letrozol byl oproti patientkám užívajícím placebo zjištěn vyšší, ne však signifikantně) výskyt osteoporózy a zlomenin kostí (7,5 % oproti 6,3 % resp. 6,7 % oproti 5,9 %).

V aktualizované analýze byly při mediánu doby trvání 47 měsíců pro letrozol a 28 měsíců pro placebo uváděny následující nežádoucí účinky, bez ohledu na příčinnou souvislost, statisticky významně častěji v letrozolové skupině oproti placebo: návaly horka (60,3 % oproti 52,6 %), artralgie/artritida (37,9 % oproti 26,8 %) a myalgie (15,8 % oproti 8,9 %). Většina těchto nežádoucích událostí byla pozorována v prvním roce léčby. U patientek z placebové skupiny, které byly převedeny na letrozol, byl pozorován podobný výskyt nežádoucích příhod. U patientek, které dostávaly letrozol, byla vyšší incidence osteoporózy a zlomenin kostí než u patientek, které dostávaly placebo (12,3 % oproti 7,4 % a 10,9 % oproti 7,2%) a to kdykoliv po randomizaci. U patientek, kterým byla změněná léčba na letrozol, byla nově diagnostikovaná osteoporóza hlášena u 3,6 %

pacientek a zlomenina kosti u 5,1 % pacientek a to bez ohledu na dobu, která uplynula od změny léčby.

U adjuvantní léčby se bez ohledu na příčinu vyskytly následující nežádoucí příhody kdykoli po randomizaci do skupin léčených letrozolem, respektive tamoxifenem: tromboembolické příhody (1,5 % oproti 3,2 %, $P < 0,001$), angina pectoris (0,8 % oproti 0,8 %), infarkt myokardu (0,7 % oproti 0,4 %) a srdeční selhání (0,9 % oproti 0,4 %, $P = 0,006$).

Následující nežádoucí účinky uvedené v tabulce 1 byly hlášeny z klinických studií s letrozolem a v období po jeho uvedení na trh.

Tabulka 1

Nežádoucí účinky jsou seskupeny podle frekvence, nejprve nejčastější s použitím následující konvence:

velmi časté ≥ 10 %;

časté ≥ 1 % až < 10 %;

méně časté $\geq 0,1$ % až < 1 %;

vzácné $\geq 0,01$ % až $< 0,1$ %;

velmi vzácné $< 0,01$ %, včetně izolovaných případů.

Infekce a infestace	
Méně časté:	Infekce močových cest
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Méně časté:	Bolest v oblasti tumoru (neuplatňuje se při adjuvantní a adjuvantní léčbě)
Poruchy krve a lymfatického systému	
Méně časté:	Leukopenie
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté:	Anorexie, zvýšená chuť k jídlu, hypercholesterolemie
Méně časté:	Generalizovaný edém
Psychiatrické poruchy	
Časté:	Deprese
Méně časté:	Úzkost včetně nervozity, podrážděnost
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolest hlavy, závrať
Méně časté:	Somnolence, insomnie, zhoršení paměti, dyzestázie včetně parestázie, hypestázie, poruch chuti, cerebrovaskulární příhoda
Poruchy oka	
Méně časté:	Katarakta, podráždění oka, rozostřené vidění
Srdeční poruchy	
Méně časté:	Palpitace, tachykardie
Cévní poruchy	

Méně časté:	Tromboflebitida včetně povrchové a hluboké tromboflebitidy, hypertenze, ischemické srdeční příhody
Vzácné:	Plicní embolie, arteriální trombóza, cerebrovaskulární příhoda
Respirační, hrudní a mezihrudní poruchy	
Méně časté:	Dušnost, kašel
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Nauzea, zvracení, dyspepsie, zácpa, průjem
Méně časté:	Bolest břicha, stomatitida, sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	
Méně časté:	Zvýšené hladiny jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté:	Zvýšené pocení
Časté:	Vypadávání vlasů, vyrážka včetně erytematózní, makulopapulární, psoriaziformní a vezikulární vyrážky
Méně časté:	Svědění, suchá kůže, kopřivka
Neznámé:	Angioedém, anafylaktická reakce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	Artralgie
Časté:	Myalgie, kostní bolest, osteoporóza, kostní fraktury
Méně časté:	Artritida
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté:	Zvýšená frekvence močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté:	Vaginální krvácení, vaginální výtok, suchost vaginy, bolest prsu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Návaly horka, únava včetně astenie
Časté:	Malátnost, periferní edém
Méně časté:	Pyrexie, suché sliznice, žízeň
Vícečetná vyšetření	
Časté:	Přírůstek tělesné hmotnosti
Méně časté:	Úbytek tělesné hmotnosti

4.9 Předávkování

Byly hlášeny izolované případy předávkování letrozolem. Není známa žádná specifická léčba předávkování; léčba by měla být symptomatická a podpůrná.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina:

Enzymové inhibitory, nesteroidní inhibitor aromatazy (inhibitor biosyntézy estrogenů), cytostatika, kód ATC: L02BG04.

Farmakodynamické účinky

Základním předpokladem odpovědi nádoru na terapii v případech, ve kterých je růst nádorové tkáně závislý na přítomnosti estrogenů, je eliminace růstové stimulace zprostředkované estrogeny. U postmenopauzálních žen se estrogeny tvoří hlavně činností aromatazy, která přeměňuje androgeny nadledvin, především androstendion a testosteron, na estron a estradiol. Potlačení biosyntézy estrogenů v periferních tkáních a samotné nádorové tkáni lze proto dosáhnout specifickou inhibicí aromatazy.

Letrozol je nesteroidní inhibitor aromatazy. Inhibuje aromatazu kompetitivní vazbou na hem podjednotku enzymu cytochromu P450, což vede ke snížení biosyntézy estrogenů ve všech tkáních, ve kterých jsou přítomny.

U zdravých postmenopauzálních žen snižují jednotlivé dávky 0,1; 0,5 a 2,5 mg letrozolu sérové hladiny estronu o 75 – 78 % a estradiolu o 78 % oproti výchozím hodnotám. Maximálního snížení bylo dosaženo za 48 až 78 hodin po podání.

U postmenopauzálních pacientek s pokročilým karcinomem prsu snižují denní dávky 0,1 až 5 mg plazmatickou koncentraci estradiolu, estronu a estron-sulfátu o 75 až 95 % oproti výchozím hodnotám u všech léčených pacientek. Při dávkách 0,5 mg a více jsou často hodnoty hladiny estronu a estron-sulfátu při provedení rozboru pod mezí detekce, což dokazuje, že je při těchto dávkách dosaženo vyšší suprese tvorby estrogenů. Potlačení tvorby estrogenů se u všech těchto pacientek udržuje po celou dobu léčby.

Letrozol je vysoce specifický inhibitor aktivity aromatazy. Porucha steroidogeneze v nadledvinách nebyla pozorována. Nebyly nalezeny žádné klinicky významné změny v plazmatických koncentracích kortizolu, aldosteronu, 11-deoxykortizolu, 17 - hydroxyprogesteronu a ACTH nebo plazmatické reninové aktivity u postmenopauzálních pacientek léčených denními dávkami letrozolu 0,1 až 5 mg. ACTH stimulační test prováděný po 6 a 12 týdnech léčby s denními dávkami 0,1; 0,25; 0,5; 1; 2,5, a 5 mg neprokázal snížení tvorby aldosteronu nebo kortizolu. Suplementace glukokortikoidů a mineralokortikoidů proto není nutná.

Nebyly zaznamenány žádné změny plazmatických koncentrací androgenů (androstendionu a testosteronu) u zdravých postmenopauzálních žen po jednorázovém podání letrozolu v dávkách 0,1; 0,5 a 2,5 mg ani plazmatické koncentrace androstendionu postmenopauzálních pacientek léčených denními dávkami 0,1 až 5 mg, což ukazuje, že blokáda biosyntézy estrogenu nevede ke kumulaci androgenních prekurzorů. Plazmatické hladiny LH a FSH nejsou u pacientek léčených letrozolem ovlivněny stejně jako funkce štítné žlázy podle výsledků testu vychytávání TSH, T4 a T3.

Adjuvantní léčba

V multicentrické, dvojitě zaslepené studii bylo randomizováno do jedné z následujících možností volby léčby přes 8000 postmenopauzálních žen po resekci receptor-pozitivního časného karcinomu prsu:

Volba 1:

A. tamoxifen po dobu 5 let.

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

Volba 2:

- A. tamoxifen po dobu 5 let.
- B. letrozol po dobu 5 let.

Údaje v tabulce 2 zobrazují výsledky vycházející z údajů získaných ve skupinách pacientek léčených monoterapií v každé volbě randomizačních variant a údaje získané ze dvou skupin s plánovanou změnou léčby, a to v období ukončeného 30. dnem od změny léčby. Analýza monoterapie a její porovnání se sekvenční endokrinní terapií bude provedena po dosažení dostatečného počtu případů.

Medián doby sledování pacientek byl 26 měsíců, 76 % pacientek bylo sledováno po dobu delší než 2 roky a 16 % (1252 pacientek) po dobu 5 let nebo déle.

Primárním cílovým ukazatelem studie bylo přežití bez příznaků onemocnění (Disease Free Survival - DFS), které bylo hodnoceno jako doba od randomizace do prvního případu lokoregionální rekurence nebo vzdálené metastázy primárního onemocnění, vznik invazivního karcinomu kontralaterálního prsu, výskytu jiného primárního tumoru než je karcinom prsu nebo úmrtí z jakékoliv příčiny bez předchozího výskytu karcinomu. Letrozol snižoval riziko rekurence o 19 % ve srovnání s tamoxifenem (poměr rizika - HR 0,81 %; $P=0,003$). Hodnoty DFS po 5 letech byly 84,0 % pro letrozol a 81,4 % pro tamoxifen. Zlepšení DFS při léčbě letrozolem bylo pozorováno již po 12 měsících a přetrvává více než 5 let. Letrozol v porovnání s tamoxifenem rovněž významně snižoval riziko rekurence, ať už byla podána předchozí adjuvantní chemoterapie (HR 0,72; $P=0,018$) či nikoliv (HR 0,84; $P=0,044$).

V rámci sekundárního cílového ukazatele, kterým je celkové přežití, bylo hlášeno celkem 358 úmrtí (166 při léčbě letrozolem a 192 při léčbě tamoxifenem). Rozdíl mezi způsoby léčby ve vztahu k celkovému přežití (poměr rizik 0,86; $P=0,15$) nebyl statisticky významný. Přežití bez vzdálených metastáz (náhrada za celkové přežívání) se významně lišilo v celé populaci pacientek (HR 0,73; $P=0,001$) i v předem určených stratifikačních podskupinách. Letrozol statisticky významně snižuje riziko systémového selhání o 17 % v porovnání s tamoxifenem (poměr rizik 0,83; $P=0,02$).

I když letrozol snížil riziko vzniku karcinomu v kontralaterálním prsu, ve výsledku tento rozdíl nebyl statisticky významný (HR 0,61; $P=0,09$). Exploratorní analýza DFS na základě stavu uzlin ukázala, že letrozol byl statisticky významně účinnější než tamoxifen při snižování rizika rekurence u pacientek s pozitivním onemocněním uzlin (HR 0,71; 95 % CI 0,59, 0,85; $P=0,0002$), zatímco u pacientek s negativním onemocněním uzlin nebyly zřejmé žádné statisticky významné rozdíly mezi způsoby léčby (HR 0,98; 95 % CI 0,77, 1,25; $P=0,89$). Tento nižší přínos pro pacientky s negativními uzlinami byl potvrzen explorační analýzou interakcí ($p=0,03$).

Pacientky léčené letrozolem měly ve srovnání s pacientkami léčenými tamoxifenem méně sekundárních malignit (1,9 % oproti 2,4 %). Zejména výskyt karcinomu endometria byl nižší při léčbě letrozolem ve srovnání s léčbou tamoxifenem (0,2 % oproti 0,4 %).

Výsledky jsou shrnuty v tabulkách 2 a 3. Analýzy shrnuté v tabulce 4 opomíjejí 2 sekvenční větve s plánovanou změnou léčby z randomizační volby 1, tj. berou v úvahu pouze skupiny s monoterapií.

Tabulka 2: Přežití bez příznaků onemocnění a celkové přežití (populace ITT)

	Letrozol n=4003	Tamoxifen n=4007	Poměr rizik (95 % CI)	Hodnota P¹

Přežití bez příznaků onemocnění (primární cílový ukazatel) – příhody (celkem, podle definice protokolu)	351	428	0,81 (0,70, 0,93)	0,0030
Přežití bez vzdáleného onemocnění (metastáz) (sekundární cílový ukazatel)	184	249	0.73 (0,60, 0,88)	0,0012
Celkové přežití (sekundární cílový ukazatel) - počet úmrtí (celkem)	166	192	0.86 (0,70, 1,06)	0,1546
Přežití bez systémového onemocnění (sekundární cílový ukazatel)	323	383	0.83 (0,72, 0,97)	0,0172
Kontralaterální karcinom prsu (invazivní) (sekundární cílový ukazatel)	19	31	0.61 (0,35, 1,08)	0,0910
CI = Interval spolehlivosti ¹ Log-rank test, stratifikovaný podle volby při randomizaci a adjuvantní chemoterapie.				

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

	Poměr rizik (Hazard ratio, HR) 95 % CI pro poměr rizik	Hodnota P¹
<i>Přežití bez příznaků onemocnění</i>		
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
<i>Celkové přežití</i>		
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
<i>Přežití bez vzdáleného onemocnění (metastáz)</i>		
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

	Poměr rizik (Hazard ratio, HR) 95 % CI pro poměr rizik	Hodnota P ¹
--	--	------------------------

CI = Interval spolehlivosti

¹ Coxův model hladiny významnosti

Tabulka 4: Primární základní analýza: Konečné ukazatele účinnosti podle volby způsobů monoterapie při randomizaci (populace ITT)

Konečný ukazatel	Volba	Statistika	Letrozol	Tamoxifen
DFS (Primární cílový ukazatel definovaný protokolem)	1	Případy / n	100 / 1546	137 / 1548
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,73 (0,56, 0,94); 0,0159	
	2	Případů / n	177 / 917	202 / 911
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,85 (0,69, 1,04); 0,1128	
	Celkově	Případů / n	277 / 2463	339 / 2459
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,80 (0,68, 0,94); 0,0061	
DFS (s výjimkou sekundárních malignit)	1	Případů / n	80 / 1546	110 / 1548
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,73 (0,54, 0,97); 0,0285	
	2	Případů / n	159 / 917	187 / 911
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,82 (0,67, 1,02); 0,0753	
	Celkově	Případů / n	239 / 2463	297 / 2459
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,79 (0,66, 0,93); 0,0063	
Přežití bez vzdálených metastáz onemocnění (sekundární cílový ukazatel)	1	Případů / n	57 / 1546	72 / 1548
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,79 (0,56, 1,12); 0,1913	
	2	Případů / n	98 / 917	124 / 911
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,77 (0,59, 1,00); 0,0532	
	Celkově	Případů / n	155 / 2463	196 / 2459
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,78 (0,63, 0,96); 0,0195	

Konečný ukazatel	Volba	Statistika	Letrozol	Tamoxifen
Celkové přežití (sekundární cílový ukazatel)	1	Případů / n	41 / 1546	48 / 1548
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,86 (0,56, 1,30); 0,4617	
	2	Případů / n	98 / 917	116 / 911
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,84 (0,64, 1,10); 0,1907	
	Celkově	Případů / n	139 / 2463	164 / 2459
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,84 (0,67, 1,06); 0,1340	
Hodnota <i>P</i> je založena na testu log - rank stratifikovaném podle adjuvantní chemoterapie pro každou randomizační variantu léčby, a podle randomizační varianty léčby a adjuvantní chemoterapie pro celkovou analýzu.				

Medián trvání léčby (skupina pro analýzu bezpečnosti) byl 25 měsíců, 73 % pacientek bylo léčeno po dobu delší 2 roky, 22 % pacientek po dobu delší 4 let. Medián doby následného sledování byl 30 měsíců pro letrozol i tamoxifen.

Nežádoucí účinky pravděpodobně související se studií byly hlášeny u 78 % pacientek léčených letrozolem oproti 73 % pacientek léčených tamoxifenem. Nejčastější nežádoucí účinky zaznamenané při použití letrozolu byly návaly horka, noční pocení, artralgie, přírůstek tělesné hmotnosti a nauzea. Z nich se pouze artralgie vyskytovala významně častěji při použití letrozolu oproti tamoxifenu (20 % oproti 13 % pro tamoxifen). Léčba letrozolem souvisela s vyšším rizikem výskytu osteoporózy (2,2 % oproti 1,2 % při použití tamoxifenu). Celkový počet kardiovaskulárních / cerebrovaskulárních příhod hlášených bez ohledu na příčinnou souvislost kdykoliv po randomizaci byl u pacientek v obou léčebných skupinách podobný (10,8 % pro letrozol, 12,2 % pro tamoxifen). Z nich byly hlášeny tromboembolické příhody významně méně často při léčbě letrozolem (1,5 %) oproti léčbě tamoxifenem (3,2%) ($P<0,001$), zatímco srdeční selhání bylo hlášeno významně častěji při léčbě letrozolem (0,9 %) oproti léčbě tamoxifenem (0,4 %) ($P=0,006$). U pacientek, které měly výchozí hodnoty celkového cholesterolu v krevním séru v normálním rozmezí, vzrostly celkové hladiny cholesterolu nad 1,5 násobek horní hranice referenčního rozmezí (ULN) u 5,4 % pacientek užívajících letrozol ve srovnání s 1,1 % užívajícími tamoxifen.

Prodloužená adjuvantní léčba

V multicentrické, dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii prováděné u více než 5100 menopauzálních pacientek s primárním karcinomem s potvrzenou nebo neznámou přítomností receptorů byl pacientkám, které zůstávaly bez známek onemocnění po dokončení adjuvantní léčby tamoxifenem (4,5 až 6 let), náhodně přiřazena buď léčba letrozolem nebo placebo.

Primární analýza provedená s mediánem doby následného sledování přibližně 28 měsíců (25 % pacientek bylo sledováno po dobu alespoň 38 měsíců) ukázala, že letrozol snížil riziko rekurence o 42 % ve srovnání s placebem (HR 0,58; $P=0,00003$). Statisticky významný přínos v parametru DFS ve prospěch letrozolu byl pozorován bez ohledu na stav uzlin (negativní uzliny: HR 0,48; $P=0,002$, pozitivní uzliny: HR 0,61; $P=0,002$.)

Pro sekundární cílový ukazatel celkového přežití (OS) bylo hlášeno 113 úmrtí (51 s letrozolem, 62 s placebem). Všeobecně nebyl při hodnocení OS zjištěn žádný statisticky významný rozdíl mezi způsoby léčby (HR 0,82; $P=0,29$).

Poté studie pokračovala v nezaslepené formě a pacientky dostávající placebo mohly být převedeny na letrozol, pokud si to přály. Po zrušení zaslepení studie přes 60 % pacientek v placebo skupině, u kterých bylo převedení vhodné, si zvolily převedení na letrozol (populace s pozdní prodlouženou adjuvantní léčbou). Pacientky, které byly převedeny z

placeba na letrozol, ukončily užívání adjuvantního tamoxifenu s mediánem 31 měsíců (rozmezí 14 – 79 měsíců).

Aktualizované ITT analýzy (intent-to-treat (se záměrem léčit)) byly prováděny s mediánem doby následného sledování 49 měsíců. Ve skupině léčené letrozolem bylo alespoň u 30 % pacientek dokončeno 5 let a u 59 % pacientek dokončeno alespoň 4 roky následného sledování. V aktualizované analýze DFS letrozol statisticky významně snížil riziko rekurence karcinomu prsu oproti placebu (HR 0,68; 95 % CI 0,55, 0,83; P=0,0001). Letrozol rovněž statisticky významně snížil pravděpodobnost nového invazivního kontralaterálního nádoru prsu o 41 % ve srovnání s placebem (poměr pravděpodobnosti 0,59; 95 % CI 0,36, 0,96; P=0,03). Rozdíl v přežití bez vzdáleného onemocnění nebo v celkovém přežití nebyl statisticky významný.

Aktualizované výsledky (medián doby následného sledování byl 40 měsíců) minerální kostní denzity (BMD) v dílčí studii (226 zúčastněných pacientek) ukázaly, že po 2 letech měly pacientky dostávající letrozol větší poklesy BMD v celé kyčli (medián poklesu 3,8 %) ve srovnání s výchozími hodnotami oproti mediánu poklesu 2,0 % ve skupině placebo (P=0,012, upraveno vzhledem k použití bifosfonátu, P=0,018). Pacientky dostávající letrozol měly větší pokles BMD lumbální páteře, i když tento rozdíl nebyl statisticky významný. V této dílčí studii BMD bylo povinné současné podávání vápníku a vitamínu D.

Aktualizované výsledky (medián doby následného sledování byl 50 měsíců) z dílčí studie sledující hladiny lipidů (347 zúčastněných pacientek) neukázaly žádné statisticky významné rozdíly mezi skupinami užívající letrozol a placebo v hodnotách celkového cholesterolu nebo jiné lipidové frakce.

Aktualizovaná analýza základní studie ukázala, že po změně terapie se nežádoucí kardiovaskulární účinky vyskytly u 11,1 % pacientek léčených letrozolem ve srovnání s 8,6 % pacientek dostávajících placebo. Tyto příhody zahrnovaly infarkt myokardu (letrozol 1,3 %, placebo 0,9 %); anginu pectoris vyžadující chirurgický zákrok (letrozol 1,0 %, placebo 0,8 %), novou či zhoršující se anginu pectoris (letrozol 1,7 % oproti placebu 1,2 %), tromboembolické příhody (letrozol 1,0 %, placebo 0,6 %) a cerebrovaskulární příhodu (letrozol 1,7 % oproti placebu 1,3 %).

Nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly v celkových parametrech tělesného a duševního stavu, což ukazovalo, že letrozol nezhoršoval kvalitu života ve srovnání s placebem. Rozdíly související s léčbou ve prospěch placeba byly zaznamenány při hodnoceních pacientkami, zejména ve fyzických funkcích, tělesné bolesti, vitalitě, sexuálních a vazomotorických funkcích. Tyto rozdíly, i když byly statisticky významné, nebyly považovány za klinicky relevantní.

Léčba první linie

Byla provedena jedna kontrolovaná, dvojité zaslepená studie srovnávající letrozol 2,5 mg s tamoxifenem 20 mg jako terapie první linie u postmenopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu. U 907 žen byl letrozol účinnější než tamoxifen v době do progresu onemocnění (primární cílový ukazatel) a celkové objektivní odpovědi, v době do selhání léčby a v klinickém prospěchu.

Výsledky jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5: Výsledky s mediánem následného sledování 32 měsíců

Proměnná	Statistika	Letrozol n=453	Tamoxifen n=454
----------	------------	-------------------	--------------------

Proměnná	Statistika	Letrozol n=453	Tamoxifen n=454
Doba dogrese onemocnění	Medián	9,4 měsíců	6.0 měsíců
	(95% CI pro medián)	(8,9, 11,6 měsíců)	(5.4, 6.3 měsíců)
	Poměr rizik (HR)	0,72	
	(95% CI pro HR)	(0,62, 0,83)	
	<i>P</i>	<0,0001	
Četnost objektivní odpovědi (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI pro četnost)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Poměr šancí	1,78	
	(95% CI pro poměr šancí)	(1,32, 2,40)	
	<i>P</i>	0,0002	
Četnost celkového klinického prospěchu	CR+PR+NC _≥ 24 týdnů	226 (50%)	173 (38%)
	Poměr šancí	1,62	
	(95% CI pro poměr šancí)	(1,24, 2,11)	
	<i>P</i>	0,0004	
Doba do selhání léčby	Medián	9,1 měsíců	5.7 měsíců
	(95% CI pro medián)	(8,6, 9,7 měsíců)	(3.7, 6.1 měsíců)
	Poměr rizik	0,73	
	(95% CI pro HR)	(0,64, 0,84)	
	<i>P</i>	<0,0001	

Doba dogrese onemocnění byla významně delší a četnost odpovědi byla významně vyšší při léčbě letrozolem než při léčbě tamoxifen u pacientek s tumory s neznámým stavem receptorů, stejně tak jako u pacientek s pozitivním stavem receptorů. Podobně byla doba dogrese onemocnění významně delší a četnost odpovědi významně vyšší pro letrozol bez ohledu na to, zda byla nebo nebyla poskytnuta předchozí adjuvantní antiestrogenní terapie. Doba dogrese onemocnění byla významně delší pro letrozol bez ohledu na dominantní místo onemocnění. Medián doby dogrese byl téměř dvojnásobný pro letrozol u pacientek s onemocněním pouze měkkých tkání (medián 12,1 měsíců pro letrozol, 6,4 měsíců pro tamoxifen) a u pacientek s viscerálními metastázami (medián 8,3 měsíců pro letrozol, 4,6 měsíců pro tamoxifen). Četnost odpovědi byla významně vyšší pouze u pacientek s onemocněním měkké tkáně (50 % při léčbě letrozolem oproti 34 % při léčbě tamoxifenem) a u pacientek s viscerálními metastázami (28 % při léčbě letrozolem oproti 17 % při léčbě tamoxifenem).

Plán studie umožňoval pacientkám přejít při progresi onemocnění na jiný způsob terapie nebo odstoupit ze studie. Zhruba 50 % pacientek přešlo do druhé skupiny léčby. Změna léčby byla prakticky dokončena do 36 měsíců. Medián doby do převedení byl 17 měsíců (z letrozolu na tamoxifen) a 13 měsíců (z tamoxifenu na letrozol).

Léčba letrozolem v první linii terapie pokročilého karcinomu prsu vedla k mediánu celkového přežití 34 měsíců ve srovnání s 30 měsíci pro tamoxifen (test logrank $P=0,53$, statisticky nevýznamný). Léčba letrozolem byla spojena s lepším přežitím po dobu alespoň 24 měsíců. Četnost přežití 24 měsíců byla 64 % pro skupinu léčenou letrozolem oproti 58 % pro skupinu léčenou tamoxifenem. Nepřítomnost lepšího výsledku při léčbě letrozolem v celkovém přežití by mohl být vysvětlen uspořádáním studie umožňujícím změnu léčby.

Celková doba trvání endokrinní terapie („doba do chemoterapie“) byla významně delší pro letrozol (medián 16,3 měsíců, 95 % CI 15 až 18 měsíců) než pro tamoxifen (medián 9,3 měsíců, 95 % CI 8 až 12 měsíců) (test logrank $P=0,0047$).

Léčba druhé linie:

Dvě dobře kontrolované klinické studie byly provedeny pro srovnání dvou dávek letrozolu (0,5 mg a 2,5 mg) s megestrol-acetátem, respektive aminoglutethimidem u postmenopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu, které byly dříve léčeny antiestrogeny.

Doba do progresu onemocnění nebyla mezi letrozolem 2,5 mg a megestrol-acetátem statisticky významně odlišná ($P=0,07$). Statisticky významné rozdíly byly pozorovány ve prospěch letrozolu 2,5 mg ve srovnání s megestrol-acetátem v celkové četnosti objektivní odpovědi nádoru (24 % oproti 16 %, $P=0,04$) a v době do selhání léčby ($P=0,04$). Celkové přežití mezi těmito dvěma skupinami nebylo statisticky významně odlišné ($P=0,2$).

Ve druhé studii nebyla četnost odpovědi významně rozdílná mezi letrozolem 2,5 mg a aminoglutethimidem ($P=0,06$). Letrozol 2,5 mg byl statisticky účinnější oproti aminoglutethimidu v době do progresu ($P=0,008$), době do selhání léčby ($P=0,003$) a v celkovém přežití ($P=0,002$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Letrozol se rychle a úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu (průměrná absolutní biologická dostupnost: 99,9 %). Jídlo mírně snižuje rychlost absorpce (medián doby $t_{\max}$: 1 hodina na lačno oproti 2 hodinám po jídle; a průměrná hodnota $C_{\max}$: $129 \pm 20,3$ nmol/l po podání na lačno oproti $98,7 \pm 18,6$ nmol/l po jídle), avšak rozsah absorpce (AUC) zůstal beze změny. Tento mírný vliv na rychlost absorpce se nepovažuje za klinicky významný, a proto lze letrozol užívat bez ohledu na příjem potravy.

Distribuce

Letrozol je zhruba z 60 % vázán na bílkoviny krevní plazmy, zejména na albumin (55%). Koncentrace letrozolu v erytrocytech je zhruba 80 % hodnoty koncentrace v krevní plazmě. Po podání 2,5 mg letrozolu značeného radionuklidem ^{14}C odpovídalo zhruba 82 % radioaktivity v krevní plazmě nezměněné formě látky. Systémová expozice metabolitům nízká. Letrozol se rychle a rozsáhle distribuuje do tkání. Jeho zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu je zhruba $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Metabolismus a eliminace

Hlavní cesta eliminace letrozolu spočívá v přeměně na farmakologicky inaktivní metabolit karbinol ($\text{CL}_m = 2,1$ l/h), ale v porovnání s průtokem krve játry je relativně pomalá (zhruba 90 l/h). Bylo zjištěno, že isoenzymy 3A4 a 2A6 cytochromu P450 jsou zapojeny do přeměny letrozolu na tento metabolit.

Tvorba méně důležitých neidentifikovaných metabolitů a přímá exkrece ledvinami a stolicí mají pouze malý vliv na celkovou eliminaci letrozolu. Do 2 týdnů po podání 2,5 mg letrozolu značeného radionuklidem ^{14}C zdravým postmenopauzálním ženám se zjistilo $88,2 \pm 7,6$ % radioaktivity v moči a $3,8 \pm 0,9$ % ve stolici. Minimálně 75 % radioaktivity nalezené v moči do 216 h ($84,7 \pm 7,8$ % podané dávky) se přisuzuje glukuronidovanému metabolitu karbinolu, zhruba 9 % dvěma neidentifikovaným metabolitům a 6 % nezměněnému letrozolu.

Terminální eliminační poločas z krevní plazmy je zhruba 2 dny. Po denním podávání dávky 2,5 mg se dosáhne hladin ustáleného stavu během 2 až 6 týdnů. Plazmatické koncentrace v ustáleném stavu jsou zhruba 7 krát vyšší než koncentrace naměřené po jednotlivé dávce 2,5 mg a 1,5 až 2 krát vyšší než koncentrace v ustáleném stavu odhadnuté na základě koncentrací měřených po jednotlivé dávce, což ukazuje na mírnou nelinearitu farmakokinetiky letrozolu při denním podávání 2,5 mg. Jelikož se hladiny

v ustáleném stavu v průběhu času udržují, lze učinit závěr, že nedochází k žádné nepřetržité akumulaci letrozolu.

Věk nemá na farmakokinetiku letrozolu žádný vliv.

Zvláštní skupiny pacientů

Ve studii zahrnující 19 dobrovolnic s různými stupni poškození renální funkce (24 hodinová clearance kreatininu 9 až 116 ml/min) nebyl zjištěn žádný vliv na farmakokinetiku letrozolu po jednotlivé dávce 2,5 mg. V podobné studii zahrnující osoby s různými stupni poškození jaterní funkce byly střední hodnoty AUC u dobrovolnic se středně závažným zhoršením jaterní funkce (skóre Child-Pugh B) o 37 % vyšší než u normálních osob, avšak dosud v rozmezí pozorovaném u osob bez zhoršení funkce.

Ve studii srovnávající farmakokinetiku letrozolu po jednotlivé perorální dávce u 8 mužů s jaterní cirhózou a závažným poškozením jater (skóre Child-Pugh C) s farmakokinetikou u zdravých dobrovolníků (N=8), se hodnoty AUC zvýšily o 95% a $t_{1/2}$ o 187 %. Proto je třeba Aletro 2,5 mg potahované tablety těmto pacientkám podávat s opatrností a po zvážení poměru potenciálního rizika a prospěchu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V řadě předklinických studií bezpečnosti prováděných u standardních druhů zvířat nebyl nalezen žádný důkaz systémové toxicity či toxicity pro cílový orgán.

Letrozol vykazoval nízký stupeň akutní toxicity u hlodavců exponovaných až 2000 mg/kg. U psů vyvolal letrozol známky středně závažné toxicity při 100 mg/kg.

Ve studiích toxicity po opakovaném podání potkanům a psům po dobu 12 měsíců lze hlavní pozorované nálezy přisoudit farmakologickému působení této látky. U obou živočišných druhů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky až do dávky 0,3 mg/kg.

Studie mutagenního potenciálu in vitro i in vivo neprokázaly žádné genotoxické účinky.

Byla provedena studie kancerogenity u samců potkanů trvající 104 týdnů, při které nebyl zjištěn výskyt nádorů související s léčbou. U samic potkanů byl u všech hodnocených dávek zjištěn snížený výskyt benigních a maligních nádorů mléčné žlázy.

Perorální podání letrozolu březím samicím potkanů vedlo k mírnému vzrůstu výskytu malformací plodů u léčených zvířat. Nebylo však možno zjistit, zda k tomu došlo v nepřímém důsledku farmakologických vlastností (inhibice biosyntézy estrogenů) nebo přímým účinkem letrozolu samotného (viz doporučení v bodech 4.3 Kontraindikace a 4.6 Těhotenství a kojení).

Předklinická pozorování se omezovala na taková, která souvisela se známým farmakologickým účinkem letrozolu a z hlediska bezpečnosti použití u lidí představují jediná významná zjištění pocházející ze studií na zvířatech.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Potahová soustava Opadry II 85F38026 žlutá obsahující následující složky:

Polyvinylalkohol

Makrogol

Oxid titaničitý (E171)

Mastek

Žlutý oxid železitý (E172)

Oranžová žluť (E110)

6.2 Nekompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr z PVC/PVdC a tvrzené hliníkové folie.

Balení po 10, 14, 28, 30, 100 tabletách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní požadavky pro likvidaci přípravků

Žádné zvláštní požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PHARMAGEN CZ s.r.o., Křenova 7, Praha 6 - Veveslavín, 162 00, Česká Republika

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/620/09-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

23.9.2009

10 DATUM REVIZE TEXTU

15.2.2012