

## SOUHRN INFORMACÍ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lerana 2,5 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: jedna potahovaná tableta obsahuje letrozolum 2,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 62 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: Žluté, kulaté, bikonvexní, potahované tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- Adjuvantní léčba žen v postmenopauze s časným stadiem 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 Lerany je 2,5 mg jedenkrát denně. U starších pacientek není nutná úprava dávkování.

U pacientek s pokročilým nebo metastazujícím onemocněním má léčba přípravkem Lerana pokračovat až do zjištění progresu onemocnění.

Při adjuvantní a prodloužené adjuvantní léčbě je doporučeno podávat Leranu po dobu 5 let nebo

dokud nedojde k relapsu onemocnění, podle toho, co nastane dříve. Při adjuvantní léčbě může být taky zvažováno sekvenční schéma léčby (letrozol 2 roky následovaný tamoxifenem 3 roky) (viz body 4.4 a 5.1).

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

#### *Pediatrická populace*

Lerana není doporučena pro užívání u dětí a dospívajících. Bezpečnost a účinnost Lerany 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*

U pacientek s poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu  $>10$  ml/min není vyžadována úprava dávkování. Pro případy selhání 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 lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A nebo B) není vyžadována úprava dávky Lerany. 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

Lerana má být podávána perorálně a může být podávána 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**

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku u uvedenou v bodě 6.1
- Premenopauzální endokrinní stav
- Těhotenství a 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 Leranou musí stanovit hladiny luteinizačního hormonu (LH), folikulostimulačního hormonu (FSH) a/nebo hladiny estradiolu. Leranu smí užívat pouze ženy v postmenopausálním endokrinním stavu.

#### Porucha funkce ledvin

Lerana nebyla studována u dostatečného počtu pacientek s clearance kreatininu  $<10$  ml/min. Před podáním Lerany takovýmto pacientkám je nutno pečlivě zvážit poměr rizika a prospěchu.

#### Porucha funkce jater

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

#### Vliv na kostní tkáň

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

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

Přípravek obsahuje laktosu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy 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 letrozolu v kombinaci s estrogeny nebo jinými protinádorovými přípravky s výjimkou tamoxifenu. Tamoxifen, jiné antiestrogeny nebo léčivé přípravky obsahující estrogen mohou pozměnit 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* 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 izoenzymech a jejichž terapeutický index je úzký (např. fenytoin, klopidoogrel).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy v perimenopauze nebo ve fertilním věku

Lerana má být užívána pouze ženami s jasně stanoveným postmenopauzálním stavem (viz bod 4.4). Protože byly hlášeny případy žen, u nich 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).

Lerana je kontraindikována 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.

Během kojení je Lerana kontraindikována (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**

Lerana má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při užívání letrozolu byla pozorována únava, závratě a méně často ospalost, proto je při řízení nebo obsluze strojů nutná zvýšená opatrnost.

## **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 s metastázami léčených přípravkem obsahujícím letrozol a cca 80 % pacientek s adjuvantní léčbou a prodlouženou adjuvantní léčbou zaznamenala nežádoucí účinky. Většina nežádoucích účinků se objevila během prvních týdnů léčby.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly: návaly horka, hypercholesterolemie, artralgie, únava, zvýšené pocení a nauzea.

Důležité další nežádoucí účinky, které se mohou objevit při užívání Lerany 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

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

### **Tabulka 1**

Nežádoucí účinky jsou řazené podle frekvence 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 cysty a polypy)**

Méně časté

Nádorová bolest<sup>1</sup>

#### **Poruchy krve a lymfatického systému**

Méně časté

Leukopenie

#### **Poruchy imunitního systému**

Není známo

Anafylaktická reakce

#### **Poruchy metabolismu a výživy**

Velmi časté

Hypercholesterolemie

---

|                                                             |                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Méně časté                                                  | Anorexie, zvýšení chuti k jídlu                                                                                                                                            |
| <b>Psychiatrické poruchy</b>                                |                                                                                                                                                                            |
| Časté                                                       | Deprese                                                                                                                                                                    |
| Méně časté                                                  | Úzkost (včetně nervozity), podrážděnost                                                                                                                                    |
| <b>Poruchy nervového systému</b>                            |                                                                                                                                                                            |
| Časté                                                       | Bolest hlavy, závratě                                                                                                                                                      |
| Méně časté                                                  | Ospalost, nespavost, poruchy paměti, dysestezie (včetně parestezie, hypestezie), poruchy vnímání chuti, cerebrovaskulární příhody, syndrom karpálního tunelu               |
| <b>Poruchy oka</b>                                          |                                                                                                                                                                            |
| Méně časté                                                  | Katarakta, podráždění očí, rozmazané vidění                                                                                                                                |
| <b>Srdeční poruchy</b>                                      |                                                                                                                                                                            |
| Časté                                                       | Palpitace <sup>1</sup>                                                                                                                                                     |
| Méně časté                                                  | Tachykardie, ischemické srdeční příhody (včetně nově vzniklé nebo zhoršující se anginy pectoris, angina pectoris vyžadující operaci, infarkt myokardu a ischemie myokardu) |
| <b>Cévní poruchy</b>                                        |                                                                                                                                                                            |
| Velmi časté                                                 | Návaly horka                                                                                                                                                               |
| Časté                                                       | Hypertenze                                                                                                                                                                 |
| Méně časté                                                  | Tromboflebitida (včetně povrchové a hluboké žilní tromboflebitidy)                                                                                                         |
| Vzácné                                                      | Plicní embolie, arteriální trombóza, cerebrovaskulární příhoda                                                                                                             |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>           |                                                                                                                                                                            |
| Méně časté                                                  | Dyspnoe, kašel                                                                                                                                                             |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                           |                                                                                                                                                                            |
| Časté                                                       | Nauzea, zvracení, dyspepsie <sup>1</sup> , zácpa, průjem, bolest břicha                                                                                                    |
| Méně časté                                                  | Stomatitida <sup>1</sup> , sucho v ústech                                                                                                                                  |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>                       |                                                                                                                                                                            |
| Méně časté                                                  | Zvýšení jaterních enzymů, hyperbilirubinemie, žloutenka                                                                                                                    |
| Není známo                                                  | Hepatitida                                                                                                                                                                 |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>                        |                                                                                                                                                                            |
| Velmi časté                                                 | Nadměrné pocení                                                                                                                                                            |
| Časté                                                       | Alopecie, vyrážka, vč. erytematózní, makulopapulózní, psoriáziformní a vezikulózní vyrážky                                                                                 |
| Méně časté                                                  | Pruritus, kopřivka                                                                                                                                                         |
| Není známo                                                  | Angioedém, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme                                                                                                              |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b> |                                                                                                                                                                            |
| Velmi časté                                                 | Artralgie                                                                                                                                                                  |
| Časté                                                       | Myalgie, bolest kostí <sup>1</sup> , osteoporóza, zlomeniny kostí, artritida                                                                                               |

|                                                  |                                                      |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Méně časté                                       | Tendinitida                                          |
| Vzácně                                           | Ruptura šlachy                                       |
| Není známo                                       | Lupavý prst                                          |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>            |                                                      |
| Méně časté                                       | Zvýšená frekvence močení                             |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsů</b>      |                                                      |
| Časté                                            | Vaginální krvácení                                   |
| Méně časté                                       | Vaginální výtok, suchost vulvy a vagíny, bolest prsů |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b> |                                                      |
| Velmi časté                                      | Únava (zahrnující astenii, malátnost)                |
| Časté                                            | Periferní otok, bolest na hrudi                      |
| Méně časté                                       | Generalizovaný otok, suchost sliznic, žízeň, pyrexie |
| <b>Vyšetření</b>                                 |                                                      |
| Časté                                            | Zvýšení tělesné hmotnosti                            |
| Méně časté                                       | Snížení tělesné hmotnosti                            |

<sup>1</sup> Nežádoucí účinky hlášené pouze při léčbě metastáz

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

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

|                                                                                                                                                                                                                                           | Letrozol, míra výskytu        |                                             | Tamoxifen, míra výskytu       |                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                           | n=2448                        |                                             | n=2447                        |                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                           | Během léčby<br>(medián 5 let) | Kdykoli po<br>randomizaci<br>(medián 8 let) | Během léčby<br>(medián 5 let) | Kdykoli po<br>randomizaci<br>(medián 8 let) |
| Zlomenina kostí                                                                                                                                                                                                                           | 10,2 %                        | 14,7 %                                      | 7,2 %                         | 11,4 %                                      |
| Osteoporóza                                                                                                                                                                                                                               | 5,1 %                         | 5,1 %                                       | 2,7 %                         | 2,7 %                                       |
| Tromboembolické<br>příhody                                                                                                                                                                                                                | 2,1 %                         | 3,2 %                                       | 3,6 %                         | 4,6 %                                       |
| Infarkt myokardu                                                                                                                                                                                                                          | 1,0 %                         | 1,7 %                                       | 0,5 %                         | 1,1 %                                       |
| Endometriální<br>hyperplazie /<br>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.<br>Rozdíly byly založené na poměrech rizika a 95% intervalu spolehlivosti. |                               |                                             |                               |                                             |

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

|                 | Letrozol monoterapie | Letrozol>tamoxifen | Tamoxifen>letrozol |
|-----------------|----------------------|--------------------|--------------------|
|                 | n=1535               | n=1527             | n=1541             |
|                 | 5 let                | 2 roky-> 3 roky    | 2 roky-> 3 roky    |
| Zlomeniny kostí | 10,0 %               | 7,7 %*             | 9,7 %              |

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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Srdeční nežádoucí účinky*

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

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

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

##### *Kostní nežádoucí účinky*

Bezpečnostní údaje 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 osteoporóze (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 nežádoucích účinků**

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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

Byly hlášeny ojedinělé případy předávkování letrozolem. Při předávkování není známa specifická terapie, léčba má být pouze symptomatická a podpůrná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Hormonální léčiva používaná v onkologii. Antagonisté hormonů a

příbuzná léčiva, inhibitory aromatázy, ATC kód: L02BG04.

#### Farmakodynamické účinky

V případech, kde je růst nádorové tkáně závislý na přítomnosti estrogenů a kde je použita endokrinní terapie, je vyloučení stimulačního účinku estrogenů nezbytným předpokladem pro nádorovou odpověď. U žen v postmenopauze vznikají estrogeny především působením enzymu aromatázy na nadledvinové 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 enzymu cytochromu P450 aromatázy, což vede k redukci biosyntézy estrogenů ve všech tkáních, ve kterých je přítomen.

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

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

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

U zdravých žen v postmenopauze nebyly po jednorázovém podání letrozolu v dávkách 0,1 mg, 0,5 mg a 2,5 mg zaznamenány žádné změny v plazmatických koncentracích androgenů (androstendionu a testosteronu) nebo v plazmatických koncentracích androstendionu u pacientek v postmenopauze léčených denními dávkami 0,1 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, dvojité zaslepená studie, ve které bylo randomizováno více než 8 000 žen v postmenopauze s časným karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory do jedné z následujících skupin léčby: A. tamoxifen po dobu 5 let; B. letrozol po dobu 5 let; C. tamoxifen po dobu 2 let následovaný letrozolem po dobu 3 let; D. letrozol po dobu 2 let následovaný tamoxifenem po dobu 3 let.

Primárním cílovým parametrem bylo stanovení přežití bez příznaků (DFS, disease-free survival); sekundárními cílovými parametry 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), 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 smíšených 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.

Pětiletý výskyt DFS 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 při mediánu doby sledování 60 měsíců (ITT populace)**

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

#### Počet úmrtí

HR = poměr rizika; CI = interval spolehlivosti

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

<sup>2</sup> DFS události: lokoregionální rekurence, vzdálené metastázy, invazivní kontralaterální karcinom prsu, další (s výjimkou karcinomu prsu) primární malignita, úmrtí z jakékoliv 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 uvedena v tabulce 5.

**Tabulka 5: Analýza větve s monoterapií: Přežití bez příznaků onemocnění a celkové přežití při mediánu doby sledování 73 měsíců (ITT populace)**

|                                              | Letrozol<br>n=2463 | Tamoxifen<br>N=2459 | Poměr rizika <sup>1</sup><br>(95% CI) | P-hodnota |
|----------------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------------------------|-----------|
| Přežití bez příznaků onemocnění <sup>2</sup> | 626                | 698                 | 0,87 (0,78; 0,97)                     | 0,01      |
| Období do výskytu vzdálených metastáz        | 301                | 342                 | 0,86 (0,74; 1,01)                     | 0,06      |
| Celkové přežití (sekundární)-úmrtí           | 393                | 436                 | 0,89 (0,77; 1,02)                     | 0,08      |
| Cenzorovaná analýza DFS <sup>3</sup>         | 626                | 649                 | 0,83 (0,77; 0,92)                     |           |
| Cenzorovaná analýza OS <sup>3</sup>          | 393                | 419                 | 0,81 (0,70; 0,93)                     |           |

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

<sup>2</sup> DFS události: lokoregionální rekurence, vzdálené metastázy, invazivní kontralaterální karcinom prsu, další primární malignita (jiná než karcinom prsu), úmrtí z jakékoliv příčiny bez předchozího výskytu karcinomu

<sup>3</sup> pozorování v rameni s tamoxifenem cenzurované selektivně v době převodu na letrozol

### *Analýzy sekvenční léčby (STA)*

Analýzy sekvenční léčby (STA, sequential treatments analysis) 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)**

|                    | <b>n</b> | <b>Počet událostí<sup>1</sup></b> | <b>Poměr rizika<sup>2</sup></b> | <b>(97,5% konfidenční interval)</b> | <b>Cox model P-hodnota</b> |
|--------------------|----------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| Letrozol-Tamoxifen | 1460     | 254                               | 1,03                            | (0,84; 1,26)                        | 0,72                       |
| Letrozol           | 1464     | 249                               |                                 |                                     |                            |

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

<sup>2</sup> Upravené použitím chemoterapie

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

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

|                                                                                                                    | <b>Letrozol→<br/>Tamoxifen</b> | <b>Letrozol</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Počet pacientek                                                                                                    | 1540                           | 1546            |
| Počet pacientek s výskytem DFS (definice dle protokolu)                                                            | 330                            | 319             |
| Poměr rizik <sup>1</sup> (99% CI)                                                                                  | 1,04 (0,75; 1,12)              |                 |
|                                                                                                                    | <b>Letrozol→<br/>Tamoxifen</b> | <b>Letrozol</b> |
| Počet pacientek                                                                                                    | 1540                           | 1548            |
| Počet pacientek s výskytem DFS (definice dle protokolu)                                                            | 330                            | 353             |
| Poměr rizik <sup>1</sup> (99% CI)                                                                                  | 0,92 (0,75; 1,12)              |                 |
| <sup>1</sup> Upravené použitím chemoterapie (ano/ne)                                                               |                                |                 |
| <sup>2</sup> 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, bone mineral density) 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 cílových parametrech; 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 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 cílovým parametrem bylo přežití bez projevu onemocnění, definované jako interval mezi randomizací a nejčasnějším výskytem lokoregionálních rekurencí, vzdálených metastáz nebo kontralaterálního karcinomu prsu.

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

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

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

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

|                                                                                      | Medián sledování 28 měsíců |                   |                                        | Medián sledování 62 měsíců |                   |                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------------------|----------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------|
|                                                                                      | Letrozol<br>n=2582         | Placebo<br>n=2586 | HR<br>(95% CI) <sup>2</sup><br>P value | Letrozol<br>n=2582         | Placebo<br>n=2586 | HR <sup>1</sup><br>(95% CI) <sup>2</sup><br>P value |
| <b>Přežití bez příznaků onemocnění<sup>3</sup></b>                                   |                            |                   |                                        |                            |                   |                                                     |
| Příhody                                                                              | 92 (3,6 %)                 | 155<br>(6,0 %)    | 0,58<br>(0,45; 0,76)<br>0,00003        | 209<br>(8,1 %)             | 286<br>(11,1 %)   | 0,75<br>(0,63; 0,89)                                |
| 4letý poměr DFS                                                                      | 94,4 %                     | 89,8 %            |                                        | 94,4 %                     | 91,4 %            |                                                     |
| <b>Přežití bez příznaků onemocnění<sup>3</sup>, včetně úmrtí z jakýchkoli příčin</b> |                            |                   |                                        |                            |                   |                                                     |
| Příhody                                                                              | 122<br>(4,7 %)             | 193<br>(7,5 %)    | 0,62<br>(0,49; 0,78)                   | 344<br>(13,3 %)            | 402<br>(15,5 %)   | 0,89<br>(0,77; 1,03)                                |
| 5letý poměr DFS                                                                      | 90,5 %                     | 80,8 %            |                                        | 88,8 %                     | 86,7 %            |                                                     |
| <b>Vzdálené metastázy</b>                                                            |                            |                   |                                        |                            |                   |                                                     |
| Příhody                                                                              | 57 (2,2 %)                 | 93 (3,6 %)        | 0,61<br>(0,44; 0,84)                   | 142<br>(5,5 %)             | 169<br>(6,5 %)    | 0,88<br>(0,70; 1,10)                                |
| <b>Celkové přežití</b>                                                               |                            |                   |                                        |                            |                   |                                                     |
| Úmrtí                                                                                | 51 (2,0 %)                 | 62 (2,4 %)        | 0,82                                   | 236                        | 232               | 1,13                                                |

|                    |     |     |              |                  |                  |              |
|--------------------|-----|-----|--------------|------------------|------------------|--------------|
| Úmrtí <sup>4</sup> | --- | --- | (0,56; 1,19) | (9,1 %)          | (9,0 %)          | (0,95; 1,36) |
|                    |     |     | ---          | 236 <sup>5</sup> | 170 <sup>6</sup> | 0,78         |
|                    |     |     |              | (9,1 %)          | (6,6 %)          | (0,64; 0,96) |

HR = poměr rizika; CI = interval spolehlivosti

<sup>1</sup> Po odslepení studie v roce 2003 bylo 1551 patientek randomizovaných v rameni s placebem (60 % těch, které byly vhodné pro převedení, tj. nemocné bez příznaků onemocnění) převedeno na letrozol v mediánu 31 měsíců po randomizaci. Zde uvedené analýzy opomíjí převod podle principů ITT.

<sup>2</sup> Stratifikováno podle stavu receptorů, stavu uzlin a předchozí adjuvantní chemoterapie.

<sup>3</sup> DFS příhody byly protokolem definovány jako vznik lokoregionální rekurence, vzdálené metastázy nebo kontraletarální karcinom prsu.

<sup>4</sup> Výzkumná analýza, cenzorující v rameni s placebem doby sledování v datu převodu (pokud byl proveden).

<sup>5</sup> Medián sledování 62 měsíců

<sup>6</sup> 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 patientek v obou ramenech léčby, byla bolest svalů se statisticky významným rozdílem ve prospěch placeba.

#### Neoadjuvantní léčba

Dvojitě zaslepená studie (P024) byla provedená u 337 patientek 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 patientek 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 % patientek ve skupině s letrozolem oproti 35 % patientek ve skupině s tamoxifenem ( $P = 0,02$ ) podstoupilo prs zachovávající léčbu). Podle klinického vyhodnocení mělo během 4měsíční předoperační léčby progresi onemocnění 12 % patientek léčených letrozolem a 17 % patientek 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 cílový parametr) 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<br>n=453         | Tamoxifen<br>n=454 |
|-----------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|--------------------|
| <b>Doba do progresse onemocnění</b>     | Medián                              | 9,4 měsíce                | 6,0 měsíců         |
|                                         | (95% CI pro medián)                 | (8,9; 11,6 měsíce)        | (5,4; 6,3 měsíců)  |
|                                         | Poměr rizika (HR)                   | 0,72                      |                    |
|                                         | (95% CI pro HR)                     | (0,62; 0,83)<br>P <0,0001 |                    |
| <b>Výskyt objektivní odpovědi (ORR)</b> | CR+PR                               | 145 (32 %)                | 95 (21 %)          |
|                                         | (95% CI pro stupeň poměr            | (28,36 %)                 | (17,25 %)          |
|                                         | pravděpodobnosti                    | 1,78                      |                    |
|                                         | (95% CI pro poměr pravděpodobnosti) | (1,32; 2,40)              |                    |
|                                         |                                     | 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 fakticky 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 megestrol-acetátem 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 celkového výskytu 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 výskyt odpovědi na léčbu nebyl statisticky významně odlišný 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  $c_{\max}$   $129 \pm 20,3$  nmol/l nalačno proti  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l po jídle), ale rozsah absorpce (AUC) je nezměněn. Tento minimální vliv na rychlost absorpce není považován za klinicky významný, a proto může být letrozol užíván bez ohledu na dobu jídla.

### Distribuce

Letrozol je přibližně z 60 % vázán na bílkoviny plazmy, především na albumin (55 %). Koncentrace letrozolu v erytrocytech je asi 80 % hodnoty koncentrace letrozolu v plazmě.

Po aplikaci 2,5 mg letrozolu značeného  $^{14}\text{C}$  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 minimální úlohu. Během dvou týdnů po aplikaci 2,5 mg letrozolu značeného  $^{14}\text{C}$  zdravým ženám v postmenopauze bylo  $88 \pm 7,6$  % radioaktivity vyloučeno močí a přibližně  $3,8 \pm 0,9$  % stolicí. Za 216 hodin bylo v moči detekováno  $84,7 \pm 7,8$  % podané dávky. Minimálně 75 % vyloučené radioaktivity bylo ve formě glukuronidovaného karbinolu, 9 % ve formě dvou nedefinovaných metabolitů a 6 % letrozolu bylo vyloučeno v nezměněné formě.

### Eliminace

Terminální eliminační poločas z plazmy je asi 48 hodin. Po denní aplikaci dávky 2,5 mg bylo dosaženo rovnovážného stavu během 2 až 6 týdnů. Plazmatické koncentrace v rovnovážném stavu jsou přibližně 7krát vyšší než po jednorázovém podání dávky 2,5 mg, ale jsou 1,5 až 2krát vyšší než hodnoty v rovnovážném stavu, vypočtené z koncentrací naměřených po jednom podání, což svědčí o mírné nelinearitě ve farmakokinetice letrozolu při denním podávání dávky 2,5 mg. Vzhledem k tomu, že je po celou dobu udržován rovnovážný stav, je možné uzavřít, že nedochází ke kontinuální kumulaci letrozolu.

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika letrozolu byla úměrná podané jednorázové perorální dávce až do 10 mg (rozmezí dávek: 0,01 až 30 mg) a podané denní dávce až do 1,0 mg (rozmezí dávek: 0,1 až 5 mg). Po podání jednorázové perorální dávky 30 mg došlo k mírnému zvýšení hodnot AUC disproportčně k dávce. Disproporce k dávce je pravděpodobně důsledkem nasycení metabolických saturačních procesů. Rovnovážných stavů bylo dosaženo po 1 až 2 měsících ve všech testovaných režimech dávkování (0,1-5,0 mg denně).

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

Farmakokinetika letrozolu není závislá na věku.

#### *Porucha funkce ledvin*

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

farmakokinetiku letrozolu 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 poruchu funkce ledvin.

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

#### *Porucha funkce jater*

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

Opakované studie chronické toxicity (až 12 měsíců) byly provedeny na potkanech a psech a hlavní pozorované příznaky byly způsobeny především farmakologickými účinky přípravku. U obou druhů nebyly pozorovány nežádoucí účinky do dávky 0,3 mg/kg.

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

V *in vivo* ani v *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 kancerogenity u myši v délce 104 týdnů nebyl u samců zjištěn výskyt s léčbou souvisejících nádorů. U samic myši bylo obecně u všech testovaných dávek letrozolu v závislosti na dávce pozorováno zvýšení výskytu benigních granulózotekálních nádorů vaječníku. Předpokládá se, že výskyt těchto nádorů souvisí s farmakologickou inhibicí syntézy estrogenu a zvýšenou produkcí luteinizačního hormonu (LH) v důsledku nízké hladiny cirkulujících 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 člověka, a jsou odvozena ze studií na zvířatech.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), mikrokrytalická celulóza, mastek, magnesium-stearát, hypromelosa, hyprolosa, bavlníkový olej, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr (/PVC/AL), krabička.

Velikost balení: 30 tablet, 3 blistry po 10 tabletách

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

HEATON k.s.

Na Pankráci 332/14

Praha 4

Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO /REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

44/134/08-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. 4. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 1. 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

16. 3. 2020