

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

Poznámka: tato verze SPC, označení na obalu a příbalová informace je platná po získání Evropského rozhodnutí.

Po Evropském rozhodnutí autority jednotlivých členských států dle požadavku v souladu s referenčním státem, aktualizují informaci o produktu. Proto tato verze SPC, označení na obalu a příbalová informace nemusí představovat současný text.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

{Smyslený název} a související názvy (viz Příloha I) síla léková forma
[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

[Doplní se na národní úrovni]

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

[Doplní se na národní úrovni]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Adjuvantní léčba žen v postmenopauze s časným stádiem karcinomu prsu s pozitivními hormonálními receptory.
- Prodloužená adjuvantní léčba 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 {Smyslený název} je 2,5 mg jednou denně. U starších pacientek není nutná úprava dávkování.

U pacientek s pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu má léčba {Smyslený název} pokračovat až do zjištění progresu onemocnění.

Při adjuvantní a prodloužené adjuvantní léčbě má léčba {Smyslený název} pokračovat 5 let, nebo dokud nedojde k relapsu onemocnění, podle toho, co nastane dříve.
Při adjuvantní léčbě může být také zvažováno sekvenční schéma léčby (letrozol 2 roky následovaný tamoxifenem 3 roky) (viz body 4.4 a 5.1).

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

Pediatrická populace

{Smyslený název} není doporučena pro užívání u dětí a dospívajících. Bezpečnost a účinnost

{Smyslený název} 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 ledvinných funkcí

Není vyžadována žádná úprava dávky {Smyslený název} pro pacientky s poškozením ledvin s clearance kreatininu ≥ 10 ml/min. Pro případy selhání ledvin s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min nejsou dostupná dostatečná data (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha jaterních funkcí

U pacientek s mírným až středně těžkým poškozením jater (Child-Pugh A nebo B) není vyžadována úprava dávky {Smyslený název}. U pacientek s těžkým poškozením jater nejsou dostupná dostatečná data. Pacientky s těžkým poškozením jater (Child-Pugh C) vyžadují pečlivé sledování (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

{Smyslený název} má být podávána perorálně a může být podávána s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Premenopauzální endokrinní stav
- Těhotenství (viz bod 4.6)
- Kojení (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Menopauzální stav

U pacientek s nejasným menopauzálním stavem se před zahájením léčby {Smyslený název} musí stanovit hladiny luteinizačního hormonu (LH), folikulostimulačního hormonu (FSH) a/nebo hladiny estradiolu. {Smyslený název} smí užívat pouze ženy v postmenopauzálním endokrinním stavu.

Porucha ledvinných funkcí

{Smyslený název} nebyl studován u dostatečného počtu pacientek s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min. Potenciální poměr rizika a prospěchu u těchto pacientek má být pečlivě zváženo před podáním {Smyslený název}.

Porucha jaterních funkcí

U pacientek s těžkým poškozením jaterních funkcí (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

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

Další upozornění

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

Protože tablety obsahují laktózu, {Smyslený název} není doporučena pro pacientky s vzácnými dědičnými problémy jako je intolerance galaktózy, nebo závažný vrozený nedostatek laktázy nebo malabsorpce glukózy a galaktózy.

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 {Smyslený název} 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 *in vitro* inhibuje izoenzym 2A6 cytochromu P450 a mírně inhibuje izoenzym 2C19, ale klinický význam není známý. Proto je nutné věnovat zvláštní opatrnost současnému podávání letrozolu s léčivými přípravky, jejichž eliminace je závislá především na těchto isoenzymech a jejichž terapeutický index je úzký (např. fenytoin, klopidoogrel).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v perimenopauze nebo ve fertilním věku

{Smyslený název} má být užívána pouze ženami s jasně stanoveným postmenopauzálním stavem (viz bod 4.4). Protože byly hlášeny případy žen, u nichž došlo během léčby {Smyslený název} k obnovení funkcí vaječníků navzdory jasněmu 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), {Smyslený název} může způsobit při podávání během těhotenství vrozené vývojové vady. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

{Smyslený název} 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.

{Smyslený název} je kontraindikována během kojení (viz bod 4.3).

Fertilita

Farmakologickým účinkem letrozolu je snížení tvorby estrogenu inhibicí aromatáz.

U premenopauzálních žen vede inhibice syntézy estrogenu zpětnou vazbou ke zvýšení hladin gonadotropinů (LH, FSH). Zvýšené hladiny FSH stimulují růst folikulů a mohou indukovat ovulaci.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

{Smyslený název} má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Protože při použití {Smyslený název} byla zjištěna únava, závratě a méně často byla hlášena ospalost, je při řízení nebo obsluze strojů doporučeno dbát opatrnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Četnosti nežádoucích účinků u {Smyslený název} jsou podloženy daty získanými především z klinických studií.

Přibližně až jedna třetina pacientek léčených {Smyslený název} pro metastatické onemocnění a přibližně 80 % pacientek s adjuvantní léčbou a prodlouženou adjuvantní léčbou zaznamenala nežádoucí účinky. Většina nežádoucích účinků se objevila během prvních týdnů léčby.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly návaly horka, hypercholesterolemie, artralgie, únava, zvýšené pocení a nauzea.

Důležité další nežádoucí účinky, které se mohou objevit při užívání {Smyslený název} jsou: kostní příhody, jako je osteoporóza a/nebo zlomeniny kostí, a kardiovaskulární příhody (včetně cerebrovaskulárních a tromboembolických příhod). Kategorie četností pro tyto nežádoucí reakce jsou uvedené v tabulce 1.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Četnosti nežádoucích účinků u {Smyslený název} jsou podloženy především daty získanými z klinických studií.

Následující nežádoucí účinky léků, uvedené v tabulce 1 byly hlášené z klinických studií a z postmarketingových zkušeností s {Smyslený název}:

Tabulka 1

Nežádoucí účinky jsou řazené podle četnosti výskytu, nejčastější jako první, při použití následující klasifikace: velmi časté $\geq 10\%$, časté $\geq 1\%$ až $<10\%$, méně časté $\geq 0,1\%$ až $<1\%$, vzácné $\geq 0,01\%$ až $<0,1\%$, velmi vzácné $<0,01\%$, není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace

Méně časté: Infekce močových cest

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Méně časté: Nádorová bolest¹

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Leukopenie

Poruchy imunitního systému

Není známo: Anafylaktická reakce

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: Hypercholesterolemie

Časté: Anorexie, zvýšení chuti k jídlu

Psychiatrické poruchy

Časté: Deprese

Méně časté: Úzkost (včetně nervozity), podrážděnost

Poruchy nervového systému

Časté: Bolesti hlavy, závratě

Méně časté: Ospalost, nespavost, poruchy paměti, dysestézie (včetně parestézie, hypestézie), poruch vnímání chuti, cerebrovaskulární příhody

Poruchy oka

Méně časté: Katarakta, podráždění očí, neostře vidění

Srdeční poruchy

Méně časté: Palpitace¹, tachykardie, ischemické srdeční příhody (včetně nově vzniklé nebo zhoršující se anginy, angina vyžadující operaci, infarkt myokardu a ischemie myokardu)

Cévní poruchy

Velmi časté: Návaly horka

Časté: Hypertenze

Méně časté: Tromboflebitida (včetně povrchové a hluboké žilní tromboflebitidy)

Vzácné: Plicní embolie, arteriální trombóza, cévní mozková příhoda

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dyspnoe, kašel

Gastrointestinální poruchyČasté: Nauzea, dyspepsie¹, zácpa, bolesti břicha, průjem, zvraceníMéně časté: Sucho v ústech, stomatitida¹**Poruchy jater a žlučových cest**

Méně časté: Zvýšení jaterních enzymů

Není známo: Hepatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: Nadměrné pocení

Časté: Alopecie, vyrážka, vč. erytematózní, makulopapulární, psoriáziformní a vezikulární vyrážky
suchost kůže

Méně časté: Svědění, kopřivka

Není známo: Angioedém, toxická epidermální nekrolýza, erytema multiforme

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi časté: Artralgie

Časté: Myalgie, bolest kostí¹, osteoporóza, zlomeniny kostí

Méně časté: Artritida

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Zvýšená frekvence močení

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: Vaginální krvácení

Méně časté: Vaginální výtok, suchost vaginy, bolest prsů

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Únava (zahrnující astenii, malátnost)

Časté: Periferní otok

Méně časté: Celkový otok, suchost sliznic, žízeň, pyrexie

Vyšetření

Časté: Zvýšení tělesné hmotnosti

Méně časté: Úbytek tělesné hmotnosti

¹ Nežádoucí účinky hlášené pouze při léčbě metastáz

Některé nežádoucí účinky byly při adjuvantní léčbě hlášeny s významně rozdílnými četnostmi. Následující tabulky poskytují informaci o významných rozdílech při léčbě {Smyšlený název} oproti monoterapii tamoxifenem a při sekvenční léčbě {Smyšlený název}-tamoxifen:

Tabulka 2 Adjuvantní monoterapie {Smyšlený název} oproti monoterapii tamoxifenem – nežádoucí účinky s významnými rozdíly

	{Smyšlený název}, míra výskytu	Tamoxifen, míra výskytu
Zlomenina kostí	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporóza	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Tromboembolické příhody	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Infarkt myokardu	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Endometriální hyperplazie / karcinom endometria	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)
Poznámka: Medián doby trvání léčby 60 měsíců. Období pro hlášení zahrnuje období léčby plus 30 dní po ukončení léčby. Procenta v závorkách znamenají četnosti událostí po randomizaci, včetně léčby po ukončení studie. Střední doba sledování byla 73 měsíců.		

Tabulka 3 Sekvenční léčba oproti monoterapii {Smyšlený název} – nežádoucí účinky s významnými rozdíly

	{Smyšlený název} monoterapie	{Smyšlený název} - tamoxifen	Tamoxifen- {Smyšlený název}
Zlomeniny kostí	9,9 %	7,6 %*	9,6 %
Proliferativní poruchy endometria	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Hypercholesterolemie	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Návaly horka	37,7 %	41,7 %**	43,9 %**
Vaginální krvácení	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
* Významně méně než při monoterapii {Smyšlený název}			
** Významně více než při monoterapii {Smyšlený název}			
Poznámka: Období pro hlášení je během léčby nebo během 30 dní do ukončení léčby			

Popis vybraných nežádoucích účinků

Srdeční nežádoucí příhody

Při adjuvantní léčbě byly navíc k datům uvedeným v tabulce 2 (při mediánu trvání léčby 60 měsíců plus 30 dní) pro {Smyšlený název} a tamoxifen hlášeny následující nežádoucí účinky: angina vyžadující operaci (1,0% oproti 1,0%); srdeční selhání (1,1% oproti 0,6%); hypertenze (5,6% oproti 5,7%); cévní mozková příhoda/přechodná ischemická ataka (2,1% oproti 1,9%).

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

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

Kostní nežádoucí příhody

Bezpečnostní data týkající se kostní tkáně při adjuvantní léčbě naleznete v tabulce 2.

V prodloužené adjuvantní léčbě došlo u významně vyššího počtu pacientek léčených {Smyšlený název} ke vzniku zlomenin kostí nebo osteoporózy (zlomeniny kostí, 10,4 % a osteoporóza, 12,2 %) v porovnání s ramenem s placebem (5,8 % respektive 6,4 %). Medián trvání léčby {Smyšlený název} byl 5 let oproti 3 rokům pro placebo.

4.9 Předávkování

Byly hlášeny ojedinělé případy předávkování {Smyšlený název}.

Při předávkování není známá specifická léčba, léčba má být symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormonální léčiva používaná v onkologii. Antagonisté hormonů a příbuzné látky: inhibitory aromatázy, ATC kód: L02BG04.

Farmakodynamické účinky

V případech, kde je růst nádorové tkáně závislý na přítomnosti estrogenů a kde je použita endokrinní terapie je vyloučení stimulačního účinku estrogenů nezbytným předpokladem pro nádorovou odpověď. U žen v postmenopauze vznikají estrogény především působením enzymu aromatázy na nadledvinkové androgeny, primárně na androstendion a testosteron, které jsou tímto enzymem

konvertovány na estron a estradiol. Potlačení biosyntézy estrogenů v periferních tkáních a nádorové tkáni samotné je proto možné dosáhnout specifickou inhibicí enzymu aromatázy.

Letrozol je nesteroidní inhibitor aromatázy. Inhibuje enzym aromatázu kompetitivní vazbou na hem podjednotku cytochromu P450 aromatázy, což vede k redukci biosyntézy estrogenu ve všech tkáních, ve kterých je přítomen.

U zdravých žen v postmenopauze po jednorázovém podání dávek letrozolu 0,1 mg; 0,5 mg a 2,5 mg poklesla hladina estronu a estradiolu v séru oproti výchozí hodnotě o 75,78 %, respektive 78 %. Maximálního snížení bylo dosaženo za 48-78 hodin.

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

Letrozol je vysoce specifický inhibitor aktivity aromatázy. Poškození nadledvinkové steroidogeneze nebylo pozorováno. U pacientek v postmenopauze léčených denní dávkou letrozolu 0,1 mg až 5,0 mg nebyly nalezeny klinicky relevantní změny v plazmatických koncentracích kortizolu, aldosteronu, 11-deoxykortizolu, 17-dehydroxyprogesteronu a ACTH nebo v plazmatické aktivitě reninu. ACTH stimulačním testem provedeným po 6 a 12 týdnech léčby letrozolem denními dávkami 0,1 mg; 0,25 mg; 0,5 mg; 1,0 mg; 2,5 mg a 5,0 mg, nebylo zjištěno jakékoliv snížení produkce aldosteronu a kortizolu, a proto doplňková terapie glukokortikoidy a mineralokortikoidy není nutná.

Nebyly zaznamenány žádné změny plazmatických koncentrací androgenů (androstendionu a testosteronu) u zdravých žen v postmenopauze po jednorázovém podání letrozolu v dávkách 0,1 mg; 0,5 mg a 2,5 mg nebo v plazmatických koncentracích androstendionu u postmenopauzálních pacientek léčených denními dávkami 0,1 mg až 5,0 mg letrozolu, což znamená, že blokáda syntézy estrogenů nevede ke kumulaci androgenních prekurzorů. U pacientek léčených letrozolem nebyly ovlivněny ani plazmatické hladiny LH a FSH, ani funkce štítné žlázy, která byla hodnocena testem vychytávání TSH, T4 a T3.

Adjuvantní léčba

Studie BIG 1-98

BIG 1-98 byla multicentrická, dvojitě zaslepená studie, ve které bylo náhodně zařazeno více než 8 000 žen v postmenopauze s časným karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory do jedné z následujících skupin léčby: A. tamoxifen po dobu 5 let; B. {Smyslený název} po dobu 5 let; C. tamoxifen po dobu 2 let následovaný {Smyslený název} po dobu 3 let; D. {Smyslený název} po dobu 2 let následovaný tamoxifenem po dobu 3 let.

Primárním cílem bylo stanovení přežití bez příznaků (DFS); sekundárními cíli bylo zjištění období do výskytu vzdálených metastáz (TDM), přežití bez vzdálených metastáz (DDFS), celkové přežití (OS), přežití bez systémových příznaků (SDFS), invazivního kontralaterálního karcinomu prsu a období do recidivy karcinomu prsu.

Výsledky účinnosti při mediánu sledování 26 a 60 měsíců

Údaje v tabulce 4 shrnují výsledky primární analýzy (Primary Core Analysis [PCA]) zahrnující data z ramen monoterapie (skupiny A a B) a ze dvou převáděcích ramen (C a D) při mediánu trvání léčby 24 měsíců a při mediánu doby sledování 26 měsíců a při mediánu trvání léčby 32 měsíců a mediánu sledování 60 měsíců.

5leté míry DFS byly 84 % pro {Smyslený název} 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		
	{Smysle- ný název} N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% CI) P	{Smyslený název} N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% CI) P
Přežití bez příznaků onemocnění (primární) - příhody (definované protokolem ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Celkové přežití (sekundární)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)
Počet úmrtí						
HR = poměr rizika; CI = interval spolehlivosti						
¹ Log rank test, stratifikováno dle randomizace a použití chemoterapie (ano/ne)						
² DFS události: loko-regionální rekurence, vzdálené metastázy, invazivní kontralaterální karcinom prsu, další (s výjimkou karcinomu prsu) primární malignita, úmrtí z jakékoli příčiny bez předchozího výskytu karcinomu.						

Výsledky při mediánu doby sledování 73 měsíců (pouze ramena s monoterapií)

Analýza ramen s monoterapií (MAA) dlouhodobá aktualizace účinnosti {Smyslený název} v monoterapii v porovnání s monoterapií tamoxifenem (medián trvání adjuvantní léčby: 5 let) je uvedený v Tabulce 5.

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

	{Smyslený název}	Tamoxifen N=2459	Poměr rizika ¹ (95% CI)	P-hodnota
Přežití bez příznaků onemocnění ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Období do výskytu vzdálených metastáz	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Celkové přežití (sekundární) - úmrtí	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
Cenzurovaná analýza DFS ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
Cenzurovaná analýza OS ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

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

² DFS události: loko-regionální rekurence, vzdálené metastázy, invazivní kontralaterální karcinom prsu, další primární malignita (jiná než karcinomu prsu), úmrtí z jakékoli příčiny bez předchozího výskytu karcinomu.

³ Pozorování v rameni s tamoxifenem cenzurované selektivně v době převodu na letrozol

Analýzy sekvenční léčby (STA)

Analýzy sekvenční léčby (STA) hodnotily druhý primární cíl studie BIG 1-98, zejména zda fázování tamoxifenu a letrozolu může být účinnější než monoterapie. Nebyly zjištěny významné rozdíly v DFS, OS, SDFS, nebo DDFS z převodu s ohledem na monoterapii (tabulka 6).

Tabulka 6 Analýzy sekvenční léčby přežití bez příznaků onemocnění s letrozolem jako počátečním endokrinním agens (STA populace s fázovanou léčbou)

	N	Počet událostí ¹	Poměr rizika ²	(97,5% konfidenční interval)	Cox model P-value
[Letrozol →]Tamoxifen	1460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
Letrozol	1463	178			
1	Definice v protokolu, zahrnuje další primární malignity jiné než karcinom prsu, po převodu / za dva roky				
2	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)

	Letrozol → Tamoxifen	Letrozol
Počet pacientek	1540	1546
Počet pacientek s výskytem DFS (definice dle protokolu)	236	248
Poměr rizik ¹ (99% CI)	0,96 (0,76; 1,21)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen ²
Počet pacientů	1540	1548
Počet pacientek s výskytem DFS (definice dle protokolu)	236	269
Poměr rizik ¹ (99% CI)	0,87 (0,69; 1,09)	
¹	Upravené použitím chemoterapie (ano/ne)	
²	624 (40%) pacientek selektivně převedených na letrozol po odslepení ramene s tamoxifenem v roce 2005	

Studie D2407

Studie D2407 je otevřená, randomizovaná, multicentrická postmarketingová bezpečnostní studie uspořádaná za účelem porovnání účinků adjuvantní léčby letrozolem a tamoxifenem na denzitu kostního minerálu (BMD) a lipidových profilů v séru. Celkem 262 pacientkám byl přiřazen letrozol po dobu 5 let nebo tamoxifen po dobu 2 let následovaný letrozolem po dobu 3 let.

Po 24 měsících byl statisticky významný rozdíl v primárních cílech; BMD lumbálních obratlů (L2-L4) v rameni s letrozolem vykazovala medián snížení o 4,1 % oproti mediánu zvýšení o 0,3 % v rameni s tamoxifenem.

U žádné pacientky s normální vstupní hodnotou BMD se neobjevila během 2 let léčby osteoporóza a pouze u 1 pacientky s osteopenií při vstupu do studie (T score -1,9) se objevila během doby léčby osteoporóza (hodnoceno centrálně).

Výsledky celkové hodnoty BMD celkového proximálního femuru byly obdobné výsledkům BMD lumbální páteře, ale méně výrazné.

Mezi léčebnými rameny nebyl významný rozdíl ve výskytu zlomenin – 15 % v rameni s letrozolem, 17 % v rameni s tamoxifenem.

V rameni s tamoxifenem klesl po 6 měsících medián hladin celkového cholesterolu o 16 % oproti vstupnímu stavu, a toto snížení bylo udrženo při následných návštěvách až do 24 měsíců. V rameni s letrozolem byly hladiny celkového cholesterolu v průběhu sledování relativně stálé a vykazovaly statisticky významný rozdíl ve prospěch tamoxifenu ve všech časových bodech.

Prodloužená adjuvantní léčba (MA-17)

V multicentrické, dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii (MA-17) více než 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 {Smyšlený název} nebo s placebem na dobu 5 let.

Primárním cílem bylo přežití bez projevu onemocnění, definované jako interval mezi randomizací a nejčasnějším výskytem loko-regionálních rekurencí, vzdálených metastáz nebo kontralaterálního karcinomu prsu.

První plánovaná interim analýza při mediánu sledování okolo 28 měsíců (25% pacientů bylo sledováno nejméně 38 měsíců) prokázala, že {Smyšlený název} významně snížila 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: ({Smyšlený název} 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 {Smyšlený název} na dobu až do 5 let léčby. Více než 60 % vhodných pacientek (bez onemocnění při odslepení) zvolilo přechod na {Smyšlený název}. Závěrečná analýza zahrnovala 1551 žen, které přešly z placeba na {Smyšlený název} s mediánem 31 měsíců (rozmezí 12 až 106 měsíců) po dokončení adjuvantní terapie tamoxifenem. Medián trvání léčby pro {Smyšlený název} po převodu byl 40 měsíců.

Závěrečná analýza provedená při mediánu doby sledování 62 měsíců potvrdila signifikantní snížení rizika rekurence karcinomu prsu s {Smyšlený název}.

Tabulka 8 Přezítí bez příznaků onemocnění a celkové přezítí (modifikovaná ITT populace)

	Medián sledování 28 měsíců			Medián sledování 62 měsíců		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² hodnota P	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² P value
Přezítí bez příznaků						
onemocnění³						
Příhody	92 (3,6 %)	155 (6,0 %)	0,58 (0,45; 0,76) 0,00003	209 (8,1 %)	286 (11,1 %)	0,75 (0,63; 0,89)
4letý poměr DFS	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Přezítí bez příznaků onemocnění³, včetně úmrtí z jakýchkoli příčin						
Příhody	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3 %)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77; 1,03)
5letý poměr DFS	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Vzdálené metastázy						
Příhody	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70; 1,10)
Celkové přezítí						
Úmrtí	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95; 1,36)
Úmrtí ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1 %)	170 ⁶ (6,6 %)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = Poměr rizika; CI = interval spolehlivosti

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

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

³ DFS příhody byly protokolem definovány jako vznik loko – regionální rekurence, vzdálené metastázy nebo kontraletarální karcinom prsu.

⁴ Výzkumná analýza, cenzurující v rameni s placebem doby sledování v datu převodu (pokud byl proveden).

⁵ Medián sledování 62 měsíců.

⁶ Medián sledování do převodu (pokud byl proveden) 37 měsíců.

V kostní substudii MA-17, v níž byl souběžně podáván vápník a vitamin D, bylo zjištěno výraznější snížení BMD v porovnání s výchozím stavem při podání {Smyslený název} 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 {Smyslený název} než v rameni s placebem (obvykle v prvním roce léčby) příznaky odvozenými od estrogenové deprivace – návaly horka a suchost vaginy. Příznakem, který postihl většinu pacientek v obou ramenech léčby, byla bolest svalů se statisticky významným rozdílem ve prospěch placeba.

Neoadjuvantní léčba

Dvojitě zaslepená studie (P024) byla provedená u 337 pacientek v postmenopauze s karcinomem prsu náhodně přiřazených k léčbě {Smyslený název} 2,5 mg po dobu 4 měsíců nebo léčbě tamoxifenem po

dobu 4 měsíců. Na začátku studie měly všechny pacientky nádory ve stádiích T2-T4c, N0-2, M0, ER a/nebo PgR pozitivní a žádná z pacientek nebyla způsobilá pro prs zachovávající operaci. Na základě klinického vyhodnocení bylo 55 % objektivních odpovědí v rameni s {Smyslený název} oproti 36 % v rameni s tamoxifenem ($P<0,001$). Tento nálezn byl shodně potvrzen ultrazvukem ({Smyslený název} 35 % oproti tamoxifenu 25 %, $P=0,04$) a mamografií ({Smyslený název} 34 % oproti tamoxifenu 16 %, $P<0,001$). Celkem 45 % pacientek ve skupině s {Smyslený název} oproti 35 % pacientek ve skupině s tamoxifenem ($P=0,02$) podstoupilo prs zachovávající léčbu). Podle klinického vyhodnocení mělo během 4měsíční předoperační léčby progresi onemocnění 12 % pacientek léčených {Smyslený název} a 17 % pacientek léčených tamoxifenem.

První linie léčby

Byla provedena kontrolovaná, dvojité zaslepená studie srovnávající účinek letrozolu 2,5 mg s tamoxifenem 20 mg jako první linie léčby žen v postmenopauze s pokročilým karcinomem prsu. U 907 žen byl zjištěn lepší účinek letrozolu proti tamoxifenu v parametrech doby do progresse onemocnění (primární cíl) a celkové objektivní odpovědi, doby do selhání léčby a klinického prospěchu.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 9:

Tabulka 9 Výsledky při mediánu sledování 32 měsíců

Proměnné	Statistika	{Smyslený název} N=453	Tamoxifen N=454
Doba do progresse onemocnění	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)
	<i>P</i>		<0,0001
Míra objektivní odpovědi (ORR)	CR+PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95% CI pro stupeň)	(28, 36 %)	(17, 25 %)
	poměr		1,78
	pravděpodobnosti		
	(95% CI pro poměr pravděpodobnosti)		(1,32; 2,40)
	<i>P</i>		0,0002

Doba do progresse onemocnění i objektivní odpověď byly významně delší/vyšší pro letrozol nezávisle na tom, zda byla podávána adjuvanční 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 {Smyslený název} a 6,4 měsíce pro tamoxifen u pacientek s onemocněním pouze měkkých tkání a medián 8,3 měsíce pro {Smyslený název} a 4,6 měsíce pro tamoxifen u pacientek s viscerálními metastázami.

Uspořádání studie dovolovalo pacientkám při progresi onemocnění přechod na jinou terapii nebo ukončení účasti ve studii. Přibližně 50 % pacientek přešlo na opačné rameno léčby a přechod byl virtuálně ukončen do 36 měsíců. Medián doby do přechodu byl 17 měsíců ({Smyslený název} na tamoxifen) a 13 měsíců (tamoxifen na {Smyslený název}).

Výsledkem léčby {Smyslený název} 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 {Smyslený název} 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 progresu 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 pozorovány v parametrech celkové míry objektivní odpovědi (24 % proti 16 %, $p = 0,04$) a doby do selhání léčby ($p = 0,04$). Celkové přežití nebylo mezi oběma rameny významně rozdílné ($p = 0,2$).

Ve druhé klinické studii míra odpovědi na léčbu nebyla statisticky významně odlišná mezi letrozolem 2,5 mg a aminoglutethimidem ($p = 0,06$). Letrozol 2,5 mg byl statisticky lepší než aminoglutethimid v parametru doby do progresu ($p = 0,008$), doby do selhání léčby ($p = 0,003$) a celkového přežití ($p = 0,002$).

Karcinom prsu u mužů

Použití {Smyslený název} 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 v organismu

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}C bylo přibližně 82 % radioaktivity nalezené v plazmě ve formě nezměněné výchozí sloučeniny. Systémové ovlivnění organismu metabolity letrozolu je proto velmi malé. Letrozol je rychle a extenzivně distribuován do tkání, jeho distribuční objem při rovnovážném stavu (steady state) je asi $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformace

Hlavním způsobem metabolizace letrozolu je jeho přeměna na farmakologicky neaktivní metabolit karbinol ($\text{Cl}_m = 2,1$ l/hod), ale ve srovnání s hodnotou průtoku krve játry (90 l/hod) je relativně pomalá. Do metabolizace letrozolu na inaktivní metabolit karbinolu jsou zapojeny izoenzymy 3A4 a 2A6 cytochromu P450. Tvorba menších množství nedostatečně definovaných metabolitů, stejně tak jako přímé vylučování do moči a stolice, hraje v celkovém vylučování letrozolu jen menší úlohu. Během dvou týdnů po aplikaci 2,5 mg letrozolu značeného ^{14}C zdravým ženám v postmenopauze bylo $88 \pm 7,6$ % radioaktivity vyloučeno močí a přibližně $3,8 \pm 0,9$ % stolicí. Za 216 hodin bylo v moči detekováno $84,7 \pm 7,8$ % podané dávky. Minimálně 75 % vyloučené radioaktivity bylo ve formě glukuronidovaného karbinolu, 9 % ve formě dvou nedefinovaných metabolitů a 6 % letrozolu bylo vyloučeno v nezměněné formě.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Farmakokinetika letrozolu není závislá na věku.

Poškození ledvinných funkcí

Ve studii zahrnující 19 dobrovolníků s různým stupněm poškození ledvinných funkcí (24 hod. clearance kreatininu 9-116 ml/min) nebyl nalezen žádný vliv na farmakokinetiku letrozolu po jednorázovém podání dávky 2,5 mg.

Poškození jaterních funkcí

V podobné studii provedené u dobrovolníků s různým stupněm poškození jaterních funkcí byla průměrná hodnota AUC u dobrovolníků se středním poškozením jaterních funkcí (Child-Pugh skóre B) o 37 % vyšší než u zdravých pacientů, ale stále ještě v rozmezí sledovaném u dobrovolníků bez poškozené funkce. Ve studii porovnávající farmakokinetiku letrozolu po jednorázovém perorálním podání u 8 mužů s jaterní cirhózou a těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pugh skóre C) s jedinci zdravými (N=8), byla hodnota AUC a biologický poločas zvýšeny o 95 %, respektive 187 %. Proto má být {Smyslený název} u pacientek se závažným poškozením jaterních funkcí podávána opatrně a po zvážení potenciálního rizika proti prospěchu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Opakované studie toxicity byly provedeny u potkanů a psů až do 12 měsíců, hlavní pozorované příznaky byly způsobeny především farmakologickými účinky přípravku. U obou druhů nebyly pozorovány nežádoucí účinky do dávky 0,3 mg/kg.

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

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

Po perorálním podání klinicky relevantních dávek byl letrozol embryotoxický a fetotoxický u březích samic potkanů a králíků. U březích potkaních samic došlo ke zvýšení incidence fetálních malformací včetně vyklenutí lebky a fúze centrálních částí krčních obratlů. U králíků nebyla zvýšená incidence fetálních malformací zjištěna. Není známo, zda šlo o nepřímý následek farmakologických vlastností (inhibice biosyntézy estrogenu) nebo přímý účinek léku (viz body 4.3 a 4.6).

Předklinická pozorování byla omezena pouze na ta, o kterých je známo, že souvisí s farmakologickým působením, které se týká bezpečnosti užití u lidí a jsou odvozena ze studií na zvířatech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

[Doplní se na národní úrovni]

6.2 Inkompatibility

[Doplní se na národní úrovni]

6.3 Doba použitelnosti

[Doplní se na národní úrovni]

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

[Doplní se na národní úrovni]

6.5 Druh obalu a obsah balení

[Doplní se na národní úrovni]

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

[Doplní se na národní úrovni]

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se na národní úrovni]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplní se na národní úrovni]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[Doplní se na národní úrovni]

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

{Smyšlený název} a související názvy (viz Příloha I) síla léková forma
[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

Letrozolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Obsah příbalové informace

1. Co je {Smyšlený název} a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete {Smyšlený název} užívat
3. Jak se {Smyšlený název} užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak {Smyšlený název} uchovávat
6. Další informace

1. Co je {Invented Name} a k čemu se používá

Co je {Smyšlený název} a jak působí

{Smyšlený název} obsahuje léčivou látku letrozol. Patří do skupiny látek nazývaných inhibitory aromatázy. Jedná se o hormonální (nebo také „endokrinní“) léčivý přípravek na léčbu rakoviny prsu. Růst rakoviny prsu je často podněcován estrogeny, což jsou ženské pohlavní hormony. {Smyšlený název} snižuje množství estrogenu bloádou enzymu („aromatázy“), který se podílí na produkci estrogenu, a proto může blokovat růst karcinomu prsu, k jejichž růstu je nezbytný estrogen. Následkem toho se zpomalí nebo zastaví růst nádorových buněk a/nebo jejich šíření do dalších částí těla.

K čemu se {Smyšlený název} používá

{Smyšlený název} se používá k léčbě rakoviny prsu u žen po menopauze, tj. ukončení menstruace.

Přípravek je užíván k prevenci návratu onemocnění. Může být použit jako první linie léčby před operací rakoviny prsu v případě, kdy není okamžitá operace vhodná nebo jako první linie léčby po operaci rakoviny prsu nebo jako následná léčba po předchozí pětileté léčbě tamixofenem. {Smyšlený název} se také používá k prevenci rozšíření nádoru prsu do ostatních částí těla u pacientek s pokročilým karcinomem prsu.

Jestliže máte nějaké otázky, jak {Smyšlený název} účinkuje nebo proč Vám byl tento lék předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete {Smyšlený název} užívat

Pečlivě dodržujte všechna doporučení lékaře. Mohou se lišit od obecných informací uvedených v této příbalové informaci.

Neužívejte {Smyšlený název}

- Jestliže jste alergická na letrozol nebo kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou

- v bodě 6 této informace),
 - jestliže doposud máte menstruaci, tj. ještě u Vás nenastala menopauza,
 - jestliže jste těhotná.
 - jestliže kojíte.
- Jestliže se Vás některý z výše uvedených stavů týká, **neužívejte tento lék a sdělte to svému lékaři.**

Upozornění a opatření

Před užitím {Smyslený název} se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

- jestliže trpíte závažným onemocněním ledvin,
- jestliže trpíte závažným onemocněním jater
- jestliže jste měla osteoporózu nebo zlomeniny kostí (viz také “Sledování během léčby {Smyslený název} ” v bodě 3).

Pokud se na Vás jakákoli z těchto podmínek vztahuje, **sdělte to svému lékaři.** Váš lékař to během Vaší léčby vezme do úvahy {Smyslený název}.

Děti a dospívající (do 18 let)

Děti a dospívající nesmí užívat tento přípravek.

Starší pacientky (ve věku 65 let a více)

Pacientky ve věku 65 let a více mohou užívat tento přípravek ve stejných dávkách jako ostatní dospělé pacientky.

Další léčivé přípravky a {Smyslený název}

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků, které nejsou na předpis.

Těhotenství, kojení a fertilita

- {Smyslený název} můžete používat, jen pokud jste v menopauze. Nicméně se poraďte s Vaším lékařem o použití vhodné antikoncepce, protože stále ještě můžete během léčby {Smyslený název} otěhotnět.
- Nesmíte užívat {Smyslený název}, pokud jste těhotná nebo kojíte, protože by to mohlo poškodit Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud máte závratě, jste unavená nebo se necítíte dobře, neříd'te ani neobsluhujte stroje do doby, kdy se opět budete cítit normálně.

{Smyslený název} obsahuje laktózu

{Smyslený název} obsahuje laktózu (mléčný cukr). Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento lék užívat.

3. Jak se {Smyslený název} užívá

Vždy užívejte přípravek přesně podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jistá, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá dávka je 1 tableta {Smyslený název} užívaná jednou denně. Užívejte {Smyslený název} každý den ve stejnou dobu, pomůže Vám to zapamatovat si, kdy si tabletu máte vzít.

Tableta může být užívána s jídlem nebo bez jídla a polyká se celá a zapíjí se sklenicí vody nebo jiné tekutiny.

Jak dlouho užívat {Smyslený název}

Pokračujte v užívání {Smyslený název} každý den tak dlouho, jak Vám lékař doporučí. Je možné, že ji budete užívat měsíce nebo dokonce roky. Pokud máte nějaké otázky k době trvání Vaší léčby, {Smyslený název}, zeptejte se svého lékaře.

Sledování během léčby {Smyslený název}

Tento lék máte užívat pouze pod přísným lékařským dohledem. Váš lékař bude pravidelně sledovat Váš zdravotní stav, aby zjistil, zda léčba správně účinkuje.

{Smyslený název} může způsobit řidnutí nebo slábnutí Vašich kostí (osteoporózu) snížením hladin estrogenů ve Vašem těle. Váš lékař se může rozhodnout pro měření denzity Vašich kostí (způsob sledování osteoporózy) před, během a po léčbě.

Jestliže jste užil(a) více {Smyslený název}, než jste měla

Jestliže jste užila více {Smyslený název} nebo někdo jiný omylem užil Vaše tablety, okamžitě se poraďte se svým lékařem nebo vyhledejte nemocnici. Vezměte si s sebou Vaše balení tablet. Může být třeba lékařské ošetření.

Jestliže jste zapomněla užít {Smyslený název}

- Pokud je již téměř čas na užití Vaší příští dávky (např. za 2 nebo 3 hodiny), vynechanou dávku neužíjte a vezměte si další dávku podle doby Vašeho pravidelného užívání.
- Jinak užijte dávku, jakmile si vzpomenete a pak další dávku již v obvyklém čase.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradila vynechanou dávku.

Jestliže jste přestala užívat {Smyslený název}

Nepřestávejte užívat {Smyslený název} dokud Vám lékař neřekne. Viz také bod výše „Jak dlouho se {Smyslený název} užívá”.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každé.

Většina nežádoucích účinků je obvykle mírná nebo středně závažná a obvykle vymizí během několika dnů nebo týdnů léčby.

Některé z těchto nežádoucích účinků, např. návaly horka, vypadávání vlasů nebo krvácení z pochvy, mohou být způsobeny nedostatkem estrogenů ve Vašem těle.

Nebud'te znepokojena následujícím výčtem nežádoucích účinků. Je možné, že se u Vás žádný z nich neprojeví.

Některé nežádoucí účinky by mohly být závažné:

Vzácné nebo méně časté nežádoucí účinky (tj. mohou postihnout 1 až 100 z každých 10 000 pacientek):

- Slabost, ochrnutí nebo ztráta citlivosti nějaké části těla (především rukou nebo nohou), ztráta koordinace, nevolnost nebo potíže s mluvením nebo dýcháním (příznak mozkové poruchy, např. mrtvice).
- Náhlá svíravá bolest na hrudi (příznak onemocnění srdce).
- Potíže s dýcháním, bolest na hrudi, omdlávání, rychlý srdeční tep, modravé zabarvení kůže nebo náhlá bolest paže, nohy nebo chodidla (příznaky vzniku krevní sraženiny).
- Otoky a zarudnutí podél žíly, která je mimořádně citlivá a případně bolestivá na dotek.
- Vysoká horečka, zimnice nebo vředy na sliznici úst způsobené infekcemi (nedostatek bílých krvinek).
- Závažné přetrvávající neostře vidění.

Pokud se objeví některý z nich, ihned informujte svého lékaře.

Informujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás během léčby {Smyslený název} objeví některý z následujících příznaků:

- Otoky, zejména na obličeji a krku (příznaky alergické reakce).

- Žlutá barva kůže a očí, nevolnost, ztráta chuti k jídlu, tmavě zbarvená moč (příznaky zánětu jater).
- Vyrážka, zrudnutí kůže, puchýře na rtech, očních víčkách nebo ústech, olupování kůže, horečka (příznaky kožního onemocnění).

Některé nežádoucí účinky jsou velmi časté. Tyto účinky mohou postihnout více než 10 z každého 100 pacientek.

- Návaly horka
- Zvýšená hladina cholesterolu (hypercholesterolemie)
- Únava
- Zvýšené pocení
- Bolest kostí a kloubů (artralgie)

Pokud je některý z těchto nežádoucích účinků závažný, sdělte to svému lékaři.

Některé nežádoucí účinky jsou časté. Tyto nežádoucí účinky mohou postihnout 1 až 10 z každého 100 pacientek.

- kožní vyrážka
- bolest hlavy
- závratě
- malátnost (pocit celkové nevolnosti)
- poruchy trávicího ústrojí jako nevolnost, zvracení, porucha trávení, zácpa, průjem
- zvýšení nebo ztráta chuti k jídlu
- bolest svalů
- řídnutí nebo slábnutí kostí (osteoporóza) vedoucí v některých případech ke zlomeninám (viz také "Sledování během Vaší léčby {Smyslený název}" v bodě 3)
- otok paží, rukou, chodidel, kotníků (edém)
- deprese
- zvýšení tělesné hmotnosti
- vypadávání vlasů
- Zvýšený krevní tlak (hypertenze)
- Bolesti břicha
- Suchost kůže
- Vaginální krvácení

Pokud je některý z těchto nežádoucích účinků závažný, sdělte to svému lékaři.

Další nežádoucí účinky jsou méně časté. Tyto nežádoucí účinky mohou postihnout 1 až 10 z každého 1000 pacientek.

- nervové poruchy, např. úzkost, nervozita, podrážděnost, ospalost, poruchy paměti, chorobná spavost, nespavost
- zhoršené vnímání, zvláště hmatové citlivosti
- Oční poruchy, např. rozmazané vidění, podráždění očí
- Bušení srdce, rychlý tep srdce
- Kožní onemocnění, např. svědění (kopřivka),
- Poševní výtok nebo suchost pochvy
- Ztuhnutí kloubů (artritida)
- Bolest na hrudi
- Horečka
- Žízeň, porucha chuti, sucho v ústech
- Suché sliznice
- Pokles tělesné hmotnosti
- Infekce močových cest, zvýšená frekvence močení
- Kašel
- Zvýšené hladiny enzymů

Pokud je některý z těchto nežádoucích účinků závažný, sdělte to svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové

informaci.

5. Jak {Smyšlený název} uchovávat

[Doplní se na národní úrovni]

6. Obsah balení a další informace

Co {Smyšlený název} obsahuje

- Léčivou látkou je letrozolum. Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg letrozolu.
- Dalšími složkami jsou [Doplní se na národní úrovni]

Jak {Smyšlený název} vypadá a co obsahuje toto balení

[Doplní se na národní úrovni]

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

[Doplní se na národní úrovni]