

III. Melléklet

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Megjegyzés: Ez az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a Bizottság Határozata időpontjában érvényes verzió.

A Bizottság Határozatát követően a Tagállamok illetékes Hatóságai, összeköttetésben a Referencia Tagállammal, szükség szerint aktualizálni fogják a kísérőiratokat. Következésképpen, ez az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató nem feltétlenül lesz majd azonos a jelen szöveggel.

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

{(Fantázia) név} és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) hatáserősség gyógyszerforma
[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

[A tagállam tölti ki]

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

[A tagállam tölti ki]

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

- Hormonreceptor-pozitív, korai emlődaganatban szenvedő posztmenopauzális nők adjuváns kezelése.
- Olyan posztmenopauzális nők hormon-dependens korai emlődaganatának kiterjesztett adjuváns kezelése, akik előzőleg 5 éven keresztül standard adjuváns tamoxifen kezelésben részesültek.
- Előrehaladott, hormon-dependens emlődaganatban szenvedő posztmenopauzális nők első vonalbeli kezelése.
- Olyan előrehaladott emlődaganatos nők kezelése, akik természetes vagy mesterséges módon kerültek posztmenopauzális állapotba relapszust vagy a betegség progresszióját követően, és akiket előzőleg antiösztrogén gyógyszerekkel kezeltek.
- Hormonreceptor-pozitív, HER-2 negatív emlőrákban szenvedő, posztmenopauzális nők neoadjuváns kezelése, ha a kemoterápia nem megfelelő és az azonnali műtét nem javallott.

A hatásosságot nem igazolták hormonreceptor-negatív emlődaganatos betegeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőtt és idős betegek

A(z) {X} javasolt adagja napi egyszeri 2,5 mg. Idős korban nincs szükség adagmódosításra.

Előrehaladott stádiumú, illetve áttétes betegek esetében a(z) {X}-kezelést a tumor nyilvánvaló progressziójáig kell folytatni.

Adjuváns vagy kiterjesztett adjuváns terápia esetén 5 évig, illetve a daganat kiújulásáig tartó – amelyik előbb bekövetkezik – {X} kezelés javasolt.

Adjuváns környezetben a szekvenciális terápiás rezsim (2 évig letrozol, amit 3 évig tamoxifen adása követ) szintén mérlegelhető (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Neoadjuváns környezetben a(z) {X}-el végzett kezelés a tumor optimális csökkenésének elérése érdekében 4–8 hónapig folytatható. Ha a válaszreakció nem megfelelő, a(z) {X}-el végzett kezelést abba kell hagyni, és műtétet kell betervezni, és/vagy meg kell beszélni a beteggel a további kezelési lehetőségeket.

Gyermekepopuláció

A(z) {X} alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél nem javasolt. A(z) {X} biztonságosságát és hatásosságát 17 éves vagy fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A rendelkezésre álló adat korlátozott és nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Veseelégtelenség

Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, ha a kreatinin-clearance értéke ≥ 10 ml/perc, nincs szükség adagmódosításra. Nincs elegendő adat a <10 ml/perc kreatinin-clearance értékkel rendelkező, veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az enyhe - közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh A vagy B stádium) nincs szükség a(z) {X} dózisának módosítására. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat. A súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (Child-Pugh C stádium) szoros felügyeletet igényelnek (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A(z) {X}-t szájon át, étellel vagy amélkül kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Premenopauzális endokrin státusz
- Terhesség (lásd 4.6 pont)
- Szoptatás (lásd 4.6 pont)

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Posztmenopauzális státusz

A bizonytalan posztmenopauzális státuszú betegek esetében a(z) {X} kezelés megkezdése előtt az LH-, FSH- és/vagy ösztadiol-szinteket meg kell határozni a menopauzális státusz egyértelmű megállapítása céljából. Csak a posztmenopauzális endokrin státuszú nők kaphatnak {X}-t.

Veseelégtelenség

A(z) {X}-t nem vizsgálták elegendő számú olyan betegen, akik kreatinin-clearance-e <10 ml/perc volt. A lehetséges előny/kockázat arányt ezen betegek esetében gondosan mérlegelni kell a(z) {X} alkalmazása előtt.

Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) a gyógyszer szisztémás expozíciója és terminális felezési ideje megközelítőleg 2-szeresére nőtt az egészséges önkéntesekhez képest. Az ilyen betegeket ezért szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 5.2 pont).

Csontra gyakorolt hatások

A(z) {X} nagyhatású ösztrogénszint-csökkentő gyógyszer. Azon nőknél, akiknek az anamnézisében csontritkulás és/vagy csonttörés szerepel, illetve akik a csontritkulás szempontjából fokozottan veszélyeztetettek, az adjuváns és kiterjesztett adjuváns kezelés megkezdése előtt szabályos csontsűrűség-vizsgálatot kell végezni oszteodenzitometriával. A letrozol-kezelés ideje alatt és azt követően a csontritkulás kialakulása szempontjából monitorozni kell őket. A beteg biztonságossági profiljától függően adjuváns környezetben a szekvenciális terápiás rezsim (2 évig letrozol, amit 3 évig tamoxifen adása követ) szintén mérlegelhető (lásd 4.2, 4.8 és 5.1 pont).

Egyéb figyelmeztetések

A(z) {X} tamoxifennel, más antiösztrogénekkel vagy ösztrogén tartalmú kezelésekkel történő egyidejű alkalmazását kerülni kell, mivel ezek a hatóanyagok csökkenthetik a letrozol farmakológiai hatását (lásd 4.5 pont).

Mivel a filmtabletta laktózt tartalmaz, ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a(z) {X} alkalmazása nem javasolt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A letrozole metabolizmusát részben a CYP2A6 és a CYP3A4 mediálja. A cimetidin, a CYP450-enzimek gyenge és nem specifikus inhibitora nem befolyásolta a letrozol plazmakoncentrációit. A potens CYP450-inhibitorok hatása nem ismert.

A mai napig nincs klinikai tapasztalat a(z) {X} ösztrogénekkal vagy a tamoxifenen kívül más, daganatellenes szerekkel kombinációban történő alkalmazásával. A tamoxifen, más antiösztrogének vagy ösztrogén-tartalmú kezelések csökkenthetik a letrozol farmakológiai hatását. Emellett a tamoxifen letrozollal történő egyidejű alkalmazásáról kimutatták, hogy lényegesen csökkenti a letrozol plazmakoncentrációját. A letrozol tamoxifennel, más antiösztrogénekkal vagy ösztrogénekkal történő egyidejű alkalmazását kerülni kell.

A letrozol *in vitro* gátolja a citokróm P450 2A6 izoenzimet és közepes mértékben a 2C19-et, de ennek klinikai relevanciája ismeretlen. Ily módon a(z) {X} csak óvatosan adható egyidejűleg olyan gyógyszerekkel, amelyek metabolizmusa főként ezen izoenzimektől függ, és amelyek szűk terápiás indexszel rendelkeznek (pl. fenitoin, klodiprogél).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Perimenopauzális státuszú vagy fogamzóképes nők

Csak az egyértelműen meghatározott posztmenopauzális endokrin státuszú nők kaphatnak {X}-t (lásd 4.4 pont). Mivel vannak olyan nőkről szóló beszámolók, akiknél a kezelés megkezdésekor nyilvánvaló posztmenopauzális státusz ellenére a(z) {X}-kezelés alatt visszaáll az ovarium működés, az orvosnak szükség esetén meg kell beszélnie a megfelelő fogamzásgátlást.

Terhesség

Humán tapasztalatok alapján, melyekben születési rendellenességek elszigetelt esetei fordultak elő (labiális fúzió, kétértelmű nemi szervek), a(z) {X} terhesség alatt történő alkalmazása kongenitális malformációkat okozhat. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A(z) {X} ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 és 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a letrozol és a letrozol metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A(z) {X} alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A letrozol farmakológiai hatása, hogy az aromatáz enzim gátlásával csökkenti az ösztrogén-termelést. Premenopauzában lévő nőknél az ösztrogén-szintézis gátlása olyan visszacsatolást idéz elő, ami növeli a gonadotropin- (LH-, FSH-) szinteket. A megnövekedett FSH-szint viszont stimulálja a tüszőnövekedést, és ovulációt indukálhat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A {fantázianév} kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mivel a(z) {X} alkalmazása során fáradtságot és szédülést, esetenként pedig aluszékonyságot jelentettek, óvatosság ajánlott a gépjárművezetés és a gépek kezelése során.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A(z) {X} okozta mellékhatások gyakorisága főként a klinikai vizsgálatokból gyűjtött adatokon alapul.

Metasztázáló emlődaganat kezelése esetén körülbelül az esetek egyharmadában és adjuváns kezelés során, valamint a kiterjesztett adjuváns kezelés mellett az esetek kb. 80%-ában léptek fel mellékhatások. A mellékhatások többsége a kezelés első néhány hetében alakult ki.

A klinikai vizsgálatok során leggyakrabban jelentett mellékhatások a következők voltak: hőhullámok, hypercholesterinaemia, arthralgia, fáradtságérzet, fokozott izzadás, émelygés.

További fontos mellékhatások, amelyek a(z) {X} mellett alakulhatnak ki, a következők: skeletális események, mint például az osteoporosis és/vagy csonttörések, valamint a cardiovascularis események (beleértve a cerebrovascularis és a thromboemboliás eseményeket is). Ezeknek a mellékhatásoknak a gyakorisági kategóriái az 1. táblázatban kerültek leírásra.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A(z) {X} okozta mellékhatások gyakorisága főként a klinikai vizsgálatokból gyűjtött adatokon alapul.

Az 1. táblázat a(z) {X} azon mellékhatásait ismerteti, amelyeket a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően jelentettek:

1. táblázat

A mellékhatások előfordulását csökkenő gyakoriság szerint a következő egyezményes kategóriákba soroljuk: nagyon gyakori $\geq 10\%$, gyakori $\geq 1\% - <10\%$, nem gyakori $\geq 0,1\% - <1\%$, ritka $\geq 0,01\% - <0,1\%$, nagyon ritka $<0,01\%$, nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Nem gyakori: Húgyúti fertőzések

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

Nem gyakori: Tumoros fájdalom¹

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: Leukopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: Anaphylaxiás reakció

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: Hypercholesterolaemia

Gyakori: Anorexia, fokozott étvágy

Pszichiátriai kórképek

Gyakori: Depresszió

Nem gyakori: Szorongás (beleértve a feszültségérzetet), irritabilitás

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: Fejfájás, szédülés

Nem gyakori: Aluszékonyság, álmatlanság, memóriazavarok, dyaesthesia (benne paraesthesia, hypoaesthesia) az ízérzet zavarai, cerebrovascularis történések

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem gyakori: Cataracta, szemirritáció, homályos látás

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: Palpitatio¹, tachycardia, ischaemiás cardiális események (beleértve az újonnan kialakuló vagy súlyosbodó anginát, a műtétet igénylő anginát, a myocardialis infarctust és a myocardialis ischaemiát is)

Érbetegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	Hőhullámok
Gyakori:	Hypertonia
Nem gyakori:	Thrombophlebitis (beleértve a felületes és mélyvénás thrombophlebitist)
Ritka:	Tüdőembólia, artériás trombózis, cerebrovascularis infarctus

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori:	Dyspnoe, köhögés
--------------	------------------

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori:	Émelygés, dyspepsia ¹ , constipatio, hasi fájdalom, diarrhoea, hányás
Nem gyakori:	Szájszárazság, stomatitis

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori:	A májenzimek szintjének emelkedése
Nem ismert:	Hepatitis

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori:	Fokozott veritékezés
Gyakori:	Alopecia, bőrküütések (köztük erythemás, maculopapulosus, psoriasiform és vesicularis formák is), száraz bőr
Nem gyakori:	Pruritus, urticaria
Nem ismert:	Anafilaxiás reakció, angiooedema, toxikus epidermalis necrolysis, erythema multiforme

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori:	Arthralgia
Gyakori:	Myalgia, csontfájdalom ¹ , csonttritkulás, csonttörések
Nem gyakori:	Arthritis

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem gyakori:	Gyakoribb vizeletürítési inger
--------------	--------------------------------

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Gyakori:	Hüvelyi vérzés
Nem gyakori:	Hüvelyi váladékozás, hüvelyszárazság, emlőfájdalom

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori:	Fáradtság (beleértve az astheniát és rossz közérzetet)
Gyakori:	Perifériás ödéma
Nem gyakori:	Általános ödéma, nyálkahártya-szárazság, szomjúságérzet, pyrexia,

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Gyakori:	Testtömeg-növekedés
Nem gyakori:	Testtömeg-csökkenés

¹ Gyógyszer okozta mellékhatásokról csak metasztatizáló környezetben számoltak be.

Az adjuváns kezelési környezetben bizonyos mellékhatásokról észrevehetően eltérő gyakorisággal számoltak be. Az alábbi táblázatok a(z) {X} és a tamoxifen monoterápia közötti lényeges különbségekkel és a(z) {X}-tamoxifen szekvenciális kezeléssel végzett terápiával kapcsolatosan nyújtanak információkat:

2. táblázat Adjuváns {X} monoterápia versus tamoxifen monoterápia – a nemkívánatos események közti jelentős különbségek

	{X}, incidencia arány	Tamoxifen, incidencia arány
Csonttörés	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporosis	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Thromboemboliás események	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Myocardialis infarctus	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Endometrium hyperplasia / endometrium carcinoma	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)
Megjegyzés: A kezelés medián időtartama 60 hónap. A bejelentési időszakba beletartozik a kezelési periódus, plussz a kezelés leállítása utáni 30 nap. A zárójelben lévő százalékarányok a randomizáció után bármikor előforduló esemény-gyakoriságokat jeleznek, beleértve a vizsgálat utáni kezelési időszakot is. A medián követési idő 73 hónap volt.		

3. táblázat Szekvenciális kezelés versus {X} monoterápia – a nemkívánatos események közti jelentős különbségek

	{X} monoterápia	{X}->tamoxifen	Tamoxifen->{X}
Csonttörések	9,9%	7,6%*	9,6%
Endometrium proliferációs kórképek	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hypercholesterinaemia	52,5%	44,2%*	40,8%*
Hőhullámok	37,7%	41,7%**	43,9%**
Hüvelyi vérzés	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Lényegesen kevesebb, mint a(z) {X} monoterápia mellett ** Lényegesen több, mint a(z) {X} monoterápia mellett Megjegyzés: A bejelentési időszak a kezelés alatt vagy a kezelés leállítása utáni 30 napon belül.			

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Cardiális mellékhatások

Adjuváns környezetben, a 2. táblázatban foglalt adatok mellett, az alábbi nemkívánatos eseményekről számoltak be a kezelés alatt vagy a kezelés befejezését követő 30 napon belül (a kezelés medián időtartama 60 hónap plusz 30 nap) a(z) {X} illetve a tamoxifen esetén: myocardialis infarctus* (1,0% vs. 0,5%); műtétet igénylő angina (1,0% vs. 1,0%); szívelégtelenség (1,1% vs. 0,6%); hypertonia (5,6% vs. 5,7%); thromboemboliás esemény* (2,1% vs. 3,6%); cerebrovascularis történet/transiens ischaemiás attack (2,1% vs. 1,9%).

A kiterjesztett adjuváns környezetben, az alábbi nemkívánatos eseményekről számoltak be a kezelés alatt vagy a(z) {X}-kezelés befejezését követő 30 napon belül (a kezelés medián időtartama 5 év) illetve a placebo esetén (a kezelés medián időtartama 3 év): műtétet igénylő angina (0,8% vs. 0,6%); újonnan kialakuló vagy súlyosbodó angina (1,4% vs. 1,0%); myocardialis infarctus (1,0% vs. 0,7%); thromboemboliás esemény* (0,9% vs. 0,3%); stroke/transiens ischaemiás attack* (1,5% vs. 0,8%).

A *-gal jelzett események statisztikailag szignifikáns módon különböztek a két terápiás karon.

Vázizom-rendszerre vonatkozó mellékhatások

Az adjuváns környezetből származó, a vázizom-rendszerre vonatkozó biztonságossági adatokért kérjük, nézze meg a 2. táblázatot.

A kiterjesztett adjuváns környezetben a kezelés alatt vagy a kezelés befejezését követő 30 napon belül lényegesen több, {X}-el kezelt betegnél észleltek csonttöréseket vagy osteoporosist (csonttörés 10,4% és osteoporosis 12,2%), mint a placebo-karon lévő betegek között (sorrendben 5,8% és 6,4%). A kezelés medián időtartama 5 év volt a(z) {X}, és 3 év volt a placebo esetén.

4.9 Túladagolás

Elszigetelt esetekben beszámoltak {X} túladagolásról.

A túladagolásra specifikus kezelés nincs. Ha túladagolás következne be, szükség szerint tüneti, szupportív kezelés javasolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Endokrin terápia. Hormonantagonisták és rokon anyagok: aromatázgátló, ATC kód: L02BG04.

Farmakodinámiás hatások

Az ösztrogén okozta növekedés-fokozó hatások kiküszöbölése a tumor reagálásának előfeltétele azokban az esetekben, amikor a tumorszövet növekedése az ösztrogén jelenlététől függ és endokrin kezelést alkalmaznak. Posztmenopauzális nőkben az ösztrogének főleg az aromatáz enzim közreműködésével képződnek, amely a mellékvese androgéneket - elsősorban az androsztendiont és a tesztoszteront - ösztronná és ösztradiollá alakítja. Az ösztrogén bioszintézis gátlása a perifériás szövetekben és a daganatos szövetben így módon az aromatáz enzim specifikus gátlásával érhető el.

A letrozol nemszteroid aromatázgátló hatóanyag. Az aromatáz enzimet a citokróm P450 alegység hem részéhez történő kompetitív kötődéssel gátolja, ezzel csökkentve az ösztrogén bioszintézisét valamennyi szövetben, ahol megtalálható.

Egészséges posztmenopauzális nőkben a letrozol egyszeri 0,1; 0,5 és 2,5 mg adagja az ösztron, illetve az ösztradiol szérumszintjét a megadott sorrendben 75, 78, illetve 78%-kal csökkenti a kiindulási értékhez képest. A maximális szuppresszió 48-78 óra múlva alakul ki.

Előrehaladott emlődaganatos posztmenopauzális nőbetegekben a napi 0,15 mg adag az ösztradiol, ösztron és ösztronszulfát plazmakoncentrációját valamennyi kezelt betegben 75-95%-kal csökkentette a kiindulási értékhez képest. A 0,5 mg és annál nagyobb adagok esetén sok esetben az ösztron és ösztronszulfát értékei kívül estek a mérhetőség határain, jelezve, hogy a nagyobb adagok erősebb ösztrogén-szuppressziót okoztak. Az ösztrogén-szuppresszió a kezelés során valamennyi beteg esetében végig fennmaradt.

A letrozol nagyon specifikusan gátolja az aromatáz aktivitást. A mellékvese szteroidszintézisének károsítását nem észlelték. A plazma kortizol-, aldoszteron-, 11-dezoxikortizol-, 17-hidroxi-progeszteron- és ACTH-szintje, valamint a plazma renin aktivitás nem változott klinikailag jelentős mértékben a napi 0,1-5 mg letrozollal kezelt posztmenopauzális betegekben. A 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2,5, illetve 5 mg napi dózisu 6 és 12 hetes kezelés után elvégzett ACTH-stimulációs teszt nem jelezte a kortizol-, illetve aldoszterontermelés csökkenését. Glükokortikoid- vagy mineralokortikoid-pótlásra tehát nincs szükség.

Egészséges posztmenopauzális nőkben egyszeri napi 0,1, 0,5, illetve 2,5 mg letrozol nem változtatta meg az androgének (androsztendion és tesztoszteron) plazmakoncentrációját; de nem volt változás a napi 0,1-5 mg napi adagok mellett a posztmenopauzális betegekben sem, ami azt jelzi, hogy az ösztrogén bioszintézis gátlása nem vezet az androgén prekursorok felszaporodásához. A letrozollal kezelt betegekben nem változik meg sem az LH és FSH plazmaszintje, sem a TSH-, T4- és T3-felvétellel mért pajzsmirigyfunkció.

Adjuváns kezelés

BIG 1-98 vizsgálat

A BIG 1-98 egy multicentrikus, kettős-vak klinikai vizsgálat volt, melyben több mint 8000 rezektált,

hormonreceptor-pozitív korai emlődagatanatos, posztmenopauzális nőbeteget randomizáltak a következő kezelések valamelyikébe: A. tamoxifen 5 éven keresztül, B. {X} 5 éven keresztül, C. tamoxifen 2 éven keresztül, majd ezt követően {X} 3 éven keresztül, D. {X} 2 éven keresztül, majd ezt követően tamoxifen 3 éven keresztül.

Az elsődleges végpont a betegségmentes túlélés (DFS) volt, a másodlagos hatásossági végpontok pedig a távoli metasztázis megjelenéséig eltelt idő (TDM), a távoli betegség-mentes túlélés (DDFS), a teljes túlélés (OS), a szisztémás betegség-mentes túlélés (SDFS), az invazív ellenoldali emlőrák és az emlőrák recidíváig eltelt idő voltak.

Hatásossági eredmények 26 hónapos medián követési időtartam mellett

A 4. táblázatban lévő adatok az elsődleges fő analízis (Primary Core Analysis - PCA) eredményeit tükrözik, a monoterápiás kar adatai (A és B), valamint a két átállított kar adatai (C és D) alapján, 24 hónapos medián kezelési időtartam és 26 hónapos medián követési időtartam mellett, valamint 32 hónapos medián kezelési időtartam és 60 hónapos medián követési időtartam mellett.

Az 5 éves betegségmentes túlélési arány 84% volt a(z) {X}, és 81,4% volt a tamoxifen esetén.

4. táblázat Elsődleges fő analízis: Betegségmentes és teljes túlélés 26 hónapos medián követési időtartam mellett és 60 hónapos medián követési időtartam mellett (ITT - intention to treat = kezelni szándékozott populáció)

	Elsődleges fő analízis					
	Medián követési idő 26 hónap			Medián követési idő 60 hónap		
	{X} N = 4003	Tamoxifen N = 4007	HR ¹ (95%-os CI) P	{X} N = 4003	Tamoxifen N = 4007	HR ¹ (95%-os CI) P
Betegségmentes túlélés (elsődleges) - események (protokoll definíció ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Teljes túlélés (másodlagos)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)
A halálesetek száma						

HR = relatív házard; CI = konfidencia intervallum

¹ Lograng-próba, randomizáció opciók és a kemoterápia alkalmazása (igen/nem) szerint stratifikálva.

² DFS események: loco-regionális recidíva, távoli metastasis, invazív ellenoldali emlőrák, második (nem emlő) primer malignitás, összsmortalitás, korábbi tumoros esemény nélkül.

Hatásossági eredmények 73 hónapos medián követési időtartam mellett (csak a monoterápiás kar)

A monoterápiás kar analízis (Monotherapy Arms Analysis - MAA), amit a monoterápiás karok eredményeivel végeztek, a(z) {X} monoterápia hatásosságának a tamoxifen monoterápia hatásosságához viszonyított, klinikailag megfelelő és protokoll-specifikus, hosszú távú aktualizálását adja (az adjuváns kezelés medián időtartama: 5 év) (5. táblázat).

5. táblázat Monoterápiás kar analízis: Betegségmentes és teljes túlélés 73 hónapos medián követési időtartam mellett (ITT - intention to treat = kezelni szándékozott populáció)

	{X} N = 2463	Tamoxifen N = 2459	Relatív hazard ¹ (95%-os CI)	P-érték
Betegségmentes túlélési esemény (elsődleges) ²	509	565	0,88 (0,78, 0,99)	0,03
Távoli metasztázis megjelenéséig eltelt idő (másodlagos)	257	298	0,85 (0,72, 1,00)	0,045
Teljes túlélés (másodlagos) - halálozás	303	343	0,87 (0,75, 1,02)	0,08
A DFS cenzúrázott analízise ³	509	543	0,85 (0,75, 0,96)	
Az OS cenzúrázott analízise ³	303	338	0,82 (0,70, 0,96)	

¹ Lograng-próba, randomizáció opciók és a kemoterápia alkalmazása (igen/nem) szerint stratifikálva.

² DFS események: loco-regionális recidíva, távoli metastasis, invazív ellenoldali emlőrák, második (nem emlő) primer malignitás, összsmortalitás, korábbi tumoros esemény nélkül.

³ Megfigyelések a tamoxifen-karon, a szelektíven letrozolra történő átállítás napján cenzúrázva

Szekvenciális kezelések analízise (STA)

A szekvenciális kezelések analízise a BIG 1-98 vizsgálat második elsődleges kérdésére irányult, nevezetesen, hogy az egymás után következő tamoxifen és letrozol jobb-e, mint a monoterápia. Az átállítástól számítva a monoterápia vonatkozásában nem volt jelentős különbség a DFS-ben, OS-ben, SDFS-ben vagy DDFS-ben.

6. táblázat A betegségmentes túlélés Szekvenciális kezelések analízise a letrozol, mint első endokrin szer mellett (STA átállított populáció)

	N	Események száma ¹	Relatív hazard ²	(97,5%-os konfidencia intervallum)	Cox-modell P-érték
[Letrozol →]Tamoxifen	1460	160	0,92	(0,72, 1,17)	0,42
Letrozol	1463	178			

¹ Protokoll definíció, beleértve a második, nem emlő eredetű primer malignitásokat az átállítás után / azon túl 2 évvel.

² A kemoterápia alkalmazására korrigálva

A randomizációtól számítva a páronkénti összehasonlításokig a szekvenciális kezelések analíziseinek egyikében sem volt jelentős különbség a DFS-ben, OS-ben, SDFS-ben vagy DDFS-ben (7. táblázat).

7. táblázat A betegségmentes túlélés randomizációtól számított Szekvenciális kezelések analízisei (STA-R) (ITT STA-R populáció)

	Letrozol → Tamoxifen	Letrozol
A betegek száma	1540	1546
DFS eseményekkel bíró betegek száma (protokoll definíció)	236	248
Relatív hazard ¹ (99%-os CI)	0,96 (0,76, 1,21)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen ²
A betegek száma	1540	1548
DFS eseményekkel bíró betegek száma (protokoll	236	269

definíció)	
Relatív hazard ¹ (99%-os CI)	0,87 (0,69, 1,09)
¹ A kemoterápia alkalmazására (igen/nem) korrigálva	
² A tamoxifen-kar 2005-ben történt nyíltá tételét követően 624 (40%) beteget szelektíven keresztek letrozolra.	

D2407-vizsgálat

A D2407-vizsgálat egy nyílt elrendezésű, randomizált, multicentrikus, forgalomba helyezést követő biztonságossági vizsgálat, amit úgy terveztek, hogy összehasonlíja a letrozollal és tamoxifennel végzett adjuváns kezelésnek a csontok ásványianyag sűrűségére (BMD) és a szérumban lipid-profilokra gyakorolt hatásait. Összesen 262 beteget soroltak random módon az 5 évig tartó letrozol-kezelésre, vagy a 2 évig tartó tamoxifen-kezelésre, amit 3 évig tartó letrozol-kezelés követ.

A 24. hónapban statisztikailag szignifikáns különbség volt az elsődleges végpontban: a lumbális gerinc 4,1%-os medián csökkenést mutatott a letrozol-karon, szemben a tamoxifen-karon észlelt, 0,3%-os medián növekedéssel.

At 24 months there was a statistically significant difference in the primary end-point; the lumbar spine BMD (L2-L4) showed a median decrease of 4.1% for letrozole compared to a median increase of 0.3% for tamoxifen.

Egyetlen olyan beteg sem vált osteoporosisossá a 2 éves kezelés alatt, akinek a vizsgálat megkezdésekor normális volt a BMD-je, és csak 1, a kezelés megkezdésekor osteopeniás betegnél (T-score: -1,9) alakul ki osteoporosis a kezelési időszak alatt (központi felülvizsgálattal történt minősítés).

A teljes csípő BMD esetén az eredmények hasonlóak voltak a lumbális gerinc esetén észleltekhöz, csak kevésbé voltak kifejezettek.

A 2 éves időszak alatt a törések arányában nem volt szignifikáns különbség a kezelések között – 15% a letrozol-karon és 17% a tamoxifen-karon.

A tamoxifen-karon 6 hónap után a medián összkoleszterinszint 16%-kal csökkent a kiindulási szinthez képest, és ez a csökkenés a későbbi, legfeljebb 24. havi kontrollvizsgálatokig fennmaradt. A letrozol-karon az összkoleszterinszint az idő múlásával viszonylag állandó maradt, ami minden időpontban a tamoxifennek kedvező, statisztikailag szignifikáns különbséget eredményezett.

Kiterjesztett adjuváns kezelés (MA-17)

Egy multicentrikus, kettős vak, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban (MA-17) több mint 5100 receptor-pozitív vagy ismeretlen receptor státuszú elsődleges emlődaganatos, posztmenopauzális, tamoxifennel végzett adjuváns kezelés (4,5-6 évig) befejezése után lévő nőt randomizáltak 5 évig tartó {X}- vagy placebo-kezelésre.

A DFS volt az elsődleges végpont, amit a loco-regionális recidíva, távoli metastasis vagy ellenoldali emlőrák legkorábban jelentkező eseményéig eltelt idővel definiáltak.

Az első tervezett időközi analízis, amit kb. 28 hónapos medián követési idő mellett végeztek (a betegek 25%-át követték legalább 38 hónapig), azt mutatta, hogy a(z) {X} a placebohoz képest 42%-kal, szignifikánsan csökkentette az emlőrák recidíva kockázatát (relatív hazard 0,58; 95%-os CI 0,45, 0,76; p = 0,00003). A DFS-ben mutatkozó, a letrozolnak kedvező, statisztikailag szignifikáns előnyt észleltek, tekintet nélkül a nyirokcsomó státuszra. A teljes túlélésben nem volt szignifikáns különbség a kezelések között ({X} 51 haláleset; placebo 62; relatív hazard 0,82; 95%-os CI 0,56, 1,19).

Ennek következtében az első időközi analízis után a vizsgálat nyílt elrendezésben folytatódott, és az Adat- és Biztonságossághfigyelő bizottság szerint azokat a placebo-karon lévő betegeket, akik azt szerették volna, át lehetett állítani {X}-re (feltéve, hogy a vizsgálat nyíltá tételének időpontjában betegségmentes állapotban voltak). A placebo-karon lévő betegek több mint 60%-a alkalmas volt a

{X}-re történő átállításra, és döntött is amellett (vagyis a késői kiterjesztett adjuváns populáció). A végső analízisbe 1551 olyan nőt vontak be, akiket placebóról {X}-re állítottak át a tamoxifen adjuváns kezelés befejezése után, melynek medián időpontja 31 hónap volt (tartomány 12–106 hónap). A(z) {X}-kezelés medián időtartama az átállítást követően 40 hónap volt.

A 62 hónapos medián követés mellett végzett végső analízis megerősítette az emlőrák recidíva kockázatának {X} melletti jelentős csökkenését.

8. táblázat Betegségmentes és teljes túlélés (módosított ITT populáció)

	Medián követési idő 28 hónap			Medián követési idő 62 hónap		
	Letrozol N = 2582	Placebo N = 2586	HR (95%-os CI) ² P-érték	Letrozol N = 2582	Placebo N = 2586	HR (95%-os CI) ² P-érték
Betegségmentes túlélés ³						
Események	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45, 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63, 0,89)
4 éves DFS ráta	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Betegségmentes túlélés, beleértve az összmortalitást ³						
Események	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77, 1,03)
5 éves DFS ráta	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Távoli metastasisok						
Események	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
Teljes túlélés						
Halálozások	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
Halálozások ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = relatív házard; CI = konfidencia intervallum

¹ Amikor a vizsgálatot 2003-ban nyitották, a randomizált placebo-kar 1551 betegét (az átállításra alkalmasak 60%-át — azaz azokat, akik betegségmentesek voltak) állították át letrozolra a randomizációt követő medián 31. hónapban. Az itt bemutatott analízisek figyelmen kívül hagyják a keresztezett elrendezést.

² Receptor státusz, nyirokcsomó státusz és a korábbi kemoterápia szerint stratifikálva.

³ A betegségmentes túlélési események protokoll szerinti meghatározása: loco-regionális recidíva, távoli metastasis vagy ellenoldali emlőrák.

⁴ Feltárási analízis, a követési idő az átállítás (ha az megtörtént) napján cenzúrázva a placebo-karon.

⁵ Medián követési idő 62 hónap.

⁶ Medián követési idő az átállításig (ha az megtörtént) 37 hónap.

Az MA-17 csont alvizsgálatban, ahol egyidejűleg kalcium és D-vitamin adás történt, a csontsűrűség kezdeti állapothoz viszonyított nagyobb mértékű csökkenését tapasztalták {X}-el, mint placebóval. Az egyetlen, statisztikailag szignifikáns különbség 2 év elteltével, a teljes csípő csontsűrűségben volt tapasztalható (letrozol 3,8%-os medián csökkenés vs placebo 2,0%-os medián csökkenés).

Az MA-17 lipid alvizsgálatban nem volt szignifikáns különbség a letrozol és a placebo a teljes koleszterinszint, illetve bármely lipidfrakció tekintetében.

Az életminőség alvizsgálatban nem volt szignifikáns különbség a kezelések között a fizikai komponensek összpontszámában vagy a mentális komponensek összpontszámában, de az SF-36 skála egyetlen domén-pontszámában sem. A MENQOL skála individuális tüneteit vizsgálva, a placebót kapókhoz képest a(z) {X}-t kapó nők közül lényegesen több nyugtalankodott azok miatt a tünetek

miatt (általában a kezelés első évében), amelyek az ösztrogénszármazék következményei voltak — hőhullámok és hüvelyszárazság. Az a tünet, ami mindkét karon a legjobban aggasztotta a betegeket, az izomfájdalom volt.

Neoadjuváns kezelés

Háromszázharminchét, posztmenopauzális emlőrákban szenvedő beteggel egy kettős-vak vizsgálatot (P024) végeztek, akiket random módon vagy 4 hónapig 2,5 mg {X}-kezelésre vagy 4 hónapig tamoxifen-kezelésre soroltak be. A vizsgálat megkezdésekor minden betegnek T2-T4c, N0-2, M0, ER és/vagy PgR-pozitív stádiumú tumora volt, és a betegek egyike sem volt alkalmas emlőmegtartó műtétre. A fizikális vizsgálatok alapján 55%-os válaszreakció volt a(z) {X}-karon, míg ez a tamoxifen-karon 36% volt ($P < 0,001$). Ezt az eredményt következetesen megerősítették ultrahanggal ({X} 35% vs tamoxifen 25%, $P = 0,04$) és mammográfiával is ({X} 34% vs tamoxifen 16%, $P < 0,001$). Összesen a(z) {X}-csoport betegeinek 45%-a, míg a tamoxifen-csoport betegeinek 35%-a ($P = 0,02$) esett át emlőmegtartó kezelésre. A 4 hónapos preoperatív kezelési időszak alatt fizikális vizsgálattal a(z) {X}-el kezelt betegek 12%-ánál és a tamoxiffennel kezelt betegek 17%-ánál észlelték a betegség progresszióját.

Első vonalbeli kezelés

Egy kontrolllos, kettős vak vizsgálatban a 2,5 mg {X}-t (letrozolt) hasonlították össze 20 mg tamoxiffennel előrehaladott emlőcarcinomás posztmenopauzális nőknél, mint első vonalbeli kezelést. 907 nőnél a letrozol hatásosabb volt a progresszióig eltelt időtartamban (elsődleges végpont), az általános objektív tumorválaszban, a kezelés melletti kiújulásig eltelt időben és a klinikai javulásban mérve.

Az eredményeket a 9. táblázat mutatja be.

9. táblázat 32 hónapos medián időtartamú követés eredményei

Változó	Statistikai paraméterek	{X} N = 453	Tamoxifen N = 454
Progresszióig eltelt idő	Medián	9,4 hónap	6,0 hónap
	(95%-os CI a mediánra)	(8,9, 11,6 hónap)	(5,4, 6,3 hónap)
	Relatív házár		0,72
	(95%-os CI a relatív házár		(0,62, 0,83)
	P-érték		<0,0001
Objektív válaszarány	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95%-os CI az arányra)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Esélyhányados		1,78
	(95%-os CI az esélyhányadosra)		(1,32, 2,40)
	P-érték		0,0002

A progresszióig eltelt idő szignifikánsan hosszabb, az objektív tumorválasz aránya szignifikánsan nagyobb volt letrozol esetében, függetlenül attól, hogy a beteg részesült-e kiegészítő antiösztrogén kezelésben vagy sem. A progresszióig eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt letrozol esetében a betegség domináns lokalizációjától függetlenül. A progresszióig eltelt idő középértéke 12,1 hónap volt {X} és 6,4 hónap tamoxifen esetében a kizárólag lágy szöveteket érintő daganatos betegeknél és 8,3 hónap {X} és 4,6 hónap tamoxifen esetében a zsigeri metasztatizáló betegeknél.

A vizsgálat elrendezése progresszió esetén lehetővé tette a betegek áttérését a másik kezelésre vagy kilépésüket a vizsgálatból. A betegek mintegy 50%-a tért át az ellentétes kezelési csoportba, és az áttérés a 36. hónapra gyakorlatilag befejeződött. Az áttérésig eltelt idő középértéke 17 hónap ({X}-ről tamoxiffenre), illetve 13 hónap (tamoxiffenről {X}-re) volt.

Az előrehaladott emlődaganatos betegek első vonalbeli kezelésében a túlélés középértéke {X} mellett 34 hónap, míg tamoxifen mellett 30 hónap volt (logrank teszt; $p = 0,53$; nem szignifikáns). A(z) {X}

teljes túlélésre gyakorolt előnyös hatásának hiánya a vizsgálat keresztezett elrendezésével magyarázható.

Második vonalbeli kezelés

Két jól kontrollált klinikai vizsgálatban a letrozol két dózisát (0,5 és 2,5 mg) hasonlították össze megestrol-acetáttal, illetve aminoglutetimiddel olyan előzőleg antiösztrogénekkel kezelt posztmenopauzális nőknél, akik előrehaladott emlőcarcinomában szenvedtek.

A progresszióig eltelt idő tekintetében a különbség nem volt szignifikáns a 2,5 mg letrozol és a megestrol-acetát között ($p = 0,07$). A 2,5mg letrozol szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult, mint a megestrol-acetát az általános objektív tumorválasz (24 % vs. 16 %, $p = 0,04$), a kezelés melletti recidíváig eltelt idő ($p = 0,04$) tekintetében. A teljes túlélés tekintetében a két csoport között nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,2$).

A másik vizsgálatban a tumorválasz tekintetében a két csoport között nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,06$). A 2,5 mg letrozol szignifikánsan hatásosabb volt, mint az aminoglutetimid a progresszióig eltelt idő ($p = 0,008$), a kezelés melletti recidíváig eltelt idő ($p = 0,003$) és a túlélés ($p = 0,002$) tekintetében.

Férfi emlőrák

A(z) {X} emlőrákos férfiaknál történő alkalmazását nem vizsgálták.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A letrozol gyorsan és tökéletesen felszívódik a tápcsatornából (átlagos abszolút biohasznosulása: 99,9%). A táplálék kissé csökkenti a felszívódás sebességét (medián t_{max} : 1 óra éhgyomorra vs. 2 óra tele gyomorra; átlag C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l éhgyomorra vs. $98,7 \pm 18,6$ nmol/l tele gyomorra), de az abszorpció mértéke (AUC) nem változik. Az abszorpció sebességére gyakorolt csekély hatásnak nincs klinikai jelentősége, ezért a letrozol étkezési időpontoktól függetlenül alkalmazható.

Eloszlás

A letrozol kb. 60%-ban kötődik a plazmafehérjékhez, főleg albuminhoz (55%). A letrozol koncentrációja a vörösvérsejtekben a plazmáénak kb. 80%-a. 2,5 mg ^{14}C -vel jelzett letrozol bevétele után a plazma radioaktivitásának kb. 82%-a a változatlan vegyületé volt. A metabolitok szisztémás expozíciója tehát alacsony. A letrozol szöveti megoszlása gyors és széleskörű. Dinamikus egyensúlyi (steady-state) állapotban a látszólagos megoszlási térfogat kb. $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotranszformáció

A letrozol eliminációjának fő mechanizmusa a farmakológiailag inaktív karbinol metabolittá alakulás ($Cl_m = 2,1$ l/óra), amely a máj vérátáramlásához (kb. 90 l/óra) képest viszonylag lassú. A citokróm P450 3A4 és 2A6 izoenzimjei alakítják át a letrozolt ezen metabolittá. Egyéb minor, nem azonosított metabolitokká alakulás és direkt renális, illetve széklettel történő kiválasztás a letrozol eliminációjában csak csekély szerepet játszik. Egészséges posztmenopauzális önkénteseknél 2,5 mg ^{14}C -vel jelzett letrozol adása után a radioaktivitás 88,2 $\pm$ 7,6%-a vizeletben, 3,8 $\pm$ 0,9%-a a székletben ürült két héten belül. A vizeletbeli radioaktivitás legalább 75%-a, ami legfeljebb 216 óra alatt ürült (a beadott dózis 84,7 $\pm$ 7,8%-a), a karbinol metabolit glükuronidjának, kb. 9%-ban két nem azonosított metabolitoknak és 6%-ban a változatlan letrozolnak volt tulajdonítható.

A látszólagos terminális eliminációs felezési idő a plazmában kb. 2 nap. Napi 2,5 mg adása után a dinamikus egyensúlyi állapot (steady-state) állapot 2-6 hét alatt áll be. A steady-state állapotban a plazmakoncentráció kb. 7-szer magasabb, mint egyetlen 2,5 mg-os adag bevétele után. Ez 1,5-2-szer magasabb az egyszeri dózis kiváltotta plazmakoncentráció alapján számított értéknél. Ez arra utal, hogy a napi 2,5 mg adagban adott letrozol farmakokinetikája csekély mértékben eltér a lineáristól. Mivel a steady-state értékek később állandóak maradnak, arra következtethetünk, hogy folytatódólagos akkumuláció nem következik be.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az életkornak nincs hatása a letrozol farmakokinetikájára.

Veseelégtelenség

Egy különféle vesefunkciójú (24 órás kreatinin-clearance: 9-116 ml/perc) 19 önkéntesen végzett vizsgálatban egyszeri 2,5 mg letrozol bevétel után a gyógyszer farmakokinetikája nem változott.

Májelégtelenség

Egy hasonló vizsgálatban, amelyet különböző májfunkciójú önkéntesekkel végeztek, a közepesen beszűkült májfunkciójú betegekben (Child-Pugh B stádium) az AUC értékét 37%-kal magasabbnak találták, mint az egészségesekben, de ez még a normál májfunkciójú egyének értékhatárain belül esett. Egy másik vizsgálat a letrozol farmakokinetikáját 8 májcirrhosisos és súlyosan beszűkült májfunkciójú beteg (Child-Pugh C stádium) esetében hasonlította össze egyszeri orális alkalmazást követően egészséges önkéntesekkel (n = 8). A 8 egészséges kontrollhoz képest az AUC 95%-kal, míg a $t_{1/2}$ 187%-kal volt magasabb. A(z) {X} tehát óvatossággal, a terápiás haszon/kockázat arány mérlegelését követően adható ilyen betegeknek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Számos preklinikai toxikológiai vizsgálat történt különféle állatfajokban szisztémás vagy célszerv toxicitásra utaló bizonyítékok nélkül.

Rágcsálókban akut toxicitás kismértékű jelei voltak észlelhetők 2000 mg/ttkg-ig terjedő adagok mellett. Kutyaiban a 100 mg/ttkg dózis közepes mértékű toxikus hatást mutatott.

Legfeljebb 12 hónapos ismételt dózisos toxicitási vizsgálatok során patkányokban és kutyaiban a megfigyelt fő jelenségek a gyógyszer farmakológiai hatásának voltak tulajdoníthatóak. Mindkét fajban a mellékhatást nem okozó (no-adverse-effect level) dózis 0,3 mg/ttkg volt.

A letrozol sem az *in vitro* sem az *in vivo* mutagenitási tesztekben nem mutatott genotoxikus hatást.

Egy 104 hetes, patkányokon végzett karcinogénitási tesztben a hím állatokban semmilyen, a kezeléssel kapcsolatos tumornövekedés nem volt. A nőstény állatokban mind a benignus, mind a malignus emlődaganat incidenciája csökkent valamennyi letrozol dózis hatására.

A letrozol a klinikailag releváns dózisok szájon át történő alkalmazását követően vemhes patkányoknál és nyulaknál embriotoxikus és foetotoxikus volt. Azoknál a patkányoknál, amelyeknek élő magzataik voltak, növekedett a foetalis malformációk, köztük a kúpos fej és a cervicalis/centrális vertebrális fúzió előfordulási gyakorisága. A foetalis malformációk megnövekedett incidenciáját nyulaknál nem észlelték. Nem ismert, hogy vajon ez a letrozol farmakológiai hatásával (az ösztrogén bioszintézis gátlásával), vagy saját közvetlen hatásával állt kapcsolatban (lásd 4.3 és 4.6 pont).

A preklinikai megfigyelések a fő farmakológiai hatásra korlátozódtak, amely az egyetlen, állatkísérletekben megfigyelt, emberi alkalmazás szempontjából releváns gyógyszerbiztonsági terület.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

[A tagállam tölti ki]

6.2 Inkompatibilitások

[A tagállam tölti ki]

6.3 Felhasználhatósági időtartam

[A tagállam tölti ki]

6.4 Különleges tárolási előírások

[A tagállam tölti ki]

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

[A tagállam tölti ki]

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

[A tagállam tölti ki]

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

{{Fantázia} név} és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) hatásérősség gyógyszerforma

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

Letrozol

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a(z) {X} és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a(z) {X} szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a(z) {X}-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a(z) {X}-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a(z) {X} és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen gyógyszer a(z) {X}?

A(z) {X} hatóanyaga a letrozol, amely az aromatáz-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik és az emlőrák hormonális (más néven „endokrin”) kezelésére szolgál. Az emlőrák növekedését gyakran serkentik az ösztrogéneknek nevezett női nemi hormonok. A(z) {X} azáltal csökkenti az ösztrogén mennyiségét, hogy gátolja egy, az ösztrogének termelésében szerepet játszó enzim (az „aromatáz”) működését, és ezért gátolhatja azoknak az emlőrákoknak a növekedését, melyek növekedéséhez ösztrogének szükségesek. Ennek következtében a daganatsejtek növekedése és/vagy a szervezet más részeire való áttérése lelassul, vagy leáll.

Mire használják a(z) {X}-t?

A(z) {X}-t az emlőrák kezelésére alkalmazzák olyan nőknél, akik átestek a klimaxon, azaz nem menstruálnak többé.

Az emlőrák kiújulásának megelőzésére szolgál. Alkalmazható az emlőrák műtete előtti első kezelésként olyan esetben, ha az azonnali műtét nem végezhető el, illetve alkalmazható az emlőrák műtete utáni első kezelésként vagy a tamoxifennel végzett öt éves kezelés után. A(z) {X} alkalmazható az előrehaladott emlőrákban szenvedő betegeknél az emlőráknak a szervezet más részeire történő terjedésének megelőzésére is.

Forduljon kezelőorvosához, ha további kérdései vannak a(z) {X} hatásával kapcsolatban, vagy nem biztos abban, hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert.

2. Tudnivalók a(z) {X} szedése előtt

Pontosan kövesse kezelőorvosa utasításait. Azok különbözhetnek az ebben a tájékoztatóban foglalt általános információktól.

Ne szedje a(z) {X}-t

- ha allergiás a letrozolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha még vannak menstruációs vérzései, tehát ha még nincs túl a menopauzán,
- ha terhes,
- ha szoptat.

Ha ezek bármelyike vonatkozik Önre, **ne vegye be ezt a gyógyszert és beszéljen kezelőorvosával.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A(z) {X} szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- ha súlyos vesebetegségben szenved,
- ha súlyos májbetegségben szenved,
- ha kórelőzményében csonttritkulás (osteoporózis) vagy csonttörés szerepel (lásd még a 3. részt: „A(z) {X} kezelés rendszeres ellenőrzése”).

Ha ezek bármelyike vonatkozik Önre, **közlje kezelőorvosával.** Ezt kezelőorvosa figyelembe fogja venni a kezelés előtt és alatt.

Gyermekek és serdülők (18 éves kor alatt)

A készítmény nem alkalmazható gyermek-, illetve serdülőkorban.

Idős (65 éves és idősebb) betegek

A(z) {X}-t a 65 éves vagy idősebb betegek ugyanolyan adagban szedhetik, mint más felnőttek.

Egyéb gyógyszerek és a(z) {X}

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a nem vényköteles gyógyszereket is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- Csak menopauza után szedheti az {X}-t. Mindazonáltal, kezelőorvosának beszélnie kell Önnel megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazásáról, amennyiben a terhesség lehetősége az Ön esetében fennáll a(z) {X}-kezelés alatt.
- Nem szedhet {X}-t, ha terhes vagy szoptat, mivel az ártalmas lehet a magzat, illetve a csecsemő számára.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Amennyiben szédül, fáradt, álmos vagy rosszul érzi magát, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépeket, amíg nem érzi ismét jól magát.

A(z) {X} laktózt tartalmaz

A(z) {X} laktózt (tejcukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a(z) {X}-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A(z) {X} szokásos adagja napi 1 tabletta. A(z) {X} naponta azonos időpontban történő bevétele segít Önnek abban, hogy emlékezzen, mikor kell bevennie a tablettáját.

A tablettát étkezés közben, vagy anélkül, egészben kell lenyelni egy pohár vízzel vagy egyéb folyadékkal.

Mennyi ideig kell szedni a(z) {X}-t

Addig szedje a(z) {X}-t, amíg a kezelőorvosa mondja. Lehet, hogy hónapokig, sőt, évekig kell szednie. Ha kérdései vannak azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig kell szednie a(z) {X}-t, beszéljen a kezelőorvosával.

A(z) {X}-kezelés rendszeres ellenőrzése

Ezt a gyógyszert kizárólag szigorú orvosi felügyelet mellett szabad szedni. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrzi az Ön állapotát, és felméri, hogy a kezelés eléri-e a megfelelő hatást.

A(z) {X} a csontok elvékonyodását vagy csonttritkulást (osteoporózist) okozhat az ösztrogének szintjének csökkentése folytán. Ez azt jelenti, hogy kezelőorvosa a kezelés előtt, alatt és után csontsűrűség-mérés (a csonttritkulás kimutatásának egyik módja) elvégzése mellett dönthet.

Ha az előírtnál több {X}-t vett be

Ha túl sok {X}-t vett be, vagy ha valaki más veszi be véletlenül az Ön gyógyszerét, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy egy kórházhoz tanácsért. Mutassa meg nekik a gyógyszer dobozát. Lehet, hogy orvosi ellátásra lesz szüksége.

Ha elfelejtette bevenni a(z) {X}-t

- Ha már egészen közel van a következő adag bevitelének időpontja (pl. 2 vagy 3 órán belül), ne vegye be a kimaradt adagot, hanem a szokásos időben vegye be a következő adagot.
- Máskülönbén vegye be a gyógyszert amint eszébe jut, majd a következő adagot a szokásos rend szerint vegye be.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a(z) {X} szedését

Ne hagyja abba a(z) {X} szedését, kivéve, ha orvosa mondja. Lásd még a „Mennyi ideig kell szedni a(z) {X}-t” című részt.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások többsége enyhe, illetve közepesen súlyos és általában a kezelés megkezdése után néhány nappal vagy héttel megszűnik.

Bizonyos mellékhatások, pl. a hőhullámok, hajhullás vagy a hüvelyvérzés az ösztrogénhiány következménye lehet.

Ne aggódjon a lehetséges mellékhatások alábbi felsorolása miatt, mert lehet, hogy Ön egyiket sem tapasztalja.

Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek:

Ritka vagy nem gyakori (vagyis 10 000 betegből 1-100 esetében jelentkezhetnek):

- A kar, láb vagy bármely testrész gyengesége, bénulása vagy érzéstelensége, a mozgás-koordináció elvesztése, émelygés, beszédzavar vagy légzési nehézség (agyi rendellenesség, pl. szélütés (sztrók) tünetei).
- Hirtelen fellépő erős mellkasi fájdalom (szívrendellenesség tünete).
- Nehézlégzés, mellkasi fájdalom, ájulás, szapora szívverés, a bőr kékes elszíneződése, illetve a kar vagy a láb (lábfej) hirtelen fellépő fájdalma (vérrögök kialakulására utaló tünetek).
- Véna mentén kialakuló duzzanat és bőrpír, amelyre rendkívül nyomásérzékenység és érintésre esetlegesen jelentkező fájdalom jellemző.
- Fertőzés következtében fellépő súlyos láz, hidegrázás vagy szájfekélyek kialakulása. (a fehérvérsejtek hiánya).
- Tartósan fennálló homályos látás.

Ha a fentiek közül bármelyik előfordul, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli a(z) {X} kezelés alatt:

- Főként az arc és a torok feldagadása (allergiás reakció tünetei).

- A bőr és a szemek sárgasága, hányinger, étvágytalanság, sötét színű vizelet (májgyulladás tünetei).
- Kiütés, a bőr kivörösödése, az ajkak, a szemek és a száj felhólyagosodása, bőrhámlás, láz (bőrbetegség tünetei).

Egyes mellékhatások nagyon gyakoriak. Ezek a mellékhatások 100 betegből több mint 10 esetében jelentkezhetnek.

- Hőhullámok
- Emelkedett koleszterinszint (hiperkoleszterinémia)
- Fáradékonyság
- Fokozott izzadás
- A csontok és az ízületek fájdalma (artralgia)

Ha ezen mellékhatások bármelyike súlyossá válik, értesítse kezelőorvosát.

Egyes mellékhatások gyakoriak. Ezek a mellékhatások 100 betegből 1-10 esetében jelentkezhetnek.

- Bőrkiütés
- Fejfájás
- Szédülés
- Általános rosszullét
- Emésztőrendszeri zavarok, pl. émelygés, hányás, gyomorrontás, székrekedés, hasmenés
- Fokozott vagy csökkent étvágy
- Izomfájdalom
- A csontok elvékonyodása vagy csonttritkulás (osteoporózis), amely egyes esetekben csonttöréseket okoz (lásd még az 3. pontban, a „{X} kezelés rendszeres ellenőrzése” című részt)
- A karok, kezek, lábféjek és a bokák duzzanata (ödéma)
- Depresszió
- Testtömeg-gyarapodás
- Hajhullás
- Emelkedett vérnyomás (hipertónia)
- Hasi fájdalom
- Bőrszárazság
- Hüvelyi vérzés

Ha ezen mellékhatások bármelyike súlyossá válik, értesítse kezelőorvosát.

Más mellékhatások nem gyakoriak. Ezek a mellékhatások 1000 betegből 1-10 esetében jelentkezhetnek.

- Idegrendszeri rendellenességek, pl. szorongás, idegesség, ingerlékenység, álmoság, emlékezetzavar, aluszékonyság, álmatlanság
- Az érzékelés zavara (elsősorban a tapintásé)
- Szemrendellenességek, pl. homályos látás, szemirritáció
- Szívdobogás-érzet, szapora szívverés
- Bőrtünetek, pl. viszketés (csalánkiütés)
- Hüvelyi váladékozás vagy szárazság
- Ízületi merevség (ízületi gyulladás, artritisz)
- Emlőfájdalom
- Láz
- Szomjúság, az ízlelés zavarai, szájszárazság
- A nyálkahártyák szárazsága
- Testtömeg-csökkenés
- Húgyúti fertőzés, gyakoribb vizelés
- Köhögés
- Emelkedett májenzimszintek

Ha ezen mellékhatások bármelyike súlyossá válik, értesítse kezelőorvosát.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

5. Hogyan kell az {X}-t tárolni?

[A tagállam tölti ki]

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az {X}

- A készítmény hatóanyaga a letrozol. 2,5 mg letrozol filmtablettánként.
- Egyéb összetevő(k)...

[A tagállam tölti ki]

Milyen az {X} külleme és mit tartalmaz a csomagolás

[A tagállam tölti ki]

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

[A tagállam tölti ki]