

- súhrny charakteristických vlastností, označení obalu a písomná informácia pre používateľov navrhnuté držiteľmi povolenia na uvedenie lieku na trh sa hodnotili na základe predloženej dokumentácie a odbornej diskusie s výborom,

výbor CHMP odporučil zmeniť a doplniť povolenia na uvedenie na trh pre liek Femara a súvisiace názvy (pozri Prílohu I), pre ktoré sa v Prílohe III nachádza súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a informácia pre používateľov.

Príloha III

Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov

Poznámka: Tento SPC, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sú verziou platnou v čase rozhodnutia Komisie.

Po rozhodnutí Komisie kompetentné úrady členských štátov, v spolupráci s referenčným štátom, podľa potreby aktualizujú tieto informácie o lieku. Z tohto dôvodu tento SPC, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov nemusia nevyhnutne predstavovať aktuálny text.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

{Vymyslený názov} a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) sila lieková forma
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

[Má byť vyplnené národne]

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

[Má byť vyplnené národne]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Adjuvantná liečba postmenopauzálnych žien s invazívnym karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov vo včasnom štádiu.
- Dlhodobá adjuvantná liečba invazívneho karcinómu prsníka závislého od hormónov u postmenopauzálnych žien, ktoré predtým 5 rokov dostávali štandardnú adjuvantnú liečbu tamoxifénom.
- Liečba prvej línie u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka závislým od hormónov.
- Pokročilý karcinóm prsníka po recidíve alebo progresii choroby u žien v prirodzenom alebo umelo navodenom postmenopauzálnom endokrinnom stave, ktoré boli predtým liečené antiestrogénmi.
- Neoadjuvantná liečba postmenopauzálnych žien s karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov a negativitou HER-2, u ktorých nie je vhodná chemoterapia a nie je indikovaný okamžitý chirurgický zákrok.

Účinnosť sa nepreukázala u pacientok s karcinómom prsníka s negativitou hormonálnych receptorov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelé a staršie pacientky

Odporúčaná dávka {Vymyslený názov} je 2,5 mg raz denne. Nevyžaduje sa úprava dávky u starších pacientok.

U pacientok s pokročilým alebo metastazujúcim karcinómom prsníka sa má v liečbe {Vymyslený názov} pokračovať až do zjavnej progresie nádoru.

Pri adjuvantnom a dlhodobom adjuvantnom používaní sa má v liečbe {Vymyslený názov} pokračovať buď 5 rokov, alebo do recidívy nádoru, podľa toho, čo nastane skôr.

Pri adjuvantnom používaní možno tiež zvážiť sekvenčný plán liečby (letrozol 2 roky, potom tamoxifén 3 roky) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Pri neoadjuvantnom používaní možno v liečbe {Vymyslený názov} pokračovať 4 až 8 mesiacov, aby sa dosiahlo optimálne zmenšenie nádoru. Ak odpoveď na liečbu nie je dostatočná, liečba {Vymyslený názov} sa má ukončiť a má sa stanoviť termín operácie a/alebo prediskutovať s pacientkou ďalšie

možnosti liečby.

Deti a dospelí

Použitie {Vymyslený názov} u detí a dospelých sa neodporúča. Bezpečnosť a účinnosť {Vymyslený názov} u detí a dospelých vo veku do 17 rokov neboli stanovené. Dostupné sú obmedzené údaje, ktoré neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Porucha funkcie obličiek

Nevyžaduje sa úprava dávkovania {Vymyslený názov} u pacientok s insuficienciou obličiek s klírensom kreatinínu ≥ 10 ml/min. Nie sú dostupné postačujúce údaje v prípadoch insuficiencie obličiek s klírensom kreatinínu nižším ako 10 ml/min (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Nevyžaduje sa úprava dávkovania {Vymyslený názov} u pacientok s ľahkou až stredne ťažkou insuficienciou pečene (trieda A alebo B podľa Childa-Pugha). Nie sú dostupné postačujúce údaje v prípadoch ťažkej poruchy funkcie pečene. U pacientok s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) je potrebný dôsledný dohľad (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podania

{Vymyslený názov} sa má užívať perorálne a možno ju užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Predmenopauzálny endokrinný stav
- Gravidita (pozri časť 4.6)
- Laktácia (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Menopauzálny stav

U pacientok s nejasným menopauzálnym stavom sa majú pred začatím liečby {Vymyslený názov} stanoviť koncentrácie luteinizačného hormónu (LH), folikuly stimulujúceho hormónu (FSH) a/alebo estradiolu. {Vymyslený názov} majú dostať len ženy s postmenopauzálnym endokrinným stavom.

Porucha funkcie obličiek

{Vymyslený názov} sa neskúša u dostatočného počtu pacientok s klírensom kreatinínu nižším ako 10 ml/min. Možné riziko/prínos pre takéto pacientky sa má starostlivo zvážiť pred podaním {Vymyslený názov}.

Porucha funkcie pečene

U pacientok s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa systémová expozícia a konečný polčas približne zdvojnásobili v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Takéto pacientky majú byť preto pod dôsledným dohľadom (pozri časť 5.2).

Účinky na kosti

{Vymyslený názov} je látka so silným účinkom znižujúcim koncentrácie estrogénov. Ženám, ktoré majú v anamnéze osteoporózu a/alebo zlomeniny kostí, alebo u ktorých je zvýšené riziko osteoporózy, sa má pred začatím adjuvantnej a dlhodobej adjuvantnej liečby formálne stanoviť minerálna denzita kostí, ktorú je potrebné sledovať počas liečby letrozolom a po nej. Liečba alebo prevencia osteoporózy sa má začať podľa potreby a starostlivo sledovať. Pri adjuvantnom používaní možno tiež zvážiť sekvenčný plán liečby (letrozol 2 roky, potom tamoxifén 3 roky) v závislosti od profilu bezpečnosti u pacientky (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.1).

Ďalšie varovania

Súbežnému použitiu {Vymyslený názov} s tamoxifénom, inými antiestrogénymi látkami alebo liečbe zahŕňajúcej estrogény je potrebné sa vyhnúť, pretože tieto látky môžu znížiť farmakologický účinok

letrozolu (pozri časť 4.5).

Keďže tablety obsahujú laktózu, použitie {Vymyslený názov} sa neodporúča u pacientok so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, závažného deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Metabolizmus letrozolu je čiastočne sprostredkovaný CYP2A6 a CYP3A4. Cimetidín, slabý nešpecifický inhibítor enzýmov CYP450, neovplyvnil koncentrácie letrozolu v plazme. Účinok silných inhibítorov CYP450 nie je známy.

Doteraz nie sú klinické skúsenosti s použitím {Vymyslený názov} v kombinácii estrogénmi alebo inými antineoplastickými látkami, okrem tamoxifénu. Tamoxifén, iné antiestrogénne látky alebo liečba zahŕňajúca estrogény môžu znížiť farmakologický účinok letrozolu. Okrem toho sa preukázalo, že súbežné podávanie tamoxifénu s letrozolom podstatne znižuje koncentrácie letrozolu v plazme. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému použitiu letrozolu s tamoxifénom, inými antiestrogénnymi látkami alebo estrogénmi.

Letrozol inhibuje *in vitro* izoenzýmy 2A6 a mierne 2C19 cytochrómu P450, čoho klinický význam ale nie je známy. Pri podávaní letrozolu súbežne s liekmi, ktorých eliminácia závisí hlavne od týchto izoenzýmov a ktoré majú úzky terapeutický index (napr. fenytoín, klopidoogrel), je preto potrebná opatrnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy s perimenopauzálnym stavom alebo schopnosťou otehotnieť

{Vymyslený názov} sa má používať len u žien s jasne preukázaným postmenopauzálnym stavom (pozri časť 4.4). Keďže sú hlásenia o ženách, ktorým sa obnovila funkcia vaječníkov počas liečby {Vymyslený názov} napriek jasnému postmenopauzálnemu stavu na začiatku liečby, lekár má s pacientkou prediskutovať vhodnú antikoncepciu, keď je to potrebné.

Gravidita

Na základe skúseností u ľudí, pri ktorých sa vyskytli ojedinelé prípady vrodených chýb (fúzia labií, nejednoznačné genitálie), {Vymyslený názov} môže vyvolať vrodené malformácie, keď je podávaná počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

{Vymyslený názov} je kontraindikovaná počas gravidity (pozri časti 4.3 a 5.3).

Laktácia

Nie je známe, či sa letrozol a jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

{Vymyslený názov} je kontraindikovaná počas laktácie (pozri časť 4.3).

Fertilita

Farmakologickým účinkom letrozolu je zníženie tvorby estrogénov inhibíciou aromatázy. U predmenopauzálnych žien vyvoláva inhibícia syntézy estrogénov reaktívne zvýšenie koncentrácií gonadotropínov (LH, FSH). Zvýšené koncentrácie FSH potom stimulujú rast folikulov a môžu vyvolať ovuláciu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

{Vymyslený názov} má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pretože sa pri používaní {Vymyslený názov} pozorovala únava a závraty a menej často sa zaznamenala somnolencia, pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov sa odporúča opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Frekvencie nežiaducich reakcií na {Vymyslený názov} sa zakladajú hlavne na údajoch získaných v klinických skúšaníach.

Nežiaduce reakcie sa vyskytli približne u jednej tretiny pacientok liečených {Vymyslený názov} pri metastazujúcom ochorení a u približne 80 % pacientok pri adjuvantnej liečbe, ako aj pri dlhodobej adjuvantnej liečbe. Väčšina týchto nežiaducich reakcií sa vyskytla počas niekoľkých prvých týždňov liečby.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických skúšaníach boli návaly tepla, hypercholesterolémia, artralgia, únava, zvýšené potenie a nauzea.

Ďalšie dôležité nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť pri {Vymyslený názov}, sú: udalosti súvisiace s kosťou, napr. osteoporóza a/alebo zlomeniny kostí a kardiovaskulárne udalosti (vrátane cerebrovaskulárnych a tromboembolických príhod). Kategórie frekvencií týchto nežiaducich reakcií sú uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich reakcií na {Vymyslený názov} sa zakladajú hlavne na údajoch získaných v klinických skúšaníach.

Nasledujúce nežiaduce reakcie na liek uvedené v Tabuľke 1 sa zaznamenali v klinických skúšaníach a pri postmarketingových skúsenostiach s {Vymyslený názov}:

Tabuľka 1

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté $\geq 10\%$, časté $\geq 1\%$ až $<10\%$, menej časté $\geq 0,1\%$ až $<1\%$, zriedkavé $\geq 0,01\%$ až $<0,1\%$, veľmi zriedkavé $<0,01\%$, neznáme (z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy

Menej časté: Infekcia močových ciest

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Menej časté: Nádorová bolesť¹

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: Leukopénia

Poruchy imunitného systému

Neznáme: Anafylaktická reakcia

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté: Hypercholesterolémia

Časté: Anorexia, zvýšenie chuti do jedenia

Psychické poruchy

Časté: Depresia

Menej časté: Úzkosť (vrátane nervozity), podráždenosť

Poruchy nervového systému

Časté: Bolesť hlavy, závraty

Menej časté: Somnolencia, nespavosť, zhoršenie pamäti, dyzestézia (vrátane parestézie, hypestézie), poruchy chuti, cerebrovaskulárna príhoda

Poruchy oka

Menej časté: Katarakta, podráždenie očí, neostre videnie

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: Palpitácie¹, tachykardia, ischemické srdcové príhody (vrátane novej alebo zhoršujúcej sa angina pectoris, angina pectoris vyžadujúca chirurgický zákrok, infarkt myokardu a ischemia myokardu)

Poruchy ciev

Veľmi časté: Návaly tepla

Časté: Hypertenzia

Menej časté: Tromboflebitída (vrátane tromboflebitídy povrchových a hlbokých žíl)

Zriedkavé: Pľúcna embólia, arteriálna trombóza, cerebrovaskulárny infarkt

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Dyspnoe, kašeľ

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Nauzea, dyspepsia¹, zápcha, bolesť brucha, hnačka, vracanie

Menej časté: Suchosť v ústach, stomatitída¹

Poruchy pečene a žľazových ciest

Menej časté: Zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov

Neznáme: Hepatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: Zvýšené potenie

Časté: Alopécia, exantém (vrátane erytematózneho, makulopapulárneho, psoriatického a vezikulárneho exantému), suchosť kože

Menej časté: Pruritus, urtikária

Neznáme: Angioedém, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi časté: Artralgia

Časté: Myalgia, bolesť kostí¹, osteoporóza, zlomeniny kostí

Menej časté: Artritída

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: Častejšie močenie

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Časté: Vaginálne krvácanie

Menej časté: Vaginálny výtok, suchosť pošvy, bolesť prsníkov

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: Únava (vrátane slabosti, celkovej nevoľnosti)

Časté: Periférny edém

Menej časté: Generalizovaný edém, suchosť slizníc, smäd, pyrexia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: Zvýšenie telesnej hmotnosti

Menej časté: Zníženie telesnej hmotnosti

¹ Nežiaduce reakcie na liek hlásené len pri metastazujúcom ochorení

Niektoré nežiaduce reakcie boli hlásené s výrazne odlišnými frekvenciami pri adjuvantnej liečbe. Nasledujúce tabuľky poskytujú údaje o významných rozdieloch pri {Vymyslený názov} oproti monoterapii tamoxifénom a pri sekvenčnej liečbe {Vymyslený názov}-tamoxifénom:

Tabuľka 2 Adjuvantná monoterapia {Vymyslený názov} oproti monoterapii tamoxifénom – nežiaduce udalosti s významnými rozdielmi

	Incidencia pri {Vymyslený názov}	Incidencia pri tamoxiféne
Zlomenina kosti	10,1 % (13,8 %)	7,1 % (10,5 %)
Osteoporóza	5,1 % (5,1 %)	2,7 % (2,7 %)
Tromboembolické príhody	2,1 % (2,9 %)	3,6 % (4,5 %)
Infarkt myokardu	1,0 % (1,5 %)	0,5 % (1,0 %)
Hyperplázia endometria / karcinóm endometria	0,2 % (0,4 %)	2,3 % (2,9 %)
Poznámka: Medián trvania liečby 60 mesiacov. Obdobie hlásení zahŕňa obdobie liečby a 30 dní po ukončení liečby. Percentá v zátvorkách uvádzajú frekvenciu udalostí kedykoľvek po randomizácii, vrátane obdobia liečby po klinickom skúšaní. Medián ďalšieho sledovania bol 73 mesiacov.		

Tabuľka 3 Sekvenčná liečba oproti monoterapii {Vymyslený názov} – nežiaduce udalosti s významnými rozdielmi

	Monoterapia {Vymyslený názov}	{Vymyslený názov}->tamoxifén	Tamoxifén->{Vymyslený názov}
Zlomeniny kostí	9,9 %	7,6 %*	9,6 %
Proliferatívne poruchy endometria	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Hypercholesterolémia	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Návaly tepla	37,7 %	41,7 %**	43,9 %**
Vaginálne krvácanie	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
* Významne menej ako pri monoterapii {Vymyslený názov} ** Významne viac ako pri monoterapii {Vymyslený názov} Poznámka: Obdobie hlásení je počas liečby alebo počas 30 dní po ukončení liečby			

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace so srdcom

Pri adjuvantnom použití sa popri údajoch uvedených v Tabuľke 2 zaznamenali nasledujúce nežiaduce udalosti pri {Vymyslený názov} a pri tamoxiféne (medián trvania liečby 60 mesiacov a 30 dní): angina pectoris vyžadujúca chirurgický zákrok (1,0 % oproti 1,0 %); zlyhávanie srdca (1,1 % oproti 0,6 %); hypertenzia (5,6 % oproti 5,7 %); cerebrovaskulárna príhoda/tranzitórny ischemický atak (2,1 % oproti 1,9 %).

Pri dlhodobom adjuvantnom použití sa zaznamenali pri {Vymyslený názov} (medián trvania liečby 5 rokov) a pri placebe (medián trvania liečby 3 roky): angina pectoris vyžadujúca chirurgický zákrok (0,8 % oproti 0,6 %); nová alebo zhoršujúca sa angina pectoris (1,4 % oproti 1,0 %); infarkt myokardu (1,0 % oproti 0,7 %); tromboembolická príhoda* (0,9 % oproti 0,3 %); cievna mozgová príhoda/tranzitórny ischemický atak* (1,5 % oproti 0,8 %).

Pri udalostiach označených * boli významné štatistické rozdiely medzi týmito dvomi skupinami liečby.

Nežiaduce reakcie súvisiace so skeletom

Údaje o bezpečnosti súvisiace so skeletom pri adjuvantnom použití, pozri Tabuľku 2.

Pri dlhodobom adjuvantnom použití sa u významne viac pacientok liečených {Vymyslený názov} vyskytli zlomeniny kostí alebo osteoporóza (zlomeniny kostí 10,4 % a osteoporóza 12,2 %) ako u pacientok v skupine placebo (5,8 % a 6,4 %). Medián trvania liečby bol 5 rokov pri {Vymyslený názov} v porovnaní s 3 rokmi pri placebe.

4.9 Predávkovanie

Zaznamenali sa ojedinelé prípady predávkovania {Vymyslený názov}.

Nie je známa špecifická liečba predávkovania; liečba má byť symptomatická a podporná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinná liečba. Antagonisty hormónov a príbuzné liečivá: inhibítor aromatázy, ATC kód: L02BG04.

Farmakodynamické účinky

Odstránenie stimulácie rastu sprostredkovaného estrogénmi je predpokladom pre reakciu nádoru na liečbu v prípadoch, keď rast nádorového tkaniva závisí od prítomnosti estrogénov a použije sa hormonálna liečba. U postmenopauzálnych žien estrogény vznikajú hlavne pôsobením enzýmu aromatázy, ktorá premieňa nadobličkové androgény - predovšetkým androstendión a testosterón - na estrón a estradiol. Potlačenie biosyntézy estrogénov v periférnych tkanivách a v samotnom nádorovom tkanive sa preto dá dosiahnuť špecifickou inhibíciou enzýmu aromatázy.

Letrozol je nesteroidový inhibítor aromatázy. Inhibuje enzým aromatázu kompetitívnou väzbou na hem cytochrómu P450 aromatázy, čo má za následok zníženie biosyntézy estrogénov vo všetkých tkanivách, v ktorých je prítomná.

U zdravých postmenopauzálnych žien znížia jednorazové dávky 0,1 mg, 0,5 mg a 2,5 mg letrozolu sérový estrón a estradiol o 75 %, 78 % a 78 % oproti východiskovým hodnotám. Maximálne zníženie sa dosiahne za 48-78 hodín.

U postmenopauzálnych pacientok s pokročilým karcinómom prsníka znížia denné dávky 0,1 až 5 mg plazmatickú koncentráciu estradiolu, estrónu a estrónsulfátu o 75-95 % oproti východiskovým hodnotám u všetkých liečených pacientok. Pri dávkach 0,5 mg a vyšších boli pri stanovení mnohé hodnoty estrónu a estrónsulfátu pod hranicou dôkazu, čo naznačuje, že týmito dávkami sa dosiahne väčší útlm estrogénov. Útlm estrogénov pretrvával počas celej liečby u všetkých týchto pacientok.

Letrozol je vysoko špecifický v inhibovaní aktivity aromatázy. Zníženie tvorby steroidov v nadobličkách sa nepozorovalo. Nezistili sa žiadne klinicky významné zmeny plazmatických koncentrácií kortizolu, aldosterónu, 11-deoxykortizolu, 17-hydroxyprogesterónu a ACTH, alebo aktivity renínu v plazme u postmenopauzálnych pacientok liečených dennými dávkami 0,1 až 5 mg letrozolu. ACTH-stimulačný test vykonaný po 6 a 12 týždňoch liečby dennými dávkami 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg a 5 mg nenaznačil žiadny útlm tvorby aldosterónu alebo kortizolu. Suplementácia glukokortikoidov a mineralokortikoidov preto nie je potrebná.

Nezaznamenali sa žiadne zmeny plazmatických koncentrácií androgénov (androstendiónu a testosterónu) u zdravých postmenopauzálnych žien po jednorazových dávkach 0,1 mg, 0,5 mg a 2,5 mg letrozolu, alebo plazmatických koncentrácií androstendiónu u postmenopauzálnych pacientok liečených dennými dávkami 0,1 až 5 mg, čo naznačuje, že blokáda biosyntézy estrogénov nevedie ku hromadeniu androgénnych prekursorov. U pacientok nie sú letrozolom ovplyvnené plazmatické hladiny LH a FSH, ani činnosť štítnej žľazy, ako sa zistilo testom vychytávania TSH, T4 a T3.

Adjuvantná liečba

Klinické skúšanie BIG 1-98

BIG 1-98 bolo multicentrické dvojito zaslepené klinické skúšanie, v ktorom viac ako 8 000 postmenopauzálnych žien s karcinómom prsníka s pozitívnou hormonálnych receptorov vo včasnom štádiu bolo randomizovaných na jeden z nasledujúcich druhov liečby: A: tamoxifén 5 rokov;

B: {Vymyslený názov} 5 rokov; C: tamoxifén 2 roky, potom {Vymyslený názov} 3 roky; D: {Vymyslený názov} 2 roky, potom tamoxifén 3 roky.

Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez ochorenia (DFS); sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli čas do vzdialenej metastázy (TDM), prežívanie bez vzdialeného ochorenia (DDFS), celkové prežívanie (OS), prežívanie bez systémového ochorenia (SDFS), invazívny kontralaterálny karcinóm prsníka a čas do recidívy karcinómu prsníka.

Výsledky účinnosti pri mediáne ďalšieho sledovania 26 a 60 mesiacov

Údaje v Tabuľke 4 predstavujú výsledky primárnej základnej analýzy (PCA) vychádzajúcej z údajov v skupinách monoterapie (A a B) a v dvoch skupinách so zmenou liečby (C a D) pri mediáne trvania liečby 24 mesiacov a mediáne ďalšieho sledovania 26 mesiacov, ako aj pri mediáne trvania liečby 32 mesiacov a mediáne ďalšieho sledovania 60 mesiacov.

Podiel DFS po 5 rokoch bol 84 % pri {Vymyslený názov} a 81,4 % pri tamoxiféne.

Tabuľka 4 Primárna základná analýza: Prežívanie bez ochorenia a celkové prežívanie pri mediáne ďalšieho sledovania 26 mesiacov a mediáne ďalšieho sledovania 60 mesiacov (populácia ITT)

	Primárna základná analýza					
	Medián ďalšieho sledovania 26 mesiacov			Medián ďalšieho sledovania 60 mesiacov		
	{Vymyslený názov} N=4003	Tamoxifén N=4007	HR ¹ (95 % CI) p	{Vymyslený názov} N=4003	Tamoxifén N=4007	HR ¹ (95 % CI) p
Prežívanie bez ochorenia (primárne) - udalosti (definícia podľa protokolu ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93)	585	664	0,86 (0,77; 0,96)
Celkové prežívanie (sekundárne)	166	192	0,86	330	374	0,87
Počet úmrtí			(0,70; 1,06)			(0,75; 1,01)

HR = pomer rizika; CI = interval spoľahlivosti

¹ Log rank test, stratifikovaný podľa zvolenej randomizácie a použitia chemoterapie (áno/nie)

² Udalosti súvisiace s DFS: lokoregionálna recidíva, vzdialená metastáza, invazívny kontralaterálny karcinóm prsníka, druhá primárna malignita (nie prsníka), smrť z akejkoľvek príčiny bez predchádzajúcej udalosti súvisiacej s malignitou.

Výsledky pri mediáne ďalšieho sledovania 73 mesiacov (len skupiny monoterapie)

Dlhodobá aktualizácia účinnosti monoterapie {Vymyslený názov} v porovnaní s monoterapiou tamoxifénom v analýze skupín monoterapie (MAA) (medián trvania adjuvantnej liečby: 5 rokov) je uvedená v Tabuľke 5.

Tabuľka 5 Analýza skupín monoterapie: Prežívanie bez ochorenia a celkové prežívanie pri mediáne ďalšieho sledovania 73 mesiacov (populácia ITT)

	{Vymyslený názov}	Tamoxifén N=2459	Pomer rizika ¹ (95 % CI)	Hodnota p
Prežívanie bez ochorenia - udalosti (primárne) ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Čas do vzdialenej metastázy (sekundárne)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Celkové prežívanie (sekundárne) - úmrtia	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
Cenzorovaná analýza DFS ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
Cenzorovaná analýza OS ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

¹ Log rank test, stratifikovaný podľa zvolenej randomizácie a použitia chemoterapie (áno/nie)

² Udalosti súvisiace s DFS: lokoregionálna recidíva, vzdialená metastáza, invazívny kontralaterálny karcinóm prsníka, druhá primárna malignita (nie prsníka), smrť z akejkoľvek príčiny bez predchádzajúcej udalosti súvisiacej s malignitou.

³ Pozorovania v skupine tamoxifénu cenzorované pri dátume selektívnej zmeny liečby na letrozol

Analýza sekvenčnej liečby (STA)

Analýza sekvenčnej liečby (STA) sa zaoberá druhou primárnou otázkou BIG 1-98, a to či sekvenčné použitie tamoxifénu a letrozolu je lepšie ako monoterapia. Pri zmene liečby neboli významné rozdiely v DFS, OS, SDFS alebo DDFS vzhľadom na monoterapiu (Tabuľka 6).

Tabuľka 6 Analýza prežívania bez ochorenia pri sekvenčnej liečbe letrozolom ako začiatočnou hormonálnou látkou (populácia so zmenou liečby STA)

	N	Počet udalostí ¹	Pomer rizika ²	(97,5 % interval spoľahlivosti)	Coxov model Hodnota p
[Letrozol→]Tamoxifén	1460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
Letrozol	1463	178			

¹ Definované podľa protokolu, zahŕňajúce druhé primárne malignity iné ako karcinóm prsníka, po zmene liečby / po viac ako dvoch rokoch

² Upravené podľa použitia chemoterapie

Významné rozdiely v DFS, OS, SDFS alebo DDFS neboli pri žiadnej STA pri párových porovnaníach od randomizácie (Tabuľka 7).

Tabuľka 7 Analýzy prežívania bez ochorenia od randomizácie pri sekvenčnej liečbe (STA-R) (populácia ITT STA-R)

	Letrozol → Tamoxifén	Letrozol
Počet pacientok	1540	1546
Počet pacientok s udalosťami súvisiacimi s DFS (definícia podľa protokolu)	236	248
Pomer rizika ¹ (99 % CI)	0,96 (0,76; 1,21)	
	Letrozol → Tamoxifén	Tamoxifén²
Počet pacientok	1540	1548
Počet pacientok s udalosťami súvisiacimi s DFS (definícia podľa protokolu)	236	269
Pomer rizika ¹ (99 % CI)	0,87 (0,69; 1,09)	

¹ Upravené podľa použitia chemoterapie (áno/nie)

² 624 (40 %) pacientok selektívne prešlo na letrozol po odslepení skupiny tamoxifénu v r. 2005

Klinické skúšanie D2407

Klinické skúšanie D2407 je otvorené, randomizované, multicentrické poregistračné klinické skúšanie bezpečnosti, určené na porovnanie účinkov adjuvantnej liečby letrozolom a tamoxifénom na minerálnu densitu kostí (BMD) a profily sérových lipidov. Celkovo 262 pacientok dostávalo buď letrozol 5 rokov, alebo tamoxifén 2 roky a potom letrozol 3 roky.

Po 24 mesiacoch bol štatisticky významný rozdiel v primárnom ukazovateli; BMD lumbálnej chrbtice (L2-L4) vykazovala medián poklesu 4,1 % pri letrozole v porovnaní s mediánom zvýšenia 0,3 % pri tamoxiféne.

U žiadnej pacientky s normálnou východiskovou BMD nevznikla osteoporóza počas 2 rokov liečby a len u 1 pacientky s východiskovou osteopéniou (hodnota T -1,9) sa osteoporóza vyvinula v období liečby (stanovená pri centrálnej vyhodnotení).

Výsledky BMD pre celý bedrový kĺb boli podobné ako pri lumbálnej chrbtici, ale menej výrazné.

Medzi druhmi liečby nebol významný rozdiel vo výskyte zlomenín – 15 % v skupine letrozolu a 17 % v skupine tamoxifénu.

Medián koncentrácií celkového cholesterolu v skupine tamoxifénu sa znížil o 16 % po 6 mesiacoch v porovnaní s východiskovou hodnotou a tento pokles pretrval pri následných návštevách do 24 mesiacov. V skupine letrozolu boli koncentrácie celkového cholesterolu časom pomerne stabilné, pričom v každom časovom bode vykazovali štatisticky významný rozdiel v prospech tamoxifénu.

Dlhodobá adjuvantná liečba (MA-I7)

V multicentrickom, dvojito zaslepenom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom (MA-I7), bolo viac ako 5 100 postmenopauzálnych žien s receptorovo pozitívnym alebo neznámym statusom primárneho karcinómu prsníka, ktoré ukončili adjuvantnú liečbu tamoxifénom (4,5 až 6 rokov), randomizovaných buď na {Vymyslený názov}, alebo placebo počas 5 rokov.

Primárnym ukazovateľom bolo prežívanie bez ochorenia, definované ako interval medzi randomizáciou a najskorším výskytom lokoregionálnej recidívy, vzdialenou metastázou alebo kontralaterálnym karcinómom prsníka.

Prvá plánovaná predbežná analýza pri mediáne ďalšieho sledovania približne 28 mesiacov (25 % pacientok bolo sledovaných najmenej 38 mesiacov) ukázala, že {Vymyslený názov} významne

znižila riziko recidívy karcinómu prsníka o 42 % v porovnaní s placebom (HR 0,58; 95 % CI 0,45; 0,76; p=0,00003). Prínos v prospech letrozolu sa pozoroval bez ohľadu na status lymfatických uzlín. V celkovom prežívaní nebol významný rozdiel: ({Vymyslený názov} 51 úmrtí; placebo 62; HR 0,82; 95 % CI 0,56; 1,19).

V dôsledku toho bolo klinické skúšanie po prvej predbežnej analýze odslepené, pokračovalo s otvoreným usporiadaním a pacientky v skupine placebo mohli prejsť na liečbu {Vymyslený názov} počas 5 rokov. Viac ako 60 % vhodných pacientok (bez ochorenia pri odslepení) sa rozhodlo prejsť na {Vymyslený názov}. Do konečnej analýzy bolo zahrnutých 1 551 žien, ktoré prešli z placebo na {Vymyslený názov} s mediánom 31 mesiacov (rozmedzie 12 až 106 mesiacov) po ukončení adjuvantnej liečby tamoxifénom. Medián trvania podávania {Vymyslený názov} po zmene liečby bol 40 mesiacov.

Konečná analýza uskutočnená pri mediáne ďalšieho sledovania 62 mesiacov potvrdila významné zníženie rizika recidívy karcinómu prsníka pri {Vymyslený názov}.

Tabuľka 8 Prežívanie bez ochorenia a celkové prežívanie (modifikovaná populácia ITT)

	Medián ďalšieho sledovania 28 mesiacov			Medián ďalšieho sledovania 62 mesiacov		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95 % CI) ² Hodnota p	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95 % CI) ² Hodnota p
Prežívanie bez ochorenia³						
Udalosti	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)
Podiel so 4-ročným DFS ³	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Prežívanie bez ochorenia , vrátane úmrtí z akejkoľvek príčiny						
Udalosti	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3 %)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77; 1,03)
Podiel s 5-ročným DFS	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Vzdialené metastázy						
Udalosti	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 prežívanie						
Úmrtia	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95; 1,36)
Úmrtia ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1 %)	170 ⁶ (6,6 %)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = pomer rizika; CI = interval spoľahlivosti

¹ Keď sa klinické skúšanie odslepilo v r. 2003, 1 551 pacientok v skupine randomizovanej na placebo (60 % vhodných na zmenu liečby, t.j. ktoré boli bez ochorenia) prešlo na letrozol s mediánom 31 mesiacov po randomizácii. Uvedené analýzy ignorujú selektívny prechod na inú liečbu.

² Stratifikované podľa statusu receptorov, statusu uzlín a predchádzajúcej adjuvantnej chemoterapie.

³ Definícia udalostí súvisiacich podľa protokolu s prežívaním bez ochorenia: lokoregionálna recidíva, vzdialená metastáza alebo kontralaterálny karcinóm prsníka.

⁴ Výskumná analýza cenzorujúca časy ďalšieho sledovania k dátumu zmeny liečby (ak sa uskutočnila) v skupine placebo.

⁵ Medián ďalšieho sledovania 62 mesiacov.

⁶ Medián ďalšieho sledovania do zmeny liečby (ak sa uskutočnila) 37 mesiacov.

V čiastkovom klinickom skúšaní MA-17 zameranom na kosti, v ktorom sa súbežne podávali vápnik a

vitamín D, došlo k väčšiemu poklesu BMD oproti východiskovým hodnotám pri {Vymyslený názov} v porovnaní s placebom. Jediný štatisticky významný rozdiel sa vyskytol po 2 rokoch pri BMD celého bedrového kĺbu (medián poklesu pri letrozole 3,8 % oproti mediánu poklesu pri placebe 2,0 %).

V čiastkovom klinickom skúšaní MA-17 zameranom na lipidy neboli významné rozdiely medzi letrozolom a placebom v celkovom cholesterole alebo v akejkoľvek lipidovej frakcii.

V aktualizovanom čiastkovom klinickom skúšaní zameranom na kvalitu života neboli významné rozdiely medzi druhmi liečby v súhrnnom skóre fyzickej zložky alebo súhrnnom skóre mentálnej zložky, alebo v skóre pre akúkoľvek oblasť v hodnotení SF-36. V hodnotení MENQOL malo významne viac žien najväčšie problémy (spravidla v prvom roku liečby) so symptómami spôsobenými nedostatkom estrogénov – návaly tepla a suchosť pošvy. Symptóm, ktorý spôsoboval problémy najviac pacientkám v oboch skupinách liečby, bola bolesť svalov, so štatisticky významným rozdielom v prospech placeba.

Neoadjuvantná liečba

Dvojito slepé klinické skúšanie (P024) sa uskutočnilo u 337 postmenopauzálnych pacientok s karcinómom prsníka, ktorým bola náhodne pridelená buď liečba {Vymyslený názov} 2,5 mg počas 4 mesiacov, alebo tamoxifénom počas 4 mesiacov. Na začiatku klinického skúšania mali všetky pacientky nádory v štádiu T2-T4c, N0-2, M0, pozitivitu ER a/alebo PgR a žiadna z pacientok by sa nebola kvalifikovala na chirurgický zákrok zachovávajúci prsník. Podľa klinického hodnotenia bolo 55 % objektívnych odpovedí v skupine {Vymyslený názov} oproti 36 % v skupine tamoxifénu ($p<0,001$). Tieto nálezy vždy potvrdilo vyšetrenie ultrazvukom ({Vymyslený názov} 35 % oproti tamoxifénu 25 %, $p=0,04$) a mamografiou ({Vymyslený názov} 34 % oproti tamoxifénu 16 %, $p<0,001$). Celkovo 45 % pacientok v skupine {Vymyslený názov} oproti 35 % pacientok v skupine tamoxifénu ($p=0,02$) podstúpilo liečbu zachovávajúcu prsník. Počas 4-mesačného obdobia liečby pred operáciou malo pri klinickom hodnotení progresiu ochorenia 12 % pacientok liečených {Vymyslený názov} a 17 % pacientok liečených tamoxifénom.

Liečba prvej línie

Vykonalo sa jedno kontrolované, dvojito zaslepené klinické skúšanie, v ktorom sa porovnávala {Vymyslený názov} (letrozol) 2,5 mg s tamoxifénom 20 mg ako liečba prvej línie u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka. U 907 žien bol letrozol účinnejší ako tamoxifén vzhľadom na čas do progresie (primárny ukazovateľ) a celkovú objektívnu odpoveď, čas do zlyhania liečby a klinický prínos.

Výsledky sú zhrnuté v Tabuľke 6.

Tabuľka 9 Výsledky pri mediáne ďalšieho sledovania 32 mesiacov

Premenná	Štatistika	{Vymyslený názov} N=453	Tamoxifén N=454
Čas do progresie	Medián	9,4 mesiacov	6,0 mesiacov
	(95 % CI pre medián)	(8,9; 11,6 mesiacov)	(5,4; 6,3 mesiacov)
	Pomer rizika (HR)		0,72
	(95 % CI pre HR)		(0,62; 0,83)
	p		<0,0001
Podiel objektívnych odpovedí (ORR)	CR+PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95 % CI pre podiel)	(28, 36 %)	(17, 25 %)
	Pomer		1,78
	pravdepodobnosti		
	(95 % CI pre pomer pravdepodobnosti)		(1,32; 2,40)
	p		0,0002

Čas do progresie bol významne dlhší a podiel odpovedí bol významne vyšší pri letrozole bez ohľadu

na to, či sa podala alebo nepodala adjuvantná antiestrogénová liečba. Čas do progresie bol významne dlhší pri letrozole bez ohľadu na dominantné miesto choroby. Medián času do progresie bol 12,1 mesiacov pri {Vymyslený názov} a 6,4 mesiacov pri tamoxiféne u pacientok s ochorením len mäkkých tkanív a medián 8,3 mesiacov pri {Vymyslený názov} a 4,6 mesiacov pri tamoxiféne u pacientok s metastázami vo vnútorných orgánoch.

Usporiadanie klinického skúšania umožňovalo pacientkám prejsť pri progresii ochorenia na druhú liečbu alebo ukončiť účasť v klinickom skúšaní. Približne 50 % pacientok prešlo do skupiny druhej liečby a zmena liečby bola prakticky ukončená do 36 mesiacov. Medián času do zmeny liečby bol 17 mesiacov ({Vymyslený názov} na tamoxifén) a 13 mesiacov (tamoxifén na {Vymyslený názov}).

Podanie {Vymyslený názov} ako liečby prvej línie pokročilého karcinómu prsníka malo za následok celkové prežívanie s mediánom 34 mesiacov v porovnaní s 30 mesiacmi pri tamoxiféne (logrank test $p=0,53$, nie významné). Nedostatočný prínos {Vymyslený názov} vzhľadom na celkové prežívanie by bolo možné vysvetliť zmenou liečby zahrnutou v usporiadaní klinického skúšania.

Liečba druhej línie

Vykonal sa dve dobre kontrolované klinické skúšania, v ktorých sa porovnával letrozol v dvoch dávkach (0,5 mg a 2,5 mg) s megestrolacetátom a aminoglutetimidom u postmenopauzálnych žien s pokročilým karcinómom prsníka, ktoré boli predtým liečené antiestrogénmi.

Čas do progresie sa významne nelíšil medzi letrozolom 2,5 mg a megestrolacetátom ($p=0,07$). Pozorovali sa štatisticky významné rozdiely v prospech letrozolu 2,5 mg v porovnaní s megestrolacetátom v celkovej objektívnej odpovedi nádoru (24 % oproti 16 %, $p=0,04$) a v čase do zlyhania liečby ($p=0,04$). Celkové prežívanie v oboch skupinách sa významne nelíšilo ($p=0,2$).

V druhom klinickom skúšaní sa podiel odpovedí významne nelíšil medzi letrozolom 2,5 mg a aminoglutetimidom ($p=0,06$). Letrozol 2,5 mg bol štatisticky lepší ako aminoglutetimid vzhľadom na čas do progresie ($p=0,008$), čas do zlyhania liečby ($p=0,003$) a celkové prežívanie ($p=0,002$).

Karcinóm prsníka u mužov

Použitie {Vymyslený názov} u mužov s karcinómom prsníka sa neskúmalo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Letrozol sa rýchlo a úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu (priemerná absolútna biologická dostupnosť: 99,9 %). Jedlo mierne znižuje rýchlosť absorpcie (medián $t_{\max}$ 1 hodina nalačno oproti 2 hodinám po jedle; a priemerná $C_{\max}$ $129 \pm 20,3$ nmol/l nalačno oproti $98,7 \pm 18,6$ nmol/l po jedle), ale miera absorpcie (AUC) sa nemení. Malý vplyv na rýchlosť absorpcie sa nepovažuje za klinicky významný, preto možno letrozol užívať bez ohľadu na čas jedla.

Distribúcia

Približne 60 % letrozolu sa viaže na bielkoviny plazmy, hlavne na albumíny (55 %). Koncentrácia letrozolu v erytrocytoch predstavuje asi 80 % koncentrácie v plazme. Po podaní 2,5 mg letrozolu značeného ^{14}C zodpovedalo približne 82 % rádioaktivity v plazme nezmenenej látke. Systémová expozícia metabolitom je preto nízka. Letrozol sa rýchlo a vo veľkej miere distribuuje do tkanív. Jeho zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave je asi $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformácia

Metabolický klírens na farmakologicky neúčinný karbinolový metabolit je hlavnou eliminačnou dráhou letrozolu ($\text{CL}_m = 2,1$ l/hod), je však pomerne pomalý, keď sa porovnáva s prietokom krvi pečenu (asi 90 l/hod). Zistilo sa, že izoenzýmy 3A4 a 2A6 cytochrómu P450 sú schopné premieňať letrozol na tento metabolit. Tvorba vedľajších neidentifikovaných metabolitov a priame vylučovanie obličkami a stolicou majú iba menší význam v celkovej eliminácii letrozolu. V priebehu 2 týždňov po podaní 2,5 mg letrozolu značeného ^{14}C zdravým postmenopauzálnym dobrovoľníčkam sa $88,2 \pm 7,6$ % rádioaktivity stanovilo v moči a $3,8 \pm 0,9$ % v stolici. Aspoň 75 % rádioaktivity v moči v

priebehu až 216 hodín ($84,7 \pm 7,8$ % dávky) sa pripisovalo glukuronidu karbinolového metabolitu, asi 9 % dvom neidentifikovaným metabolitom a 6 % nezmenenému letrozolu.

Zdanlivý konečný polčas eliminácie z plazmy je asi 2 dni. Po dennom podávaní 2,5 mg sa rovnovážne koncentrácie dosiahnu v priebehu 2 až 6 týždňov. Plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave sú približne 7-krát vyššie ako koncentrácie namerané po jednorazovej dávke 2,5 mg, a 1,5- až 2-krát vyššie ako rovnovážne hodnoty predpovedané z koncentrácií nameraných po jednorazovej dávke, čo naznačuje miernu nelineárnosť farmakokinetiky letrozolu pri dennom podávaní 2,5 mg. Pretože rovnovážne koncentrácie sa udržiujú dlhodobo, možno usudzovať, že nedochádza k pokračujúcemu hromadeniu letrozolu.

Osobitné skupiny pacientok

Staršie pacientky

Vek nemal vplyv na farmakokinetiku letrozolu.

Porucha funkcie obličiek

V štúdií s 19 dobrovoľníkmi s rôznym stupňom funkcie obličiek (24-hodinový klírens kreatinínu 9-116 ml/min) sa nezistil žiadny vplyv na farmakokinetiku letrozolu po jednorazovej dávke 2,5 mg.

Porucha funkcie pečene

V podobnej štúdií, na ktorej sa zúčastnili osoby s rôznym stupňom funkcie pečene, bola priemerná hodnota AUC u dobrovoľníčok so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) o 37 % vyššia ako u zdravých osôb, ale stále v rozmedzí, ktoré sa pozorovalo u osôb bez zhoršenej funkcie. V štúdií, v ktorej sa porovnávala farmakokinetika letrozolu po jednorazovej perorálnej dávke u ôsmich mužov s cirhózou pečene a ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) a u zdravých dobrovoľníkov (N=8), sa zvýšilo AUC o 95 % a $t_{1/2}$ o 187 %. Preto sa má {Vymyslený názov} podávať opatrne pacientkám s ťažkou poruchou funkcie pečene a má sa zväžiť riziko/prínos u individuálnej pacientky.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V rade predklinických štúdií bezpečnosti vykonaných na štandardných druhoch zvierat sa nedokázala systémová toxicita alebo toxicita pre cieľové orgány.

Letrozol vykazoval nízky stupeň akútnej toxicity u hlodavcov vystavených dávkam do 2 000 mg/kg. U psov letrozol vyvolal príznaky miernej toxicity pri 100 mg/kg.

V štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní potkanom a psom až do 12 mesiacov možno najdôležitejšie pozorované nálezy pripísať farmakologickému účinku látky. Hladina bez nežiaducich účinkov bola u oboch druhov 0,3 mg/kg.

V sledovaniach mutagénneho potenciálu letrozolu *in vitro* aj *in vivo* sa nezistili žiadne náznaky genotoxicity.

V štúdií karcinogenity na potkanoch trvajúcej 104 týždňov sa u samcov nezaznamenali žiadne nádory súvisiace s liečbou. U samíc potkana sa zistila znížená incidencia benígnych a malígnych nádorov mliečnej žľazy pri všetkých dávkach letrozolu.

Letrozol bol embryotoxický a fetotoxický u gravidných samíc potkana a kráľika po perorálnom podaní klinicky významných dávok. U potkaních samíc, ktoré mali živé plody, sa zvýšila incidencia malformácií plodov vrátane vykľutej lebky a zrastených tiel krčných stavcov. Zvýšená incidencia malformácií plodov sa nepozorovala u králikov. Nie je známe, či to bol nepriamy následok farmakologických vlastností liečiva (inhibícia biosyntézy estrogénov), alebo priamy účinok liečiva (pozri časti 4.3 a 4.6).

Predklinické pozorovania sa obmedzili na sledovania súvisiace so známym farmakologickým účinkom, čo je jediný problém z hľadiska bezpečnosti použitia u ľudí, ktorý možno odvodiť zo skúšaní na zvieratách.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

[Má byť vyplnené národne]

6.2 Inkompatibility

[Má byť vyplnené národne]

6.3 Čas použiteľnosti

[Má byť vyplnené národne]

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

[Má byť vyplnené národne]

6.5 Druh obalu a obsah balenia

[Má byť vyplnené národne]

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

[Má byť vyplnené národne]

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre používateľov

{Vymyslený názov} a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) sila lieková forma

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Letrozol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je {Vymyslený názov} a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete {Vymyslený názov}
3. Ako užívať {Vymyslený názov}
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať {Vymyslený názov}
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je {Vymyslený názov} a na čo sa používa

Čo je {Vymyslený názov} a ako účinkuje

{Vymyslený názov} obsahuje liečivo nazvané letrozol. Patrí do skupiny liekov označovaných ako inhibitory aromatázy. Je to hormonálny (alebo „endokrinný“) liek na liečbu rakoviny prsníka. Rast karcinómu prsníka často podporujú estrogény, čo sú ženské pohlavné hormóny. {Vymyslený názov} znižuje množstvo estrogénov blokovaním enzýmu („aromatáza“), ktorý sa podieľa na tvorbe estrogénov, čím môže blokovať rast karcinómu prsníka, ktorý potrebuje estrogény na svoj rast. Dôsledkom je spomalenie alebo zastavenie rastu a/alebo šírenia nádorových buniek do iných častí tela.

Na čo sa {Vymyslený názov} používa

{Vymyslený názov} sa používa na liečbu karcinómu prsníka u žien, ktoré už prešli menopauzou, t.j. už nemávajú menštruáciu.

Používa sa na zabránenie návratu rakoviny. Môže sa použiť ako prvá liečba pred operáciou karcinómu prsníka v prípade, keď okamžitá operácia nie je vhodná, alebo sa môže použiť ako prvá liečba po operácii karcinómu prsníka, alebo po piatich rokoch liečby tamoxifénom. {Vymyslený názov} sa používa aj na zabránenie šírenia nádoru prsníka do iných častí tela u pacientok s pokročilým karcinómom prsníka.

Ak máte akékoľvek otázky o účinku {Vymyslený názov} alebo dôvodoch, pre ktoré vám predpísali tento liek, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebuje vedieť skôr, ako užijete {Vymyslený názov}

Presne dodržiajte všetky pokyny svojho lekára. Môžu sa líšiť od všeobecných údajov uvedených v tejto písomnej informácii pre používateľov.

Neužívajte {Vymyslený názov}

- ak ste alergická na letrozol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených

- v časti 6),
- ak ešte mávate menštruáciu, t.j. ak ste ešte neprešli menopauzou,
- ak ste tehotná,
- ak dojčíte.

Ak sa vás týka niektorá z týchto možností, **neužívajte tento liek a porozprávajte sa so svojim lekárom.**

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať {Vymyslený názov}

- ak máte závažné ochorenie obličiek,
- ak máte závažné ochorenie pečene,
- ak sa u vás v minulosti vyskytla osteoporóza alebo zlomeniny kostí (pozri aj „Sledovanie počas liečby {Vymyslený názov}” v časti 3).

Ak sa vás týka niektorá z týchto možností, **povedzte o tom svojmu lekárovi.** Váš lekár to zohľadní počas vašej liečby {Vymyslený názov}.

Deti a dospievajúci (mladší ako 18 rokov)

Deti a dospievajúci nemajú užívať tento liek.

Starší ľudia (vo veku 65 a viac rokov)

Ľudia vo veku 65 a viac rokov môžu užívať tento liek v rovnakej dávke ako iní dospelí.

Iné lieky a {Vymyslený názov}

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

- {Vymyslený názov} máte užívať len vtedy, keď ste prešli menopauzou. Avšak lekár sa s vami má porozprávať o používaní účinnej antikoncepcie, pretože ešte stále môžete otehotnieť počas liečby {Vymyslený názov}.
- Nesmiete užívať {Vymyslený názov}, ak ste tehotná alebo dojčíte, pretože to môže poškodiť vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak pociťujete závraty, únavu, ospalosť alebo sa celkovo necítite dobre, nemáte viesť vozidlo, obsluhovať stroje alebo používať nástroje, kým sa opäť nebudete cítiť normálne.

{Vymyslený názov} obsahuje laktózu

{Vymyslený názov} obsahuje laktózu (mliečny cukor). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať {Vymyslený názov}

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istá, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná dávka {Vymyslený názov} je jedna tableta užívaná raz denne. Užívanie {Vymyslený názov} každý deň v rovnakom čase vám pomôže zapamätať si, kedy si máte vziať tabletu.

Tabletu možno užívať s jedlom alebo bez jedla, má sa prehltnúť celá a zapíť pohárom vody alebo inej tekutiny.

Ako dlho užívať {Vymyslený názov}

Pokračujte v užívaní {Vymyslený názov} každý deň tak dlho, ako vám povie váš lekár. Možno bude potrebné, aby ste užívali {Vymyslený názov} mesiace alebo dokonca roky. Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako dlho užívať {Vymyslený názov}, porozprávajte sa so svojim lekárom.

Sledovanie počas liečby {Vymyslený názov}

Tento liek máte užívať len pod dôsledným dohľadom lekára. Váš lekár bude pravidelne kontrolovať váš stav, aby si overil, či liečba má správny účinok.

{Vymyslený názov} môže spôsobiť rednutie alebo oslabenie kostí (osteoporózu) ako dôsledok poklesu estrogénov vo vašom tele. Lekár možno rozhodne, že vám zmerajú hustotu kostí (spôsob sledovania osteoporózy) pred, počas a po liečbe.

Ak použijete viac {Vymyslený názov}, ako máte

Ak ste užili príliš veľa {Vymyslený názov} alebo ak niekto iný omylom užil vaše tablety, okamžite požiadajte o radu lekára alebo nemocnicu. Ukážte im balenie tabliet. Môže byť potrebné lekárske ošetrenie.

Ak zabudnete užiť {Vymyslený názov}

- Ak je už takmer čas na vašu ďalšiu dávku (napr. za 2 alebo 3 hodiny), neužite vynechanú dávku a ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom čase.
- Inak užite vynechanú dávku hneď, keď si spomeniete, a ďalšiu dávku si potom vezmite vo zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať {Vymyslený názov}

Neprestaňte užívať {Vymyslený názov}, pokiaľ vám to neodporučí lekár. Pozri aj vyššie, časť „Ako dlho užívať {Vymyslený názov}”.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Väčšina vedľajších účinkov je slabá až stredne silná a spravidla zmizne po niekoľkých dňoch až týždňoch liečby.

Niektoré z vedľajších účinkov, napr. návaly tepla, vypadávanie vlasov alebo krvácanie z pošvy, môžu byť spôsobené nedostatkom estrogénov vo vašom tele.

Zoznam možných vedľajších účinkov vás nemusí znepokojovať. Žiadny z nich sa u vás nemusí vyskytnúť.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné:

Zriedkavé alebo menej časté vedľajšie účinky (t.j. môžu postihnúť 1 až 100 z každých 10 000 pacientok):

- Slabosť, ochrnutie alebo strata citlivosti v niektorej časti tela (najmä ramene alebo nohe), strata koordinácie pohybov, nutkanie na vracanie, ťažkosti pri hovorčení alebo dýchaní (príznaky ochorenia mozgu, napr. mŕtvice).
- Náhla ochromujúca bolesť v hrudníku (príznak ochorenia srdca).
- Ťažkosti pri dýchaní, bolesť na hrudi, mdloby, zrýchlený tep srdca, modravé sfarbenie kože alebo náhla bolesť v ramene, nohe alebo chodidle (príznaky možného vzniku krvnej zrazeniny).
- Opuch a sčervenanie pozdĺž žily, ktorá je mimoriadne citlivá a možno bolestivá na dotyk.
- Vysoká horúčka, zimnica alebo vredy v ústach spôsobené infekciou (nízky počet bielych krviniek).
- Závažné pretrvávajúce neostré videnie.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto vedľajších účinkov, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi.

Ihneď tiež povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby {Vymyslený názov} vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov:

- Opuch, najmä tváre a hrdla (príznaky alergickej reakcie).
- Zožltnutie kože a očí, nutkanie na vracanie, strata chuti do jedenia, tmavé sfarbenie moču (príznaky zápalu pečene).
- Vyrážky, sčervenanie kože, vznik pľuzgierov na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka (príznaky ochorenia kože).

Niektoré vedľajšie účinky sú veľmi časté. Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť viac ako 10 z každých 100 pacientok.

- Návaly tepla
- Zvýšená hladina cholesterolu (hypercholesterolémia)
- Únava
- Zvýšené potenie
- Bolesť kostí a kĺbov (artralgia)

Ak vám niektorý z týchto vedľajších účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, povedzte o tom svojmu lekárovi.

Niektoré vedľajšie účinky sú časté. Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť 1 až 10 z každých 100 pacientok.

- Kožné vyrážky
- Bolesť hlavy
- Závraty
- Pocit celkovej nevoľnosti
- Poruchy tráviacej sústavy, napr. nutkanie na vracanie, vracanie, tráviace ťažkosti, zápcha, hnačka
- Zvýšenie alebo strata chuti do jedenia
- Bolesť svalov
- Rednutie alebo oslabenie kostí (osteoporóza), ktoré v niektorých prípadoch spôsobí zlomeniny kostí (pozri aj „Sledovanie počas liečby {Vymyslený názov}” v časti 3)
- Opuch ramien, rúk, chodidiel, členkov (edém)
- Depresia
- Zvýšenie telesnej hmotnosti
- Rednutie vlasov
- Zvýšený krvný tlak (hypertenzia)
- Bolesť brucha
- Suchosť kože
- Krvácanie z pošvy

Ak vám niektorý z týchto vedľajších účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, povedzte o tom svojmu lekárovi.

Iné vedľajšie účinky sú menej časté. Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť 1 až 10 z každých 1 000 pacientok.

- Nervové poruchy, napr. úzkosť, nervozita, podráždenosť, ospalosť, poruchy pamäti, nadmerná ospalosť, nespavosť
- Znížená citlivosť, najmä pri dotyku
- Poruchy očí, napr. neostré videnie, podráždenie očí
- Búšenie srdca, rýchly tep srdca
- Poruchy kože, napr. svrbenie (žihľavka)
- Výtok z pošvy alebo suchosť pošvy
- Stuhnutosť kĺbov (artritída)
- Bolesť prsníkov
- Horúčka
- Smäd, poruchy vnímania chuti, suchosť v ústach

- Suchosť slizníc
- Pokles telesnej hmotnosti
- Infekcia močových ciest, časté močenie
- Kašeľ
- Zvýšené hladiny enzýmov

Ak vám niektorý z týchto vedľajších účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, povedzte o tom svojmu lekárovi.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať {Vymyslený názov}

[Má byť vyplnené národne]

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo {Vymyslený názov} obsahuje

- Liečivo je letrozol. Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg letrozolu.
- Ďalšie zložky sú [Má byť vyplnené národne]

Ako vyzerá {Vymyslený názov} a obsah balenia

[Má byť vyplnené národne]

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v {MM/YYYY}.

[Má byť vyplnené národne]