

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Stefaplex 2,5 mg/tab, δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστική ουσία: Λετροζόλη (letrozole)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,5 mg λετροζόλης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 71,7 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική λακτόζη) και έως 0,25 mg νατρίου (ως καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο άμυλο).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

Στρογγυλό δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, χρώματος κίτρινου, αμφίκυρτο, διαμέτρου 6,5 mm και βάρους περίπου 126,5 mg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Επικουρική θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικό για ορμονοϋποδοχείς πρώιμο διηθητικό καρκίνο μαστού.
- Παρατεταμένη επικουρική θεραπεία του ορμονοεξαρτώμενου διηθητικού καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες έχουν λάβει προηγουμένως την καθιερωμένη επικουρική θεραπεία με ταμοξιφαίνη για 5 έτη.
- Θεραπεία πρώτης γραμμής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο μαστού, προχωρημένου σταδίου.
- Καρκίνος μαστού προχωρημένου σταδίου μετά από υποτροπή ή εξέλιξη της νόσου σε γυναίκες με φυσική ή τεχνητά προκληθείσα εμμηνοπαυσιακή ενδοκρινική κατάσταση, οι οποίες έχουν υποβληθεί προγενέστερα σε θεραπεία με αντιοιστρογόνα.
- Νεο-επικουρική θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικό για ορμονοϋποδοχείς, αρνητικό για γονίδιο HER-2 καρκίνο του μαστού όταν η χημειοθεραπεία δεν είναι κατάλληλη και η άμεση χειρουργική επέμβαση δεν ενδείκνυται.

Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με καρκίνο μαστού ο οποίος δεν έχει ορμονοϋποδοχείς.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

#### *Ενήλικες και ηλικιωμένες ασθενείς*

Η συνιστώμενη δόση του Stefaplex είναι 2,5 mg μία φορά την ημέρα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στις ηλικιωμένες ασθενείς.

Σε ασθενείς με καρκίνο μαστού προχωρημένου σταδίου ή με μεταστατική νόσο, η θεραπεία με Stefaplex πρέπει να συνεχίζεται έως ότου τεκμηριωθεί η εξέλιξη του όγκου.

Στην επικουρική και παρατεταμένη επικουρική θεραπεία, η θεραπεία με Stefaplex θα πρέπει να συνεχίζεται για 5 έτη ή έως ότου εμφανιστεί υποτροπή του όγκου, όποιο από τα δύο συμβεί πρώτο.

Στην επικουρική θεραπεία θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπ' όψη ένα σχήμα διαδοχικής θεραπείας (λετροζόλη για 2 χρόνια ακολουθούμενα από ταμοξιφαίνη για 3 χρόνια) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Στη νεοεπικουρική θεραπεία, η θεραπεία με Stefaplex θα πρέπει να συνεχίζεται για 4 έως 8 μήνες ώστε να εδραιωθεί η καλύτερη δυνατή μείωση του όγκου. Αν η ανταπόκριση είναι ανεπαρκής, η θεραπεία με Stefaplex θα πρέπει να διακόπτεται και να προγραμματίζεται χειρουργική επέμβαση, και/ή περαιτέρω θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να συζητούνται με την ασθενή.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το Stefaplex δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της λετροζόλης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 17 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα και δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης του Stefaplex για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια με κάθαρση κρεατινίνης  $\geq 10$  ml/min. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από 10 ml/min (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Stefaplex για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh A ή B). Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C) απαιτούν στενή παρακολούθηση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### Τρόπος χορήγησης

**4.3** Το Stefaplex πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος και μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Η δόση που έχει ξεχαστεί πρέπει να λαμβάνεται μόλις το θυμηθεί η ασθενής. Ωστόσο, εάν είναι χρονικά κοντά η ώρα για την επόμενη δόση (π.χ. 2 ή 3 ώρες), η δόση που χάθηκε πρέπει να παραληφθεί και η ασθενής να επιστρέψει στο σύνηθες δοσολογικό πρόγραμμα. Οι δόσεις δεν πρέπει να διπλασιάζονται διότι με τις ημερήσιες δόσεις άνω της συστηνόμενης δόσης των 2,5 mg, παρατηρείται υπερβολική αναλογία συστηματικής έκθεσης (βλ. παράγραφο 5.2). **Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Προεμμηνοπαυσιακή ενδοκρινολογική φάση
- Εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.6)
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6)

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Εμμηνοπαυσιακή φάση

Στις ασθενείς των οποίων η μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση δεν είναι ξεκάθαρη, τα επίπεδα ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH), ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης FSH και/ή οιστραδιόλης θα πρέπει να αξιολογούνται πριν την έναρξη της αγωγής με το Stefaplex. Μόνο γυναίκες σε μετεμμηνοπαυσιακή ενδοκρινολογική φάση θα πρέπει να λαμβάνουν το Stefaplex.

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Η λετροζόλη δεν έχει ερευνηθεί σε επαρκή αριθμό ασθενών με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 10 ml/min. Η πιθανός κίνδυνος/όφελος σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εκτιμηθεί με προσοχή πριν τη χορήγηση της λετροζόλης.

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C), η συστηματική έκθεση και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου διπλάσιος σε σύγκριση με αυτόν των υγιών εθελοντών. Τέτοιες ασθενείς θα πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 5.2).

##### Επιδράσεις στα οστά

Το Stefaplex είναι ένας ισχυρός παράγοντας μείωσης των οιστρογόνων. Γυναίκες με ιστορικό οστεοπόρωσης και/ή καταγμάτων ή σε αυτές που είναι σε αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης θα πρέπει να έχει γίνει κατάλληλη μέτρηση της οστικής πυκνότητας πριν την έναρξη της επικουρικής και παρατεταμένης επικουρικής θεραπείας με λετροζόλη. Η θεραπεία ή προφυλακτική αγωγή για την οστεοπόρωση θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται προσεκτικά όπως απαιτείται. Στην επικουρική θεραπεία ένα σχήμα διαδοχικής θεραπείας (λετροζόλη για 2 χρόνια ακολουθούμενη από ταμοξιφαίνη για 3 χρόνια) θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη ανάλογα με το προφίλ ασφάλειας κάθε ασθενούς (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.1).

##### Τενοντίτιδα και ρήξη τένοντα

Ενδέχεται να εκδηλωθεί τενοντίτιδα και ρήξη τένοντα (σπάνια). Επιβάλλεται η στενή παρακολούθηση των ασθενών και η λήψη πρόσφορων μέτρων (π.χ. ακινητοποίηση) για τον προσβεβλημένο τένοντα (βλ. παράγραφο 4.8).

##### Άλλες προειδοποιήσεις

Η συγχορήγηση του Stefaplex με ταμοξιφαίνη, άλλα αντι-οιστρογόνα ή θεραπείες που περιέχουν οιστρογόνα θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς αυτές οι δραστικές ουσίες μπορεί να ελαττώσουν τη φαρμακολογική δράση της λετροζόλης (βλ. παράγραφο 4.5).

**Τα δισκία Stefaplex περιέχουν λακτόζη (ως μονοϋδρική).** Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

**Τα δισκία Stefaplex περιέχουν νάτριο (ως καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο άμυλο).** Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Ο μεταβολισμός της λετροζόλης μεσολαβείται μερικώς από τα συνένζυμα CYP2A6 και CYP3A4. Η σιμετιδίνη, ένας ασθενής μη ειδικός αναστολέας των ενζύμων του CYP450 δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις της λετροζόλης στο πλάσμα. Η επίδραση ισχυρών αναστολέων του CYP450 είναι άγνωστη.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία μέχρι σήμερα για τη χρήση της λετροζόλης σε συνδυασμό με οιστρογόνα ή άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες εκτός από την ταμοξιφαίνη. Η ταμοξιφαίνη, άλλα αντι-οιστρογόνα ή θεραπείες που περιέχουν οιστρογόνα μπορεί να ελαττώσουν τη φαρμακολογική δράση της λετροζόλης. Επιπρόσθετα, η συγχορήγηση της ταμοξιφαίνης με λετροζόλη έχειδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της λετροζόλης στο πλάσμα. Συγχορήγηση της λετροζόλης με ταμοξιφαίνη, άλλα αντι-οιστρογόνα ή οιστρογόνα πρέπει να αποφεύγεται.

*In vitro*, η λετροζόλη αναστέλλει τα ισοένζυμα 2A6 και ήπια το 2C19 του κυτοχρώματος P450, αλλά η κλινική σχέση είναι άγνωστη. Γι' αυτόν το λόγο, πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων, των οποίων ο μεταβολισμός εξαρτάται κυρίως από αυτά τα ισοένζυμα και των οποίων ο θεραπευτικός δείκτης δεν είναι ευρύς (π.χ. φενυτοΐνη, κλοπιδογρέλη).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε περι-εμμηνοπαυσιακή κατάσταση ή αναπαραγωγική ηλικία

Το Stefaplex θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε γυναίκες με ξεκάθαρα καθορισμένη μετεμμηνοπαυσιακή φάση (βλ. παράγραφο 4.4). Καθώς υπάρχουν αναφορές γυναικών που ανέκτησαν ωθητική λειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λετροζόλη παρά το γεγονός ότι βρίσκονταν ξεκάθαρα σε μετεμμηνοπαυσιακή φάση κατά την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός χρειάζεται να συζητήσει την ανάγκη επαρκούς αντισύλληψης όταν είναι απαραίτητο.

##### Κύηση

Σύμφωνα με την εμπειρία που υπάρχει στον άνθρωπο από την οποία έχουν υπάρξει μεμονωμένες περιπτώσεις συγγενών ανωμαλιών (συμφύσεις χειλέων αιδοίου, αμφίβολα γεννητικά όργανα), η λετροζόλη μπορεί να προκαλέσει συγγενείς δυσμορφίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Stefaplex αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η λετροζόλη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Το Stefaplex αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

### Γονιμότητα

Η φαρμακολογική δράση της λετροζόλης είναι η μείωση της παραγωγής οιστρογόνων μέσω της αναστολής της αρωματάσης. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η αναστολή της σύνθεσης των οιστρογόνων οδηγεί σε ανατροφοδοτούμενες αυξήσεις στα επίπεδα γοναδοτροπινών (LH, FSH). Τα αυξημένα επίπεδα FSH αντίστοιχα διεγείρουν την ανάπτυξη ωοθυλακίων και μπορεί να προάγουν την ωορρηξία.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Stefaplex έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Επειδή με τη χρήση της λετροζόλης έχει παρατηρηθεί κόπωση και ζάλη και έχει αναφερθεί όχι συχνά υπνηλία, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών της λετροζόλης βασίζονται κυρίως σε δεδομένα που έχουν συλλεχθεί από κλινικές μελέτες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν μέχρι και περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λετροζόλη στην περίπτωση της μεταστατικής νόσου και περίπου στο 80% των ασθενών στην επικουρική θεραπεία και στην παρατεταμένη επικουρική θεραπεία. Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάστηκε τις πρώτες λίγες εβδομάδες της θεραπείας.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν εξάψεις, υπερχοληστερολαιμία, αρθραλγία, κόπωση, αυξημένη εφίδρωση και ναυτία.

Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν με τη λετροζόλη είναι συμβάντα που σχετίζονται με το σκελετό, όπως η οστεοπόρωση και/ή κατάγματα οστών και καρδιαγγειακά συμβάντα (περιλαμβανομένων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και θρομβοεμβολικών επεισοδίων). Η κατηγορία συχνότητας αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών περιγράφεται στον Πίνακα 1.

### Καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα.

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών της λετροζόλης βασίζονται κυρίως σε δεδομένα που έχουν συλλεχθεί από κλινικές μελέτες.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, στον Πίνακα 1 αναφέρθηκαν από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία της λετροζόλης:

### **Πίνακας 1.**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα, οι πιο συχνές πρώτες, ακολουθώντας την παρακάτω κατάταξη: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ),

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να υπολογιστούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

### **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις**

Όχι συχνές: Λοίμωξη του ουροποιητικού

**Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)**

Όχι συχνές: Πόνος από τον όγκο<sup>1</sup>

### **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**

Όχι συχνές: Λευκοπενία

### **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**

Μη γνωστές: Αναφυλακτική αντίδραση

### **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**

Πολύ συχνές: Υπερχοληστεριναμία

Συχνές: Μειωμένη όρεξη, αυξημένη όρεξη

### **Ψυχιατρικές διαταραχές**

Συχνές: Κατάθλιψη

Όχι συχνές: Άγχος (συμπεριλαμβανομένης νευρικότητας), ευερεθιστότητα

### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Συχνές: Κεφαλαλγία, ζάλη

Όχι συχνές: Υπνηλία, αϋπνία, διαταραχές της μνήμης, δυσαισθησία (συμπεριλαμβανομένης παραισθησίας και υπαισθησίας), δυσγευσία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα

### **Οφθαλμικές διαταραχές**

Όχι συχνές: Καταρράκτης, ερεθισμός των οφθαλμών, θάμβος οράσεως

### **Καρδιακές διαταραχές**

Συχνές: Αίσθημα παλμών<sup>1</sup>

Όχι συχνές: Ταχυκαρδία, ισχαιμικά καρδιακά συμβάματα (που περιλαμβάνουν εμφάνιση ή επιδείνωση ήδη υπάρχουσας στηθάγχης, στηθάγχη που απαιτεί χειρουργική επέμβαση, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμία του μυοκαρδίου)

### **Αγγειακές διαταραχές**

Πολύ συχνές: Έξαψη

Συχνές:	Υπέρταση
Όχι συχνές:	Θρομβοφλεβίτις, συμπεριλαμβανομένης επιφανειακής και εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας, υπέρταση, ισχαιμικά καρδιακά επεισόδια
Σπάνιες:	Πνευμονική εμβολή, αρτηριακή θρόμβωση, εγκεφαλικό έμφραγμα

#### **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου**

Όχι συχνές:	Δύσπνοια, βήχας.
-------------	------------------

#### **Διαταραχές του γαστρεντερικού**

Συχνές:	Ναυτία, δυσπεψία <sup>1</sup> , δυσκοιλιότητα, κοιλιακός πόνος, διάρροια, έμετος
Όχι συχνές:	Ξηροστομία, στοματίτιδα

#### **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**

Όχι συχνές:	Αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων, υπερχολερυθριναιμία, ίκτερος
Μη γνωστές:	Ηπατίτιδα

#### **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**

Πολύ συχνές:	Υπερίδρωση
Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του ερυθρηματώδους, κηλιδοβλατιδώδους, ψωριασικού και φυσαλιδώδους εξανθήματος), ξηροδερμία.
Όχι συχνές:	Κνησμός, κνίδωση
Μη γνωστές:	Αγγειοοίδημα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα.

#### **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού**

Πολύ συχνές:	Αρθραλγία
Συχνές:	Μυαλγία, οστικό άλγος <sup>1</sup> , οστεοπόρωση, οστικά κατάγματα, αρθρίτιδα
Όχι συχνές:	Τενοντίτιδα
Σπάνιες:	Ρήξη τένοντα
Μη γνωστές:	Εκτινασόμενος δάχτυλος

#### **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**

Όχι συχνές:	Πολυουρία
-------------	-----------

#### **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού**

Συχνές:	Κολπική αιμορραγία
Όχι συχνές :	Κολπικό έκκριμα, αιδοιοκολπική ξηρότητα, μαστοδυνία

#### **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**

Πολύ συχνές:	Κόπωση (συμπεριλαμβανομένης εξασθένησης, κακουχίας)
Συχνές:	Περιφερικό οίδημα, θωρακικό άλγος
Όχι συχνές:	Γενικευμένο οίδημα, ξηρότητα βλεννογόνων, δίψα, πυρεξία

## Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: Αυξημένο βάρος

Όχι συχνές: Μειωμένο βάρος

<sup>1</sup> ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μόνο στο θεραπευτικό σχήμα για μεταστατική νόσο.

Μερικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί με αξιοσημείωτα διαφορετικές συχνότητες στο θεραπευτικό σχήμα της επικουρικής θεραπείας. Οι ακόλουθοι πίνακες παρέχουν πληροφορίες για σημαντικές διαφορές στην μονοθεραπεία με λετροζόλη έναντι της μονοθεραπείας με ταμοξιφαίνη και στη διαδοχική θεραπεία λετροζόλης-ταμοξιφαίνης:

**Πίνακας 2. Επικουρική μονοθεραπεία με λετροζόλη έναντι μονοθεραπείας με ταμοξιφαίνη – ανεπιθύμητες ενέργειες με σημαντικές διαφορές**

	Λετροζόλη, ποσοστό συχνότητας εμφάνισης		Ταμοξιφαίνη, ποσοστό συχνότητας εμφάνισης	
	N=2448		N=2447	
	Κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Μέση τιμή 5 χρ.)	Οποιαδήποτε στιγμή μετά την τυχαιοποίηση (Μέση τιμή 8 χρ.)	Κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Μέση τιμή 5 χρ.)	Οποιαδήποτε στιγμή μετά την τυχαιοποίηση (Μέση τιμή 8 χρ.)
Κάταγμα οστού	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Οστεοπόρωση	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Θρομβοεμβολικά επεισόδια	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Έμφραγμα μυοκαρδίου	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Υπερπλασία του ενδομητρίου/καρκίνος του ενδομητρίου	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

Σημείωση: «Κατά την διάρκεια της θεραπείας» συμπεριλαμβάνει την περίοδο θεραπείας συν 30 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. «Οποιαδήποτε στιγμή» συμπεριλαμβάνει την περίοδο παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση ή πρόωρη απόσυρση από την θεραπεία της μελέτης.  
Οι διαφορές βασίστηκαν στην αναλογία κινδύνου και σε διάστημα εμπιστοσύνης 95%..

**Πίνακας 3. Διαδοχική θεραπεία έναντι μονοθεραπείας με λετροζόλη – ανεπιθύμητες ενέργειες με σημαντικές διαφορές**



	Λετροζόλη μονοθεραπεία	Λετροζόλη - > Ταμοξιφαίνη	Ταμοξιφαίνη - > Λετροζόλη
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 χρόνια	2 χρ.-> 3 χρ.	2 χρ.-> 3 χρ.
Κατάγματα οστών	10,0%	7,7%*	9,7%
Υπερπλαστικές διαταραχές του ενδομητρίου	0,7%	3,4%**	1,7%**
Υπερχοληστερολαιμία	52,5%	44,2%*	40,8%*
Εξάνθειες	37,7%	41,7%**	43,9%**
Κολπική αιμορραγία	6,3%	9,6%**	12,7%**
* σημαντικά λιγότερο από τη μονοθεραπεία με λετροζόλη ** σημαντικά περισσότερο από τη μονοθεραπεία με λετροζόλη Σημείωση: η περίοδος αναφοράς είναι κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εντός 30 ημερών από τη διακοπή της			

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Στο επικουρικό θεραπευτικό σχήμα, επιπρόσθετα από τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες για τη λετροζόλη και την ταμοξιφαίνη αντίστοιχα (σε διάμεσο χρόνο θεραπείας διάρκειας 60 μηνών συν 30 ημερών): στηθάγχη που απαιτήσε χειρουργική επέμβαση (1,0% έναντι 1,0%), καρδιακή ανεπάρκεια (1,1% έναντι 0,6%), υπέρταση (5,6% έναντι 5,7%), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο/παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο\* (2,1% έναντι 1,9%).

Στο σχήμα της παρατεταμένης επικουρικής θεραπείας για τη λετροζόλη (διάμεση διάρκεια θεραπείας 5 χρόνια) και εικονικό φάρμακο (διάμεση διάρκεια θεραπείας 3 χρόνια), αντίστοιχα: στηθάγχη που απαιτήσε χειρουργική επέμβαση (0,8% έναντι 0,6%) νέα η επιδεινωθείσα στηθάγχη (1,4% έναντι 1,0%), έμφραγμα του μυοκαρδίου (1,0% έναντι 0,7%), θρομβοεμβολικό επεισόδιο\* (0,9% έναντι 0,3%), εγκεφαλικό επεισόδιο/παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο\* (1,5% έναντι 0,8%) αναφέρθηκαν.

Τα περιστατικά που σημειώνονται με \* ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικά στα δύο σκέλη της θεραπείας.

##### *Σκελετικές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Για τα δεδομένα ασφαλείας από το σχήμα της επικουρικής θεραπείας, παρακαλώ αναφερθείτε στον Πίνακα 2.

Στο σχήμα της παρατεταμένης επικουρικής θεραπείας, σημαντικά περισσότερες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λετροζόλη παρουσίασαν οστικά κατάγματα ή οστεοπόρωση (οστικά κατάγματα 10,4% και οστεοπόρωση 12,2%) από ότι οι ασθενείς στον κλάδο του εικονικού φαρμάκου (5,8% και 6,4%, αντίστοιχα). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 5 χρόνια για τη λετροζόλη, συγκρινόμενα με 3 χρόνια για το εικονικό φάρμακο.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή

παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με λετροζόλη.

Δεν είναι γνωστή καμία ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία. Η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ενδοκρινική θεραπεία. Ανταγωνιστές ορμονών και συγγενείς παράγοντες: αναστολέας της αρωματάσης, κωδικός ATC: L02BG04

##### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η εξάλειψη της μεσολαβούμενης από τα οιστρογόνα διέγερσης της ανάπτυξης αποτελεί προϋπόθεση για την ανταπόκριση του όγκου σε περιπτώσεις όπου η ανάπτυξη του ιστού του όγκου εξαρτάται από την παρουσία οιστρογόνων και χρησιμοποιείται ενδοκρινική θεραπεία. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα οιστρογόνα παράγονται κυρίως από τη δράση του ενζύμου της αρωματάσης, που μετατρέπει τα επινεφριδικά ανδρογόνα - κυρίως την ανδροστενδιόνη και την τεστοστερόνη - σε οιστρόνη και οιστραδιόλη. Η καταστολή της βιοσύνθεσης των οιστρογόνων στους περιφερικούς ιστούς και σ' αυτόν τον ίδιο τον καρκινικό ιστό μπορεί κατά συνέπεια να επιτευχθεί με την ειδική αναστολή του ενζύμου της αρωματάσης.

Η λετροζόλη είναι ένας μη στεροειδής αναστολέας της αρωματάσης. Αναστέλλει το ένζυμο αρωματάση, δεσμεύοντας ανταγωνιστικά την αίμη του κυτοχρώματος P450 της αρωματάσης, με αποτέλεσμα τη μείωση της βιοσύνθεσης των οιστρογόνων σε όλους τους ιστούς όπου αυτό υπάρχει.

Σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, εφάπαξ δόσεις 0,1, 0,5 mg και 2,5 mg λετροζόλης καταστέλλουν την οιστρόνη και οιστραδιόλη του ορού κατά 75 - 78% και 78% ως προς τις αρχικές τιμές αντίστοιχα. Η μέγιστη καταστολή επιτυγχάνεται σε 48 - 78 ώρες.

Σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, ημερήσιες δόσεις 0,1 έως 5 mg καταστέλλουν τις συγκεντρώσεις οιστραδιόλης, οιστρόνης και θειικής οιστρόνης στο πλάσμα κατά 75 - 95% ως προς τις αρχικές τιμές σε όλες τις ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Με δόσεις 0,5 mg και υψηλότερες, πολλές τιμές της οιστρόνης και της θειικής οιστρόνης ήταν κάτω από το όριο ανίχνευσης των αναλύσεων, δείχνοντας ότι μεγαλύτερη καταστολή των οιστρογόνων επιτυγχάνεται με αυτές τις δόσεις. Η καταστολή των οιστρογόνων διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας σε όλες αυτές τις ασθενείς.

Η λετροζόλη παρουσιάζει υψηλή ειδικότητα ως προς την αναστολή της δράσης της αρωματάσης. Μείωση της επινεφριδικής στεροειδογένεσης δεν έχει παρατηρηθεί. Δεν βρέθηκαν κλινικά σχετικές μεταβολές στις συγκεντρώσεις κορτιζόλης, αλδοστερόνης, 11-δεοξυκορτιζόλης, 17-υδροξυ-προγεστερόνης και ACTH στο πλάσμα ή στη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος μεταξύ μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσια δόση λετροζόλης 0,1 έως 5 mg. Η δοκιμασία διέγερσης της ACTH, που έγινε μετά από 6 και 12 εβδομάδες θεραπείας με ημερήσιες δόσεις 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg και 5 mg, δεν έδειξε οποιοδήποτε μετριασμό παραγωγής αλδοστερόνης ή κορτιζόλης. Έτσι, δεν είναι απαραίτητη η συμπληρωματική αγωγή με γλυκοκορτικοειδή και αλατοκορτικοειδή.

Δεν σημειώθηκαν μεταβολές στις συγκεντρώσεις ανδρογόνων (ανδροστενδιόνη και τεστοστερόνη) στο πλάσμα μεταξύ υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών μετά από εφάπαξ δόσεις 0,1 mg, 0,5 mg και 2,5 mg λετροζόλης ή στις συγκεντρώσεις ανδροστενδιόνης στο πλάσμα μεταξύ μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσιες δόσεις 0,1 έως 5 mg, υποδεικνύοντας ότι ο αποκλεισμός της βιοσύνθεσης των οιστρογόνων δεν οδηγεί σε συσσώρευση ανδρογονικών προδρόμων. Τα επίπεδα LH και FSH στο πλάσμα δεν επηρεάζονται από τη λετροζόλη σε ασθενείς ούτε και η θυρεοειδική λειτουργία, όπως εκτιμήθηκε από τη δοκιμασία λήψης TSH, T4 και T3.

#### Επικουρική θεραπεία

##### Μελέτη BIG 1-98

Η BIG 1-98 ήταν μια πολυκεντρική, διπλή-τυφλή μελέτη κατά την οποία περισσότερες από 8000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικό για ορμονικούς υποδοχείς πρώιμο καρκίνο μαστού τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν μία από τις ακόλουθες θεραπείες: Α. ταμοξιφαίνη για 5 χρόνια. Β. λετροζόλη για 5 χρόνια. Γ. ταμοξιφαίνη για 2 χρόνια και στη συνέχεια λετροζόλη για 3 χρόνια. Δ. λετροζόλη για 2 χρόνια και στη συνέχεια ταμοξιφαίνη για 3 χρόνια.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη νόσου επιβίωση (disease free survival (DFS)), δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για την αποτελεσματικότητα ήταν ο χρόνος για απομακρυσμένη μετάσταση (time to distant metastasis (TDM)), η ελεύθερη απομακρυσμένης νόσου επιβίωση, (distant disease free survival (DDFS)), η συνολική επιβίωση (overall survival (OS)), η ελεύθερη συστηματικής νόσου επιβίωση (systemic disease-free survival (SDFS)), ο διηθητικός αμφοτερόπλευρος καρκίνος του μαστού και ο χρόνος έως την υποτροπή του καρκίνου του μαστού.

*Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 26 και 60 μήνες*

Πρωτογενής Κύρια Ανάλυση					
Διάμεση παρακολούθηση 26 μηνών			Διάμεση παρακολούθηση 60 μηνών		
Λετροζόλη N=4003	Ταμοξιφαίνη N=4007	HR <sup>1</sup> (95% CI) P	Λετροζόλη N=4003	Ταμοξιφαίνη N=4007	HR <sup>1</sup> (95% CI) P

Ελεύθερη νόσου επιβίωση (κύριο) - περιστατικά (ορισμός σύμφωνα με το πρωτόκολλο <sup>2</sup> )	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Συνολική επιβίωση (δευτερεύον) Αριθμός θανάτων	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

Τα δεδομένα στον Πίνακα 4 αντικατοπτρίζουν αποτελέσματα από την πρωτογενή κύρια ανάλυση (Primary Core Analysis (PCA)) που βασίστηκε σε δεδομένα από τους κλάδους της μονοθεραπείας (Α και Β) και δεδομένα από τους δύο κλάδους της αλλαγής θεραπείας (C και D) σε μια διάμεση διάρκεια θεραπείας 24 μηνών και παρακολούθηση διάμεσης διάρκειας 26 μηνών και σε διάμεση διάρκεια θεραπείας 32 μήνες και παρακολούθηση διάμεσης διάρκειας 60 μηνών.

Τα ποσοστά πενταετούς DFS ήταν 84% για τη λετροζόλη και 81,4% για την ταμοξιφαίνη.

**Πίνακας 4. Πρωτογενής Κύρια Ανάλυση: Επιβίωση ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση σε παρακολούθηση διάμεσης διάρκειας 26 μηνών και σε παρακολούθηση διάμεσης διάρκειας έως τους 60 μήνες (ITT πληθυσμός)**

HR = Αναλογία κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης

<sup>1</sup> Logrank test, διαστρωματωμένο σύμφωνα με την επιλογή της τυχαιοποίησης και τη χρήση χημειοθεραπείας (ναι /όχι)

<sup>2</sup> DFS περιστατικά: τοποπεριοχική υποτροπή, απομακρυσμένη μετάσταση, διηθητικός ετερόπλευρος καρκίνος του μαστού, δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια εκτός μαστού, θάνατος από οποιαδήποτε αιτία χωρίς προηγούμενο περιστατικό καρκίνου.

*Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από παρακολούθηση διάμεσης διάρκειας 96 μηνών (ανάλυση των κλάδων μονοθεραπείας μόνο)*

Η ανάλυση των κλάδων μονοθεραπείας (MAA) μακροχρόνια ενημέρωση για αποτελεσματικότητα από τη μονοθεραπεία με λετροζόλη σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με ταμοξιφαίνη (διάμεση διάρκεια της επικουρικής θεραπείας 5 χρόνια) παρουσιάζεται στον Πίνακα 5.

**Πίνακας 5. Ανάλυση των κλάδων της μονοθεραπείας: Επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) και συνολική επιβίωση (OS) για παρακολούθηση διάμεσης διάρκειας 96 μηνών (πληθυσμός ITT)**

	Λετροζόλη N=2463	Ταμοξιφαίνη N=2459	Ποσοστό κινδύνου <sup>1</sup> (95% CI)	Τιμή-P
Περιστατικά ελεύθερης νόσου επιβίωσης (Πρωταρχικό) <sup>2</sup>	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Χρόνος έως την εμφάνιση απομακρυσμένης μετάστασης (δευτερεύον)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06

Συνολική επιβίωση (δευτερεύον) - Θάνατοι	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Λογοκριμένη ανάλυση της DFS <sup>3</sup>	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Λογοκριμένη ανάλυση της OS <sup>3</sup>	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

<sup>1</sup> Logrank test, διαστρωματωμένο σύμφωνα με την επιλογή της τυχαιοποίησης και τη χρήση χημειοθεραπείας (ναι /όχι)

<sup>2</sup> DFS περιστατικά: τοπο-περιοχική υποτροπή, απομακρυσμένη μετάσταση, διηθητικός ετερόπλευρος καρκίνος του μαστού, δεύτερη πρωτοπαθής κακοήθεια (εκτός μαστού), θάνατος από οποιαδήποτε αιτία χωρίς προηγούμενο περιστατικό καρκίνου.

<sup>3</sup> Οι παρατηρήσεις στον κλάδο της ταμοξιφαίνης λογοκρίθηκαν κατά την ημερομηνία επιλεκτικής αλλαγής σε λετροζόλη.

#### Ανάλυση διαδοχικής θεραπείας (STA)

Η ανάλυση της διαδοχικής θεραπείας (STA) αφορά το δεύτερο πρωταρχικό ερώτημα της BIG-1-98, εάν η διαδοχική χρήση ταμοξιφαίνης και λετροζόλης θα ήταν ανώτερη από τη μονοθεραπεία. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην DFS, OS, SDFS ή την DDFS από την αλλαγή σχετικά με τη μονοθεραπεία (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6. Ανάλυση διαδοχικών θεραπειών ελεύθερης νόσου επιβίωσης με τη λετροζόλη ως αρχικό ενδοκρινικό παράγοντα (STA switch population)**

	N	Αριθμός συμβαμάτων <sup>1</sup> v	Ποσοστό κινδύνου <sup>2</sup>	(97,5% διάστημα α εμπιστο- σύνης)	Cox model P- value
Λετροζόλη →  Ταμοξιφαίνη	1460	254	1,03	(0,84 - 1,26)	0,72
Λετροζόλη	1464	249			

<sup>1</sup> Ορισμός σύμφωνα με το πρωτόκολλο, περιλαμβάνονται δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες εκτός μαστού, μετά την αλλαγή πέραν των δύο χρόνων

<sup>2</sup> Προσαρμοσμένο σύμφωνα με τη χρήση χημειοθεραπείας

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις DFS, OS, SDFS ή την DDFS σε οποιαδήποτε σύγκριση ανάλυσης διαδοχικής θεραπείας ανά ζεύγη.

**Πίνακας 7. Ανάλυση διαδοχικών θεραπειών από την τυχαιοποίηση (STA-R) της ελεύθερης νόσου επιβίωσης (ITT STA-R πληθυσμός)**

	Λετροζόλη → Ταμοξιφαίνη	Λετροζόλη
Αριθμός ασθενών	1540	1546

Αριθμός ασθενών με περιστατικά DFS (ορισμός σύμφωνα με το πρωτόκολλο)	330	319
Αναλογία κινδύνου <sup>1</sup> (99% CI)	1,04 (0,85, 1,27)	
	<b>Λετροζόλη → Ταμοξιφαίνη</b>	<b>Ταμοξιφαίνη<sup>2</sup></b>
Αριθμός ασθενών	1540	1548
Αριθμός ασθενών με περιστατικά DFS (ορισμός σύμφωνα με το πρωτόκολλο)	330	353
Αναλογία κινδύνου <sup>1</sup> (99% CI)	0,92 (0,75, 1,12)	
<sup>1</sup> προσαρμοσμένο σύμφωνα με τη χρήση χημειοθεραπείας (ναι/όχι)		
<sup>2</sup> 624 (40%) ασθενείς επιλεκτικά πέρασαν σε λετροζόλη μετά την αποκάλυψη του θεραπευτικού σκέλους της ταμοξιφαίνης το 2005		

### Μελέτη D2407

Η Μελέτη D2407 είναι μία ανοικτή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μετεγκριτική μελέτη για την ασφάλεια για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της επικουρικής θεραπείας με λετροζόλη και ταμοξιφαίνη στην οστική πυκνότητα (bone mineral density (BMD)), τους οστικούς δείκτες και τα προφίλ λιπιδίων του ορού σε κατάσταση νηστείας. Συνολικά 262 ασθενείς έλαβαν είτε λετροζόλη για 5 χρόνια είτε ταμοξιφαίνη για 2 χρόνια και ακολούθως λετροζόλη για 3 χρόνια

Στους 24 μήνες υπήρχε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στο κύριο καταληκτικό σημείο: Η οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης έδειξε μια διάμεση μείωση κατά 4,1% στον κλάδο της λετροζόλης σε σύγκριση με διάμεση μείωση 0,3% στον κλάδο της ταμοξιφαίνης.

Καμία ασθενής με φυσιολογική πυκνότητα οστικής μάζας στο αρχικό επίπεδο δεν έγινε οστεοπορωτική κατά τη διάρκεια 2 ετών θεραπείας και μόνο 1 ασθενής με οστεοπενία στην έναρξη της μελέτης (τιμή T-1,9) ανέπτυξε οστεοπόρωση κατά την περίοδο της θεραπείας (αξιολόγηση από κεντρική επισκόπηση).

Τα αποτελέσματα από τη συνολική BMD του ισχίου ήταν παρόμοια με αυτά της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης αλλά λιγότερο έντονα.

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ θεραπειών στο ποσοστό των καταγμάτων -15% στη λετροζόλη και 17% στον κλάδο της ταμοξιφαίνης.

Τα διάμεσα επίπεδα χοληστερόλης στον κλάδο της ταμοξιφαίνης ήταν μειωμένα κατά 16% μετά από 6 μήνες σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα και αυτή η μείωση διατηρήθηκε στις επόμενες επισκέψεις ως τους 24 μήνες. Στον κλάδο της λετροζόλης τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης ήταν σχετικά σταθερά με το χρόνο δίνοντας μια στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ της ταμοξιφαίνης σε κάθε χρονική στιγμή.

### Παρατεταμένη επικουρική θεραπεία (MA-17)

Σε μία πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (MA-17), η οποία πραγματοποιήθηκε σε περισσότερες από 5.100 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικό σε υποδοχείς ή αγνώστου κατάστασης πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού, οι οποίες είχαν ολοκληρώσει την επικουρική θεραπεία με ταμοξιφαίνη (4,5 έως 6 χρόνια), τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε λετροζόλη είτε εικονικό φάρμακο για 5 χρόνια.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) οριζόμενη ως χρόνος έως το νωρίτερο περιστατικό τοπο-περιοχικής υποτροπής, απομακρυσμένης μετάστασης ή ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού.

Η πρώτη προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση έγινε σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης περίπου 28 μηνών (25% των ασθενών παρακολουθήθηκαν για τουλάχιστον 38 μήνες), έδειξαν ότι η λετροζόλη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου του μαστού κατά 42% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο) (HR 0,58 95% CI 0,45, 0,76 P=0,00003). Το όφελος υπέρ της λετροζόλης παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την κατάσταση των λεμφαδένων. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση: Λετροζόλη 51 θάνατοι, εικονικό φάρμακο 62, HR 82,5, 95% CI 0,56, 1,19).

Στη συνέχεια μετά την πρώτη ενδιάμεση ανάλυση η μελέτη συνεχίστηκε ως ανοιχτή και οι ασθενείς του κλάδου του εικονικού φαρμάκου θα μπορούσαν να μεταπηδήσουν σε λετροζόλη για διάστημα έως 5 έτη. Περισσότερο από το 60% των ασθενών από τον κλάδο του εικονικού φαρμάκου που ήταν επιλέξιμες για αλλαγή (ελεύθερες νόσου την ημέρα της αποκάλυψης) επέλεξαν την αλλαγή σε λετροζόλη. Η τελική ανάλυση περιελάμβανε 1.551 γυναίκες που άλλαξαν από εικονικό προϊόν σε λετροζόλη σε διάμεσο χρόνο 31 μήνες (εύρος 12 έως 106 μήνες) μετά την ολοκλήρωση της επικουρικής θεραπείας με ταμοξιφαίνη. Η διάμεση διάρκεια για τη λετροζόλη μετά την αλλαγή ήταν 40 μήνες.

Η τελική ανάλυση που διεξήχθη σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησης έως 62 μήνες επιβεβαίωσε τη σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπής καρκίνου του μαστού με τη λετροζόλη.

**Πίνακας 8. Ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση (τροποποιημένος ITT πληθυσμός)**

	Διάμεση παρακολούθηση 28 μήνες <sup>1</sup>			Διάμεση παρακολούθηση 62 μήνες		
	Λετροζόλη N=2582	Εικονικό φάρμακο N=2586	HR (95% CI) <sup>2</sup> <i>Τιμή P</i>	Λετροζόλη N=2582	Εικονικό Φάρμακο N=2586	HR (95% CI) <sup>2</sup> <i>Τιμή P</i>
<b>Ελεύθερη νόσου επιβίωση<sup>3</sup></b>						
Περιστατικά	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)
ποσοστό 4-ετούς DFS	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
<b>Ελεύθερη νόσου επιβίωση<sup>3</sup> περιλαμβανομένων θανάτων από οποιαδήποτε αιτία</b>						
Περιστατικά	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77, 1,03)
ποσοστό 5 έτους DFS	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Απομακρυσμένες μεταστάσεις περιστατικά	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
<b>Συνολική επιβίωση</b>						

Θάνατοι	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
Θάνατοι <sup>4</sup>	--	--	--	236 <sup>5</sup> (9,1%)	170 <sup>6</sup> (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = ποσοστό κινδύνου, CI = διάστημα εμπιστοσύνης

<sup>1</sup> Όταν άρθηκε η τυφλοποίηση το 2003, 1551 ασθενείς από τον κλάδο του εικονικού φαρμάκου (60% από αυτές που ήταν επιλέξιμες για αλλαγή δηλ. ήταν ελεύθερες νόσου) μεταπήδησαν στη λετροζόλη σε ένα διάμεσο χρόνο 31 μήνες μετά την τυχαιοποίηση. Οι αναλύσεις που παρουσιάζονται εδώ αγνοούν την επιλεκτική διασταύρωση.

<sup>2</sup> Διαστρωματωμένο σύμφωνα με την κατάσταση των υποδοχέων, την κατάσταση των λεμφαδένων και προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία.

<sup>3</sup> Ορισμός περιστατικών ελεύθερης νόσου επιβίωσης σύμφωνα με το πρωτόκολλο: τοπο-περιοχική υποτροπή, απομακρυσμένη μετάσταση ή ετερόπλευρος καρκίνος του μαστού.

<sup>4</sup> Διερευνητική ανάλυση, λογοκριμένοι χρόνοι παρακολούθησης κατά την ημέρα της αλλαγής (εάν συνέβαινε) στον κλάδο του εικονικού φαρμάκου.

<sup>5</sup> Διάμεση παρακολούθηση 62 μήνες

<sup>6</sup> Διάμεσος χρόνος μέχρι την αλλαγή (εάν συνέβαινε) 37 μήνες

Στην υπομελέτη MA-17 για τα οστά στην οποία συγχορηγήθηκε ασβέστιο και βιταμίνη D προέκυψαν μεγαλύτερες μειώσεις στην οστική πυκνότητα με τη λετροζόλη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά προέκυψε στα 2 έτη και αφορούσε τη συνολική οστική πυκνότητα του ισχίου (διάμεση μείωση για τη λετροζόλη 3,8% έναντι διάμεσης μείωσης για το εικονικό φάρμακο 2,0%).

Στην υπομελέτη MA-17 για τα λιπίδια δε υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ της λετροζόλης και του εικονικού φαρμάκου στην ολική χοληστερόλη ή σε κάθε κλάσμα λιπιδίων.

Στην ενημερωμένη υπομελέτη για την ποιότητα ζωής δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των θεραπειών στη βαθμολογία της σύνοψης σωματικών παραμέτρων ή της σύνοψης διανοητικών παραμέτρων ή στη βαθμολογία κάθε τομέα στην κλίμακα SF-36. Στην κλίμακα MENQOL σημαντικά περισσότερες γυναίκες στον κλάδο της λετροζόλη από ότι στον κλάδο του εικονικού φαρμάκου είχαν περισσότερες ενοχλήσεις (γενικά κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας) από αυτά τα συμπτώματα που προκαλούνται από την απώλεια οιστρογόνων- εξάψεις και κοιλική ξηρότητα. Το σύμπτωμα που ενοχλούσε τις περισσότερες ασθενείς και στους δύο κλάδους θεραπείας ήταν οι πόνοι στους μύες, με μία στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ του εικονικού φαρμάκου.

#### Νεοεπικουρική θεραπεία

Μία διπλά τυφλή μελέτη (P024) διεξήχθη σε 337 μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με καρκίνο του μαστού οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν είτε σε λετροζόλη 2,5 mg για 4 μήνες ή ταμοξιφαίνη για 4 μήνες. Κατά την έναρξη όλες οι ασθενείς είχαν όγκους σταδίου T2-T4c, N0-2, M0, ER και/ή PgR θετικούς και καμία από τις ασθενείς δεν θα ήταν κατάλληλη για χειρουργική επέμβαση διατήρησης μαστού. Με βάση την κλινική αξιολόγηση υπήρχε 55% αντικειμενική ανταπόκριση στον κλάδο της λετροζόλη έναντι 36% στον κλάδο της ταμοξιφαίνης ( $P < 0,001$ ). Το εύρημα αυτό επαληθεύθηκε με συνέπεια από υπερηχογράφημα (λετροζόλη 35% έναντι ταμοξιφαίνης 25%,  $P = 0,04$ ) και μαστογραφία (λετροζόλη 34% έναντι ταμοξιφαίνης 16%,  $P < 0,001$ ). Συνολικά 45% των ασθενών της ομάδας της λετροζόλης έναντι του 35% των ασθενών της ομάδας της ταμοξιφαίνης ( $P = 0,02$ ) υποβλήθηκαν σε θεραπεία διατήρησης μαστού. Κατά τη διάρκεια της τετράμηνης προεγχειρητικής θεραπείας 12% των ασθενών που



υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λετροζόλη και 17% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ταμοξιφαίνη παρουσίασαν επιδείνωση της νόσου κατά την κλινική αξιολόγηση.

#### Θεραπεία πρώτης γραμμής

Διεξήχθη μια διπλή-τυφλή ελεγχόμενη μελέτη στην οποία συγκρίθηκε η λετροζόλη 2,5 mg με ταμοξιφαίνη 20 mg σαν θεραπεία πρώτης γραμμής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένου σταδίου καρκίνο μαστού. Σε 907 γυναίκες, η λετροζόλη ήταν ανώτερη της ταμοξιφαίνης στον χρόνο έως την επιδείνωση (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) και στη συνολική αντικειμενική ανταπόκριση, στο χρόνο αποτυχίας στη θεραπεία και στο κλινικό όφελος.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 9:

**Πίνακας 9. Αποτελέσματα για διάμεσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 32 μηνών**

Μεταβλητή	Στατιστική	Λετροζόλη n=453	Ταμοξιφαίνη n=454
<b>Χρόνος μέχρι την επιδείνωση</b>	Διάμεση τιμή	9,4 μήνες	6,0 μήνες
	(95% CI για διάμεση τιμή)	(8,9, 11,6 μήνες)	(5,4, 6,3 μήνες)
	Σχετικός Κίνδυνος (HR) (95% CI για HR)		0,72 (0,62, 0,83)
			<i>P</i> <0,0001
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)</b>	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI για την αναλογία)	(28,36%)	(17,25%)
	Λόγος πιθανοτήτων (95% CI για λόγο πιθανοτήτων)		1,78 (1,32, 2,40)
			<i>P</i> =0,0002

Ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη ήταν σημαντικά μεγαλύτερος και η αναλογία ανταπόκρισης ήταν σημαντικά υψηλότερη για τη λετροζόλη, ανεξάρτητα από το εάν είχε δοθεί ή όχι συμπληρωματική θεραπεία με αντιοιστρογόνα. Ο χρόνος μέχρι την επιδείνωση ήταν σημαντικά μεγαλύτερος για τη λετροζόλη, ανεξάρτητα της επικρατούσας εντόπισης της νόσου. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την επιδείνωση ήταν 12,1 μήνες για τη λετροζόλη, 6,4 μήνες για την ταμοξιφαίνη σε ασθενείς με νόσο μαλακών ιστών μόνον και ο διάμεσος χρόνος 8,3 μήνες ήταν για τη λετροζόλη και 4,6 μήνες για την ταμοξιφαίνη.

Ο σχεδιασμός της μελέτης επέτρεψε στους ασθενείς να αλλάξουν σκέλος θεραπείας σε περίπτωση επιδείνωσης της νόσου ή να διακόψουν τη μελέτη. Περίπου το 50% των ασθενών άλλαξαν σκέλος θεραπείας και η διασταύρωση ολοκληρώθηκε ουσιαστικά στους 36 μήνες. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη διασταύρωση ήταν 17 μήνες (λετροζόλη σε ταμοξιφαίνη) και 13 μήνες (ταμοξιφαίνη σε λετροζόλη).

Η αγωγή με λετροζόλη ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε μεταστατικό καρκίνο μαστού είχε ως αποτέλεσμα μια διάμεση συνολική επιβίωση 34 μηνών σε σύγκριση με 30 μήνες για ταμοξιφαίνη (logrank test *P*=0,53, μη σημαντικό). Καλύτερη επιβίωση σχετίστηκε με τη

λετροζόλη μέχρι τουλάχιστον τους 24 μήνες. Η απουσία πλεονεκτήματος για τη λετροζόλη στη συνολική επιβίωση θα μπορούσε να εξηγηθεί από το διασταυρούμενο σχεδιασμό της μελέτης.

#### Θεραπεία δεύτερης γραμμής

Διεξήχθησαν δύο καλά ελεγχόμενες κλινικές μελέτες όπου έγινε σύγκριση 2 δόσεων λετροζόλης (0,5 mg και 2,5 mg) με την οξική μεγεστρόλη και με την αμινογλουτεθιμίδη αντίστοιχα, σε γυναίκες με καρκίνο μαστού προχωρημένου σταδίου που είχαν υποβληθεί προγενέστερα σε θεραπεία με αντι-οιστρογόνα.

Ο χρόνος έως την επιδείνωση δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός μεταξύ της λετροζόλης 2,5 mg και οξικής μεγεστρόλης ( $P=0,07$ ). Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν σε όφελος της λετροζόλης 2,5 mg, συγκρινόμενες με την οξική μεγεστρόλη, στο συνολικό ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του όγκου (24% έναντι 16%,  $P=0,04$ ) και στο χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας ( $P=0,04$ ). Η συνολική επιβίωση δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των 2 κλάδων ( $P=0,2$ ).

Στη δεύτερη μελέτη το ποσοστό ανταπόκρισης δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό μεταξύ της λετροζόλης 2,5 mg και της αμινογλουτεθιμίδης ( $P=0,06$ ). Η λετροζόλη 2,5 mg ήταν στατιστικά ανώτερη έναντι της αμινογλουτεθιμίδης για το χρόνο έως την επιδείνωση ( $P=0,008$ ), το χρόνο έως την αποτυχία της θεραπείας ( $P=0,003$ ) και την συνολική επιβίωση ( $P=0,002$ ).

#### Καρκίνος του μαστού στους άνδρες

Η χρήση της λετροζόλης σε άνδρες με καρκίνο του μαστού δεν έχει μελετηθεί.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Η λετροζόλη απορροφάται γρήγορα και πλήρως από το γαστρεντερικό σωλήνα (μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα: 99,9%). Η τροφή μειώνει ελαφρά το ρυθμό της απορρόφησης (μέση  $t_{max}$ : 1 ώρα χωρίς τροφή, έναντι 2 ωρών με τροφή και μέση  $C_{max}$ :  $129 \pm 20,3$  nmol/litre χωρίς τροφή έναντι  $98,7 \pm 18,6$  nmol/litre με τροφή), αλλά το μέγεθος της απορρόφησης (AUC) δεν μεταβάλλεται. Η μικρή επίδραση στο ρυθμό της απορρόφησης δεν θεωρείται ότι έχει κλινική σημασία και κατά συνέπεια η λήψη της λετροζόλης μπορεί να γίνεται χωρίς οι ώρες των γευμάτων να λαμβάνονται υπόψη.

#### Κατανομή

Η δέσμευση της λετροζόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 60%, κυρίως με τη λευκωματίνη (55%). Η συγκέντρωση της λετροζόλης στα ερυθροκύτταρα είναι περίπου το 80% αυτής στο πλάσμα. Μετά από χορήγηση 2,5 mg  $^{14}C$ -σεσημασμένης λετροζόλης, περίπου το 82% της ραδιενέργειας στο πλάσμα ήταν αναλλοίωτη ένωση. Η συστηματική έκθεση στους μεταβολίτες είναι κατά συνέπεια χαμηλή. Η λετροζόλη κατανέμεται γρήγορα και εκτεταμένα στους ιστούς. Ο εμφανής όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

#### Βιομετασχηματισμός

Η μεταβολική κάθαρση σε έναν φαρμακολογικά αδρανή μεταβολίτη καρβινόλης είναι η κύρια οδός αποβολής της λετροζόλης ( $CL_m = 2,1$  l/h), αλλά είναι σχετικά αργή όταν συγκριθεί με την ηπατική ροή του αίματος (περίπου 90 l/h). Τα ισοένζυμα 3A4 και 2A6 του κυτοχρώματος P450 βρέθηκαν ότι είναι ικανά να μετατρέψουν τη λετροζόλη σε αυτόν το μεταβολίτη. Σχηματισμός ελασσόνων, μη καθορισμένων μεταβολιτών και απευθείας απέκκριση από τα νεφρά και τα κόπρανα παίζουν μόνον ελάσσονα ρόλο στη γενική αποβολή της λετροζόλης. Μέσα σε 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση 2,5 mg  $^{14}C$ -σεσημασμένης

λετροζόλης σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές εθελόντριες,  $88,2 \pm 7,6\%$  της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και  $3,8 \pm 0,9\%$  στα κόπρανα. Τουλάχιστον το 75% της ραδιενέργειας που ανακτήθηκε στα ούρα μέχρι 216 ώρες ( $84,7 \pm 7,8\%$  της δόσης) αποδόθηκε στο γλυκουρονίδιο του μεταβολίτη της καρβινόλης, περίπου 9% σε δύο μη καθορισμένους μεταβολίτες και 6% στην αναλλοίωτη λετροζόλη.

#### Αποβολή

Η εμφανής τελική ημιπερίοδος αποβολής στο πλάσμα είναι περίπου 2 έως 4 ημέρες. Μετά από ημερήσια χορήγηση 2,5 mg, επίπεδα σταθερής κατάστασης επιτυγχάνονται μέσα σε 2 έως 6 εβδομάδες. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 7 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις, που μετρώνται μετά από εφάπαξ δόση 2,5 mg, ενώ είναι 1,5 έως 2 φορές υψηλότερες από τις τιμές σταθερής κατάστασης, που προβλέπονται από τις συγκεντρώσεις που μετρήθηκαν μετά από μία εφάπαξ δόση, δείχνοντας μία ελάχιστη μη γραμμική σχέση στη φαρμακοκινητική της λετροζόλης επί ημερήσιας χορήγησης 2,5 mg. Δεδομένου ότι τα επίπεδα σταθερής κατάστασης διατηρούνται με το πέρασμα του χρόνου, μπορεί να συναχθεί ότι δεν παρουσιάζεται συνεχής συσσώρευση της λετροζόλης.

#### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της λετροζόλης ήταν δοσο-εξαρτώμενη μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση έως 10 mg (εύρος δόσης: 0,01 mg έως 30 mg) και μετά από ημερήσιες δόσεις έως 1,0 mg (εύρος δόσης: 0,1 έως 5 mg). Μετά από εφάπαξ δόση 30 mg από του στόματος παρατηρήθηκε ελαφριά over-proportional αύξηση στην τιμή AUC. Η dose over-proportionality πιθανόν να είναι αποτέλεσμα του κορεσμού της μετα της μεταβολικής διαδικασίας αποβολής. Σταθερά επίπεδα επιτεύχθηκαν μετά από 1 έως 2 μήνες σε όλα τα δοσολογικά σχήματα που ελέγχθηκαν (0,1-5,0 mg ανά μέρα).

#### Ειδικό πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Η ηλικία δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της λετροζόλης.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε μία μελέτη που περιλάμβανε 19 εθελόντριες με ποικίλου βαθμού νεφρική λειτουργία (24ωρη κάθαρση κρεατινίνης 9 – 116 ml/min) δεν βρέθηκε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της λετροζόλης μετά από εφάπαξ δόση 2,5 mg. Εκτός από την παραπάνω μελέτη που αξιολογεί την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη λετροζόλη, πραγματοποιήθηκε μια μεταβλητή ανάλυση από τα δεδομένα 2 πιλοτικών μελετών (Μελέτη AR/BC2 και μελέτη AR/BC3). Η υπολογισμένη κάθαρση κρεατινίνης (CL<sub>Cr</sub>) [Εύρος στην μελέτη AR/BC2: 19 έως 187 mL/min; Εύρος στην μελέτη AR/BC3: 10 έως 180 mL/min] έδειξαν μη-στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα λετροζόλης στο πλάσμα και στα χαμηλότερα επίπεδα σε σταθερή κατάσταση (C<sub>min</sub>). Επιπλέον, τα δεδομένα των μελετών AR/BC2 και AR/BC3 στον μεταστατικό καρκίνο στήθους δεύτερης γραμμής δεν έδειξαν αποδείξεις ανεπιθύμητων ενεργειών της λετροζόλης στην CL<sub>Cr</sub> ή στη νεφρική δυσλειτουργία.

Ως εκ τούτου, δεν χρειάζεται τροποποίηση της δόσης για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub>  $\geq$  10 mL/min). Λίγες πληροφορίες υπάρχουν για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> < 10 mL/min).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε μία παρόμοια μελέτη, που περιλάμβανε άτομα ποικίλου βαθμού ηπατικής λειτουργίας, οι μέσες τιμές AUC των εθελοντριών με μέτρια ηπατική έκπτωση (Child-Pugh B) ήταν 37% υψηλότερες από ότι σε φυσιολογικά άτομα, αλλά ακόμη εντός του φάσματος που βλέπουμε σε άτομα χωρίς ελάττωση της λειτουργίας. Σε μια μελέτη που συγκρίθηκε η φαρμακοκινητική της λετροζόλης, μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση, σε οκτώ

άρρενες με κίρρωση του ήπατος και σοβαρή ηπατική βλάβη (Child-Pugh C) με αυτή υγιών εθελοντών (N=8), η AUC και ο  $t_{1/2}$  αυξήθηκαν κατά 95 και 187% αντίστοιχα. Γι' αυτό το λόγο, η λετροζόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και μετά από προσεκτική μελέτη της σχέσης κινδύνου/οφέλους σε κάθε ασθενή.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μία ποικιλία προκλινικών μελετών ασφάλειας που έγιναν σε καθορισμένα είδη ζώων, δεν υπήρξε μαρτυρία συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας οργάνων στόχων.

Η λετροζόλη έδειξε χαμηλό βαθμό οξείας τοξικότητας σε τρωκτικά που εκτέθηκαν σε δόσεις μέχρι 2000 mg/kg. Σε σκύλους η λετροζόλη προκάλεσε σημεία μέτριας τοξικότητας στα 100 mg/kg.

Σε μελέτες τοξικότητας επανειλημμένης δόσης σε αρουραίους και σκύλους μέχρι 12 μηνών, τα κύρια ευρήματα που παρατηρήθηκαν, μπορούν να αποδοθούν στη φαρμακολογική δράση της ένωσης. Το χωρίς ανεπιθύμητη δράση επίπεδο ήταν 0,3 mg/kg και στα δύο είδη.

Η από του στόματος χορήγηση της λετροζόλης σε θηλυκούς αρουραίους οδήγησε στην μείωση συχνότητας ζευγαρώματος και κύησης και αύξηση στην προ-εμφυτευτική απώλεια.

Τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* έρευνες της μεταλλαξιγένου δυνατότητας της λετροζόλης δεν αποκάλυψαν ενδείξεις οποιασδήποτε γονιδιοτοξικότητας.

Σε μία μελέτη καρκινογένεσης 104 εβδομάδων σε αρουραίους δεν σημειώθηκαν σχετιζόμενοι με τη θεραπεία όγκοι σε άρρενες αρουραίους. Σε θηλυκούς αρουραίους βρέθηκε μία μειωμένη συχνότητα καλοηθών και κακοηθών μαστικών όγκων σε όλες τις δόσεις της λετροζόλης.

Σε μία μελέτη καρκινογένεσης σε 104 ποντίκια δεν παρατηρήθηκαν όγκοι σχετικοί με την θεραπεία στα αρσενικά ποντίκια. Στα θηλυκά ποντίκια παρατηρήθηκε μία γενικά δόσο-εξαρτώμενη αύξηση εμφάνισης καλοήθης, ωθηκικής, granulosa theca κυτταρικοί όγκοι σε όλες τις δόσεις λετροζόλης που ελέχθησαν. Αυτοί οι όγκοι θεωρήθηκαν ότι σχετίζονται με την φαρμακολογική καταστολή της σύνθεσης των οιστρογόνων και μπορεί να οφείλονται σε αυξημένη LH, λόγω της μείωσης των κυκλοφορούντων οιστρογόνων.

Η λετροζόλη ήταν εμβρυοτοξική σε εγκύους αρουραίους και κουνέλια μετά από χορήγηση σε κλινικά σχετικές δόσεις. Σε αρουραίους που είχαν ζώντα έμβρυα υπήρξε αυξημένη επίπτωση εμβρυϊκών δυσμορφιών που περιελάμβαναν θολωτή κεφαλή και σύντηξη σπονδύλων αυχένα/σώματος. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση των εμβρυϊκών δυσμορφιών σε κουνέλια. Δεν είναι γνωστό αν αυτό οφείλεται σε μία έμμεση συνέπεια των φαρμακολογικών ιδιοτήτων (αναστολή της βιοσύνθεσης των οιστρογόνων) ή μία άμεση φαρμακευτική επίδραση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Οι προκλινικές παρατηρήσεις περιορίστηκαν σε εκείνες που είχαν σχέση με την αναγνωρισμένη φαρμακολογική δράση, όπου εστιάζεται αποκλειστικά το ενδιαφέρον ως προς την ασφάλεια όσον αφορά την ανθρώπινη χρήση και που εξάγεται από μελέτες σε ζώα.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου, Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, Μονοϋδρική λακτόζη, Προξελατινοποιημένο άμυλο, Καρβοξυμεθυλωμένο νατριούχο άμυλο, Στεατικό μαγνήσιο,

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000, Τάλκης, Διοξείδιο τιτανίου (E171 CI 77891), Κίτρινο οξειδίο σιδήρου (E172 CI77492).

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:**

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C. Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτί που περιέχει 3 blisters των 10 ή 2 blisters των 15 δισκίων, χρώματος κίτρινου, διαμέτρου 6,5 mm και βάρους περίπου 126,5 mg.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

OPUS –MATERIA E.Π.Ε.

Παλαιολόγου 33, 175 64, Π. Φάληρο

Τηλ. 210 9408420

Fax: 210 9412333

e-mail: [info@opusmateria.gr](mailto:info@opusmateria.gr)

## **7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

44003/5-6-2014

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21-01-2008

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14-04-2014

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

10-9-2020