

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (S.P.C.) **LEONCON** (Λετροζόλη)

## 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

LEONCON 2,5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Δραστική ουσία: λετροζόλη.

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

Για τα έκδοχα, βλ. 6.1 «Κατάλογος με τα έκδοχα»

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χρώματος κίτρινου, στρογγυλά, αμφίκυρτα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

- Επικουρική θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικό για ορμονοϋποδοχείς πρώιμο καρκίνο μαστού.
- Παρατεταμένη επικουρική θεραπεία του ορμονοεξαρτώμενου πρώιμου καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες έχουν λάβει προηγουμένως την καθιερωμένη επικουρική θεραπεία με ταμοξιφαίνη για 5 έτη.
- Ορμονοθεραπεία πρώτης γραμμής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο μαστού, προχωρημένου σταδίου.
- Καρκίνος μαστού προχωρημένου σταδίου σε γυναίκες με φυσική ή τεχνητά προκληθείσα εμμηνόπαυση μετά από υποτροπή ή εξέλιξη της νόσου, οι οποίες έχουν υποβληθεί προγενέστερα σε θεραπεία με αντιστρογόνα.

Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με καρκίνο μαστού οι οποίοι δεν έχουν ορμονοϋποδοχείς.

### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες και ηλικιωμένες ασθενείς:

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

Αναφορικά με την επικουρική θεραπεία, συνιστάται να πραγματοποιείται η αγωγή για 5 έτη ή μέχρι να εμφανιστεί υποτροπή του όγκου.

Αναφορικά με την επικουρική θεραπεία, υπάρχει διαθέσιμη κλινική εμπειρία για 2 έτη (η διάμεση διάρκεια θεραπευτικής αγωγής ήταν 25 μήνες).

Στην περίπτωση της παρατεταμένης επικουρικής θεραπείας, υπάρχει κλινική εμπειρία 4 ετών (διάμεση διάρκεια θεραπευτικής αγωγής).

Σε ασθενείς με καρκίνο μαστού προχωρημένου σταδίου ή με μεταστατική νόσο, η θεραπεία με

LEONCON πρέπει να συνεχισθεί μέχρι να είναι προφανής η εξέλιξη του όγκου.

Παιδιά:

Δεν χορηγείται.

Ασθενείς με ηπατική και/ή νεφρική βλάβη

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 30 ml/min.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30 ml/min ή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

**4.3. Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Προεμμηνοπαυσιακή λειτουργικότητα των ενδοκρινών αδένων, κύηση, γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6 Κύηση και γαλουχία και 5.3 "Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας").

**4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις & ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:**

Σε ασθενείς των οποίων η μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση δεν είναι ξεκάθαρη, τα επίπεδα LH, FSH και/ή εστραδιόλης θα πρέπει να αξιολογούνται πριν την έναρξη της αγωγής ώστε να είναι ξεκάθαρη η κατάσταση της εμμηνόπαυσης.

**Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας**

Η λετροζόλη δεν έχει ερευνηθεί σε επαρκή αριθμό ασθενών με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 10 ml/min. Το πιθανό κλάσμα ωφέλειας/κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, με προσοχή, πριν τη χορήγηση του LEONCON.

**Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας**

Η λετροζόλη έχει μελετηθεί μόνο σε περιορισμένο αριθμό μη μεταστατικών ασθενών με ποικίλους βαθμούς ηπατικής λειτουργίας: με ήπια έως μέτρια και σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Σε άρρενες εθελοντές χωρίς κακοήθεια με σοβαρή ηπατική βλάβη (κίρρωση του ήπατος και βαθμολογία C κατά Child-Plough), η συστηματική έκθεση και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αυξήθηκαν 2-3 φορές σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Έτσι η λετροζόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή και μετά από προσεκτική μελέτη της σχέσης κίνδυνος/όφελος σε αυτές τις ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

**Δράσεις στα οστά**

Η λετροζόλη είναι ένας ισχυρός παράγοντας μείωσης των οιστρογόνων. Στην περίπτωση της επικουρικής και της παρατεταμένης επικουρικής θεραπείας η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των 30 και 49 μηνών αντίστοιχα αποτελεί ανεπαρκές χρονικό διάστημα για να αξιολογηθεί πλήρως ο κίνδυνος των καταγμάτων που σχετίζονται με τη μακροχρόνια χρήση της λετροζόλης. Στις ασθενείς με ιστορικό οστεοπόρωσης και/ή καταγμάτων ή σε αυτές που είναι σε αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης θα πρέπει να έχει γίνει επίσημη μέτρηση της οστικής πυκνότητας με πυκνομετρία οστών πριν την έναρξη της επικουρικής και της παρατεταμένης επικουρικής αγωγής με λετροζόλη και θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανάπτυξη οστεοπόρωσης κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας της αγωγής με λετροζόλη.

Θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται προσεκτικά θεραπευτική ή προφυλακτική αγωγή για την οστεοπόρωση, όπως απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Λόγω του ότι τα δισκία περιέχουν λακτόζη, το LEONCON δεν συνίσταται για ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη ή σοβαρή ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.**

Μελέτες κλινικών αλληλεπιδράσεων με σιμετιδίνη και βαρφαρίνη έδειξαν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση της λετροζόλης με αυτά τα φάρμακα δεν έχει σαν αποτέλεσμα κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

Επιπλέον, ανασκόπηση των δεδομένων των κλινικών δοκιμών (clinical trial database) δεν έδωσε ενδείξεις για κλινικής σημασίας αλληλεπιδράσεις με άλλα συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία μέχρι σήμερα για τη χρήση της λετροζόλης σε συνδυασμό με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες.

*In vitro*, η λετροζόλη αναστέλλει τα ισοένζυμα 2A6 και ήπια το 2C19 του κυτοχρώματος P450. Τα CYP2A6 και CYP3A4 δεν έχουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του φαρμάκου. 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.

#### **4.6. Χορήγηση κατά τη κύηση και γαλουχία**

Γυναίκες σε περι-εμμηνοπαυσιακή κατάσταση ή αναπαραγωγική ηλικία.

Ο ιατρός χρειάζεται να συζητήσει την αναγκαιότητα ενός τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη του LEONCON και μιας επαρκούς αντισύλληψης με τις γυναίκες που δυνητικά μπορεί να εγκυμονήσουν (δηλαδή σε γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση ή σε αυτές που πρόσφατα εισήλθαν σε εμμηνόπαυση) μέχρι η κατάσταση της εμμηνόπαυσης εδραιωθεί πλήρως (βλ. παραγράφους 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και 5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας).

##### Κύηση

Το LEONCON αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις και 5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας).

##### Γαλουχία

Το LEONCON αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

#### **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:**

Επειδή με τη χρήση του LEONCON έχει αναφερθεί κόπωση και ζάλη και όχι πολύ συχνά υπνηλία, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων.

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Η λετροζόλη ήταν γενικά καλά ανεκτή σε όλες τις κλινικές μελέτες που χορηγήθηκε σαν πρώτη γραμμής και δεύτερης γραμμής ορμονοθεραπεία σε μεταστατικό καρκίνο μαστού και ως επικουρική αγωγή του πρώιμου καρκίνου μαστού. Ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάστηκαν μέχρι και περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε η λετροζόλη στη περίπτωση της μεταστατικής νόσου, μέχρι και περίπου στο 70-75% των ασθενών στην επικουρική θεραπεία (τόσο στην ομάδα της λετροζόλης όσο και στην ομάδα της ταμοξιφαίνης) και μέχρι και περίπου στο 40% των ασθενών που έλαβαν παρατεταμένη επικουρική θεραπεία (τόσο στο σκέλος της λετροζόλης όσο και σε αυτό του εικονικού

φαρμάκου). Γενικά η φύση των παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών είναι κυρίως ήπια ή μέτρια. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συσχετίζονται με τις φυσιολογικές φαρμακολογικές συνέπειες της απώλειας των οιστρογόνων (π.χ. εξάψεις).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν εξάψεις, αρθραλγία, ναυτία και κόπωση. Πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αποδοθούν στις φυσιολογικές φαρμακολογικές συνέπειες της καταστολής των οιστρογόνων (π.χ. εξάψεις, αλωπεκία και κολπική αιμορραγία).

Μετά την καθιερωμένη επικουρική θεραπεία με ταμοξιφαίνη με βάση το διάμεσο χρόνο παρακολούθησης των 28 μηνών, οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν ανεξαρτήτου αιτίας πιο συχνά με λετροζόλη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο-εξάψεις (50,7% έναντι 44,3%), αρθραλγία / αρθρίτις (28,5% έναντι 23,2%) και μυαλγία (10,2% έναντι 7,0%). Η πλειονότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκαν κατά τον πρώτο χρόνο της αγωγής.

Υψηλότερο αλλά όχι στατιστικά σημαντικό ενδεχόμενο εμφάνισης οστεοπόρωσης και οστικών καταγμάτων παρουσιάστηκε σε ασθενείς που έλαβαν λετροζόλη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (7,5% έναντι 6,3% και 6,7% έναντι 5,9% αντίστοιχα).

Σε μια επικαιροποιημένη ανάλυση στην ομάδα της παρατεταμένης επικουρικής θεραπείας που διεξήχθη για διάμεσο χρόνο θεραπείας 47 μηνών για τη λετροζόλη και 28 μηνών για το εικονικό φάρμακο αναφέρθηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ανεξαρτήτως αιτίας, στατιστικά συχνότερα στην ομάδα της λετροζόλης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου – εξάψεις (60,3% έναντι 52,6%), αρθραλγία / αρθρίτις (37,9% έναντι 26,8%) και μυαλγία (15,8% έναντι 8,9%). Η πλειονότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκαν κατά τον πρώτο χρόνο αγωγής. Σε ασθενείς που άλλαξαν από την ομάδα εικονικού φαρμάκου σε λετροζόλη παρατηρήθηκε παρόμοιο σχήμα ανεπιθύμητων ενεργειών. Υπήρξε, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης οστεοπόρωσης και οστικών καταγμάτων, οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά την τυχαιοποίηση, σε ασθενείς που έλαβαν λετροζόλη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (12,3% έναντι 7,4% και 10,9% έναντι 7,2%, αντίστοιχα). Σε ασθενείς που άλλαξαν σε λετροζόλη νεοδιαγνωσθείσα οστεοπόρωση οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά την αλλαγή αναφέρθηκε στο 3,6% των ασθενών, ενώ κατάγματα αναφέρθηκαν στο 5,1% οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά την αλλαγή.

Στην επικουρική θεραπεία, ανεξαρτήτου αιτιότητας, οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίσθηκαν οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά την τυχαιοποίηση στις ομάδες της λετροζόλης και της ταμοξιφαίνης, αντίστοιχα: θρομβοεμβολικά συμβάμματα (1,5% έναντι 3,2%,  $P < 0,001$ ), στηθάγχη (0,8% έναντι 0,8%), έμφραγμα του μυοκαρδίου (0,7% έναντι 0,4%) και καρδιακή ανεπάρκεια (0,9% έναντι 0,4%  $P = 0,006$ ).

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, στον Πίνακα 1, συγκεντρώθηκαν από κλινικές μελέτες με αγωγή με λετροζόλη και από τη εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:

### **Πίνακας 1**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα, οι πιο συχνές πρώτες, ακολουθώντας τη παρακάτω κατάταξη: *πολύ συχνές*  $\geq 10\%$ , *συχνές*  $\geq 1\%$  με  $< 10\%$ , *ασυνήθεις*  $\geq 0,1\%$  με  $< 1\%$ , *σπάνιες*  $\geq 0,01\%$  με  $< 0,1\%$ , *πολύ σπάνιες*  $< 0,01\%$ , συμπεριλαμβανομένων και των μεμονωμένων αναφορών.

### **Λοιμώξεις και μολύνσεις**

Ασυνήθεις:

*Λοίμωξη του ουροποιητικού*

**Καλοήθη και κακοήθη νεοπλάσματα καθώς και μη προσδιοριζόμενα (συμπεριλαμβανομένων κύστεων και πολυπόδων**

Ασυνήθεις:

*Πόνος από τον όγκο (δεν εφαρμόζεται στη περίπτωση της επικουρικής και παρατεταμένης επικουρικής θεραπείας)*

**Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος**

Ασυνήθεις:

*Λευκοπενία*

**Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής**

Συνήθεις:

*Ανορεξία, αύξηση της όρεξης, υπερχοληστερολαιμία*

Ασυνήθεις:

*Γενικευμένο οίδημα*

**Ψυχιατρικές διαταραχές**

Συνήθεις:

*Κατάθλιψη*

Ασυνήθεις:

*Άγχος συμπεριλαμβανομένων νευρικότητας, ευερεθιστότητας*

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Συνήθεις:

*Κεφαλαλγία, ζάλη*

Ασυνήθεις:

*Υπνηλία, αϋπνία, διαταραχές της μνήμης, δυσαισθησίες συμπεριλαμβανομένων παραισθησιών και υποαισθησιών, διαταραχές της γεύσης, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο*

**Διαταραχές των οφθαλμών**

Ασυνήθεις :

*Καταρράκτης, ερεθισμός οφθαλμών, θάμβος οράσεως*

**Καρδιακές διαταραχές**

Ασυνήθεις :

*Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία*

**Αγγειακές διαταραχές**

Ασυνήθεις:

*Θρομβοφλεβίτις συμπεριλαμβανομένης επιφανειακής και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, υπέρταση, ισχαιμικά καρδιακά επεισόδια*

Σπάνιες:

Πνευμονική εμβολή, αρτηριακή θρόμβωση, αγγειοεγκεφαλικό έμφρακτο

### **Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές**

Ασυνήθεις:  
Δύσπνοια, βήχας

### **Γαστρεντερικές διαταραχές**

Συνήθεις:  
Ναυτία, έμετος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, διάρροια

Ασυνήθεις:  
Κοιλιακό άλγος, στοματίτιδα, ξηροστομία

### **Διαταραχές ηπατοχοληφόρων**

Ασυνήθεις:  
Αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων

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

Πολύ συχνές:  
Αυξημένη εφίδρωση

Συχνές:  
Αλωπεκία, εξάνθημα συμπεριλαμβανομένου του ερυθρηματώδους, κηλιδοβλατιδώδους, ψωριασικού και φυσαλιδώδους εξανθήματος

Ασυνήθεις :  
Κνησμός, ξηροδερμία, κνίδωση

### **Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού**

Πολύ συχνές:  
Αρθραλγία

Συνήθεις:  
Μυαλγία, οστικό άλγος, οστεοπόρωση, οστικά κατάγματα

Ασυνήθεις  
Αρθρίτις

### **Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος**

Ασυνήθεις:  
Συχνουρία

### **Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές των μαστών**

Ασυνήθεις :  
Κολπική αιμορραγία, κολπόρροια, ξηρότητα κόλπου, μαστοδυνία

### **Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης**

Πολύ συχνές:

Εξάνσεις, κόπωση, συμπεριλαμβανομένης κακουχίας

Συνήθειες:

Καταβολή, περιφερικό οίδημα

Ασυνήθειες :

Πυρεξία, ξηρότητα βλεννογόνων, δίψα

#### **Διερευνήσεις**

Συνήθειες :

Αύξηση βάρους

Ασυνήθειες :

Απώλεια βάρους

#### **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 ομάδα**

**Ενζυμικός αναστολέας. Μη στεροειδής αναστολέας της αρωματάσης (αναστολέας της βιοσύνθεσης οιστρογόνων), αντινεοπλασματικός παράγοντας.**

**Κωδικός ATC: L02B G04**

**Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις**

*Η εξάλειψη της δια των οιστρογόνων αυξητικής διέγερσης 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.*

Πίνακας 4.

Πρ  
ωτο  
γενή  
ς

*Σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, εφάπαξ δόσεις των 0,1, 0,5 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 καρκίνο του μαστού προχωρημένου σταδίου,*

Κύρια  
ανάλυση:  
Κατάληκτικ  
άση  
εία  
αποτελε  
σματικό  
τητας  
ας  
σύμ  
φωνα  
αμε  
τις  
ομά  
δες  
μονο  
θε  
ραπ  
είας  
κατά  
ά  
την  
επι  
λογή  
τυχ  
αίο  
ποί  
ηση  
ς  
(IT  
T  
πλή  
θυσ  
μός)

ημερήσιες δόσεις 0,1 έως 5 mg καταστέλλουν τις συγκεντρώσεις οιστραδιόλης, οιστρόνης και θευκής 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 θευκής οιστρόνης είναι 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. Δε 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, 0,25, 0,5, 1, 2,5 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, 0,5 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

Μία πολυκεντρική, διπλή-τυφλή μελέτη τυχαιοποίησε περισσότερες από 8000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χειρουργηθέντα πρώιμο καρκίνο μαστού ο οποίος είχε θετικούς ορμονοϋποδοχείς, σε μια από τις παρακάτω ομάδες:

#### Επιλογή 1

A. ταμοξιφαίνη για 5 έτη

B. λετροζόλη για 5 έτη

C. ταμοξιφαίνη για 2 έτη και στη συνέχεια λετροζόλη για 3 έτη

D. λετροζόλη για 2 έτη και στη συνέχεια ταμοξιφαίνη για 3 έτη

#### Επιλογή 2

A. ταμοξιφαίνη για 5 έτη

B. λετροζόλη για 5 έτη

Κατάληκτικ  
όση  
σημ  
είο

Τα δεδομένα στον Πίνακα 2 αντανakλούν τα αποτελέσματα από τις υποομάδες μονοθεραπείας σε κάθε επιλογή τυχαιοποίησης και δεδομένα από τις δύο ομάδες που αλλάζουν μέχρι 30 ημέρες από την ημερομηνία αλλαγής. Η ανάλυση της μονοθεραπείας έναντι της διαδοχικής εφαρμογής ενδοκρινικών αγωγών θα διεξαχθεί όταν ικανοποιητικός αριθμός περιπτώσεων επιτευχθεί.

Επι  
λογ  
ή  
Στα

Οι ασθενείς έχουν παρακολουθηθεί για ένα διάμεσο διάστημα 26 μηνών, το 76% των ασθενών για περισσότερα από 2 έτη και το 16% (1252 ασθενείς) για περισσότερα από 5 έτη ή περισσότερο.

τιστ  
ική  
Λετ  
ροζ  
όλη  
Ταμ  
οξιο  
φαί  
ναι  
DFS  
(Πρ  
ωτα  
ρχικ  
ό,  
ορισ  
μός  
κατ  
ά  
πρω  
τόκο  
λλο  
1

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) που αξιολογήθηκε ως χρόνος από την πρωϊμότερη τοπική-περιοχική ή απομακρυσμένη υποτροπή (μεταστάσεις) της αρχικής νόσου, ανάπτυξη του διηθητικού καρκίνου στον άλλο μαστό, εμφάνιση δεύτερου πρωταρχικού όγκου (όχι στο μαστό) ή θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας χωρίς να έχει προηγηθεί συμβάν κακοήθειας. Η λετροζόλη μείωσε τον κίνδυνο υποτροπής κατά 19% σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη (σχετικός κίνδυνος 0,81,  $P=0,003$ ). Τα ποσοστά DFS για τα 5 έτη ήταν 84,0% για τη λετροζόλη και 81,4% για την ταμοξιφαίνη. Η βελτίωση στη DFS με τη λετροζόλη παρατηρείται νωρίτερα από τους 12 μήνες και παραμένει για περισσότερα από 5 έτη. Η λετροζόλη επίσης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη ανεξάρτητα με το αν δόθηκε προηγούμενα επικουρική χημειοθεραπεία (σχετικός κίνδυνος 0,72,  $P=0,018$ ) ή όχι (σχετικός κίνδυνος 0,84,  $P=0,044$ ).

DFS  
(Πρ  
ωτα  
ρχικ  
ό,  
ορισ  
μός  
κατ  
ά  
πρω  
τόκο  
λλο  
1

Για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο της συνολικής επιβίωσης αναφέρθηκε ένας αριθμός 358 θανάτων συνολικά (166 στη λετροζόλη και 192 στη ταμοξιφαίνη). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των αγωγών στη συνολική επιβίωση (σχετικός κίνδυνος 0,86,  $P=0,15$ ). Η ελεύθερη απομακρυσμένης νόσου επιβίωσης (απομακρυσμένες μεταστάσεις), ένας μέσος δείκτης για τη συνολική επιβίωση, διέφερε στατιστικά στο σύνολο (σχετικός κίνδυνος 0,73,  $P=0,001$ ) και στις προκαθορισμένες υποομάδες στρωματοποίησης. Η λετροζόλη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο συστηματικής έκπτωσης κατά 17% σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη (σχετικός κίνδυνος 0,83,  $P=0,02$ ).

1  
Συμ  
βάμ  
ματ  
α / n  
100/  
154  
6  
137/  
154  
8

Εντούτοις αν και υπήρξε υπεροχή υπέρ της λετροζόλης, μη στατιστικά σημαντική διαφορά επετεύχθη στον καρκίνο στον άλλο μαστό (σχετικός κίνδυνος 0,61,  $P=0,09$ ). Μια επεξηγηματική ανάλυση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου (DFS) ανάλογα με τη λεμφαδενική διήθηση έδειξε ότι η λετροζόλη ήταν στατιστικά ανώτερη της ταμοξιφαίνης στη μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες (σχετικός κίνδυνος 0,71, 95% CI 0,59, 0,85  $P=0,002$ ) ενώ ήταν φανερή μια μη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων με θετικούς λεμφαδένες (σχετικός κίνδυνος 0,98, 95% CI 0,77, 1,25,  $P=0,89$ ). Αυτό το μειωμένο όφελος σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες επιβεβαιώθηκε από μια επεξηγηματική ανάλυση αλληλεπίδρασης ( $P=0,03$ ).

Οι ασθενείς που έλαβαν λετροζόλη, σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη, είχαν λιγότερες δεύτερες κακοήθειες (1,9% έναντι 2,4%). Ειδικά η επίπτωση του καρκίνου του ενδομητρίου ήταν χαμηλότερη με τη λετροζόλη σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη (0,2% έναντι 0,4%).

HR  
(95  
%  
CI),  
P

Βλ. Πίνακες 2 και 3 που συνοψίζουν τα αποτελέσματα. Οι αναλύσεις που συνοψίζονται στον Πίνακα 4 παραλείπουν τις δύο διαδοχικές ομάδες από την επιλογή της τυχαιοποίησης 1 π.χ. έχουν ληφθεί υπόψη μόνο οι ομάδες μονοθεραπείας.

0,73  
(0,5  
6,  
0,94  
)  
0,01  
59

Πίνακας 2. Επιβίωση ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση (ITT πληθυσμός)

Λετροζόλη N=4003  
Ταμοξιφαίνη N=4007  
Hazard Ratio (95% CI)  
P-Value<sup>†</sup>

Επιβίωση ελεύθερη νόσου (πρωτεύουσα) – συμβάμματα (ορισμός πρωτοκόλλου, συνολικά)  
351

2  
Eve  
nts /

428  
0,81 (0,70, 0,93)  
0,0030

n  
 177/ *Επιβίωση ελεύθερη απομακρυσμένης νόσου (μεταστάσεις) (δευτερεύουσα)*  
 917 *184*  
 202/ *249*  
 911 *0,73 (0,60, 0,88)*  
*0,0012*

*Συνολική επιβίωση (δευτερεύουσα) – αριθμός θανάτων (συνολικά)*  
*166*

HR *192*  
 (95 *0,86 (0,70, 1,06)*  
 % *0,1546*  
 CI),

*P* *Συστηματική επιβίωση ελεύθερη νόσου (δευτερεύουσα)*  
 0,85 *323*  
 (0,6 *383*  
 9, *0,83 (0,72, 0,97)*  
 1,04 *0,0172*  
 ),

0,11 *Καρκίνος στον άλλο μαστό (διηθητικός) (δευτερογενώς)*  
 28 *19*  
*31*  
*0,61 (0,35, 1,08)*  
 Συν *0,0910*

ολικ *CI= confidence interval*  
 ά *<sup>1</sup> Logrank test, στρωματοποιημένο κατά την επιλογή τυχαιοποίησης και τη χρήση*  
 Συμ *προηγούμενης επικουρικής χημειοθεραπείας*  
 βάμ  
 ματ  
 α / n

277/  
 246  
 3  
 339/ *Πίνακας 3. Επιβίωση ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση ανάλογα με την κατάσταση*  
 245 *των λεμφαδένων και προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία (ITT πληθυσμός)*  
 9

*Hazard Ratio, 95% CI for hazard ratio*  
*P-Value<sup>1</sup>*

HR *Επιβίωση ελεύθερη νόσου*  
 (95 *Κατάσταση λεμφαδένων*  
 %  
 CI),  
*P*  
 0,80  
 (0,6 *- Θετική*  
 8, *0,71 (0,59, 0,85)*  
 0,94 *0,0002*  
 ),  
 0,00 *- Αρνητική*  
 61 *0,98 (0,77, 1,25)*  
*0,8875*

DFS *Προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία*

(εξα  
μού  
νται

οι - *Ναι*

δευτ *0,72 (0,55 , 0,95)*

ερογ *0,0178*

ενεί

ς - *Όχι*

κακ *0,84 (0,71 , 1,00)*

σήθ *0,0435*

ειες)

1 *Συνολική επιβίωση*

Συμ

βάμ

ματ

α / n *Κατάσταση λεμφαδένων*

80/1

546

110/

154

- *Θετική*

8 *0,81 (0,63 , 1,05)*

*0,1127*

- *Αρνητική*

HR *0,88 (0,59 , 1,30)*

(95 *0,5070*

%

CI), *Προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία*

P

0,73

(0,5

- *Ναι*

4, *0,76 (0,51 , 1,14)*

0,97 *0,1848*

),

0,02

- *Όχι*

85 *0,90 (0,71 , 1,15)*

*0,3951*

2 *Επιβίωση ελεύθερη απομακρυσμένης νόσου*

Συμ

βάμ

ματ

α / n *Κατάσταση λεμφαδένων*

159/

917

187/

911

- *Θετική*

*0,67 (0,54 , 0,84)*

*0,0005*

HR **0,90 (0,60 , 1,34)**  
 (95  
 %  
 CI), **0,5973**  
*P*  
**Προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία**  
 0,82  
 (0,6  
 7,  
 1,02 **0,69 (0,50 , 0,95)**  
 ), **0,0242**  
 0,07  
 53 **- Όχι**  
**0,75 (0,60 , 0,95)**  
**0,0184**

Συν  
 ολικ  
 ά **CI = confidence interval**  
**1 Cox model significance level**

Συμ  
 βάμ  
 ματ  
 α / n  
 239/  
 246  
 3  
 297/  
 245  
 9

HR  
 (95  
 %  
 CI),  
*P*  
 0,79  
 (0,6  
 6,  
 0,93  
 ),  
 0,00  
 63

Dist  
 ant  
 DFS  
 (Δευ  
 τερε  
 ύου  
 σα)

1  
Συμ  
βάμ  
ματ  
α / n  
57/1  
546  
75/1  
548

HR  
(95  
%  
CI),  
*P*  
0,79  
(0,5  
6,  
1,12  
),  
0,19  
13

2  
Συμ  
βάμ  
ματ  
α / n  
98/9  
17  
124/  
911

HR  
(95  
%  
CI),  
*P*  
0,77  
(0,5  
9,  
1,00  
),  
0,05  
32

Συν  
ολικ  
ά  
Συμ  
βάμ  
ματ  
α / n  
155/  
246  
3  
196/  
245  
9

HR  
(95  
%  
CI),  
*P*  
0,78  
(0,6  
3,  
0,96  
),  
0,01  
95

Συν  
ολικ  
ή  
επιβ  
ίωσ  
η  
(Δευ  
τερε  
ύου  
σα)  
1  
Συμ  
βάμ  
ματ  
α / n  
41/1  
546  
48/1  
548

HR  
(95  
%  
CI),  
*P*  
0,86  
(0,5  
6,  
1,30  
),  
0,46  
17

2  
Συμ  
βάμ  
ματ  
α / n  
98/9  
17  
116/  
911

HR  
(95  
%  
CI),  
*P*  
0,84  
(0,6  
4,  
1,10  
),  
0,19  
07

Συν  
ολικ  
ά  
Συμ  
βάμ  
ματ  
α / n  
139/  
246

3  
164/  
245  
9

HR  
(95  
%  
CI),  
*P*  
0,84  
(0,6  
7,  
1,06  
),  
0,13  
40

Η  
τιμή  
*P*  
βασί  
ζετα  
ι  
στη  
δοκι  
μασί  
α  
logr  
ank,  
στρ  
ωμα  
τοπο  
ημέ  
νο  
από  
τη  
χημ  
ειοθ  
ερα  
πεία  
στη  
ν  
επικ  
ουρι  
κή  
θερ  
απεί  
α  
για

κάθ  
ε  
δυν  
ατότ  
ητα  
τυχα  
ιοπο  
ίηση  
ς  
και  
από  
κάθ  
ε  
δυν  
ατότ  
ητα  
τυχα  
ιοπο  
ίηση  
ς  
και  
για  
την  
επικ  
ουρι  
κή  
θερ  
απεί  
α  
για  
όλες  
τις  
ανα  
λύσ  
εις.

Η  
διά  
με  
ση  
διά  
ρκε  
ια  
θερ  
απε  
ίας  
(πλ  
ηθ  
υσ  
μός  
ασ  
φα

λεί  
ας)  
ήτα  
ν  
25  
μή  
νες  
, το  
73  
%  
τω  
ν  
ασ  
θεν  
ών  
έλα  
βαν  
αγ  
ωγ  
ή  
για  
χρο  
νικ  
ό  
διά  
στη  
μα  
άν  
ω  
τω  
ν 2  
ετώ  
ν,  
το  
22  
%  
τω  
ν  
ασ  
θεν  
ών  
για  
διά  
στη  
μα  
άν  
ω  
τω  
ν 4  
ετώ  
ν.  
Η  
διά

με  
ση  
διά  
ρκε  
ια  
πα  
ρα  
κολ  
ούθ  
ησ  
ης  
ήτα  
ν  
30  
μή  
νες  
και  
για  
τις  
δύο  
ομ  
άδε  
ς  
λετ  
ροζ  
όλ  
ης  
και  
ταμ  
οξι  
φαί  
νης  
.

Οι  
ανε  
πιθ  
ύμ  
ητε  
ς  
ενέ  
ργε  
ιες  
πο  
υ  
πιθ  
ανό  
ν  
σχε  
τίζ  
οντ  
αι  
με

το  
φά  
ρμα  
ακ  
ο  
της  
μελ  
έτη  
ς  
αν  
αφ  
έρθ  
ηκ  
αν  
στο  
78  
%  
τω  
ν  
ασ  
θεν  
ών  
πο  
υ  
έλα  
βαν  
λετ  
ροζ  
όλ  
η  
σε  
σύγ  
κρι  
ση  
με  
το  
73  
%  
αυτ  
ών  
πο  
υ  
έλα  
βαν  
ταμ  
οξι  
φαί  
νη.  
Οι  
πιο  
συχ  
νές  
ανε

πιθ  
ύμ  
ητε  
ς  
ενέ  
ργε  
ιες  
πο  
υ  
πα  
ρο  
υσι  
άσ  
θη  
καν  
με  
τη  
λετ  
ροζ  
όλ  
η  
ήτα  
ν  
εξά  
ψει  
ς,  
νυχ  
τερ  
ινέ  
ς  
εφι  
δρ  
ώσ  
εις,  
αρ  
θρ  
αλγ  
ία,  
αύξ  
ησ  
η  
βά  
ρο  
υς  
και  
ναυ  
τία.  
Απ  
ό  
αυτ  
ές,  
μόν  
ον

η  
αρ  
θρ  
αλγ  
ία  
πα  
ρο  
υσι  
άσ  
θη  
κε  
ση  
μα  
ντι  
κά  
πιο  
συχ  
νά  
με  
τη  
λετ  
ροζ  
όλ  
η  
απ'  
ότι  
με  
την  
ταμ  
οξι  
φαί  
νη  
(20  
%  
ένα  
ντι  
13  
%  
για  
την  
ταμ  
οξι  
φαί  
νη)  
. Η  
θερ  
απε  
ία  
με  
τη  
λετ  
ροζ  
όλ

η  
σχε  
τίσ  
θη  
κε  
με  
υψ  
ηλ  
ότε  
ρο  
κίν  
δυν  
ο  
οστ  
εοπ  
όρ  
ωσ  
ης  
(2,  
2%  
ένα  
ντι  
1,2  
%  
με  
ταμ  
οξι  
φαί  
νη)  
. Συ  
νολ  
ικά  
,  
ανε  
ξαρ  
τήτ  
ου  
αιτι  
ότη  
τας  
, οι  
κα  
ρδι  
αγγ  
εια  
κές  
/αγ  
γει  
ακ  
ά  
εγκ  
εφ

αλι  
κά  
ανε  
πιθ  
ύμ  
ητε  
ς  
ενέ  
ργε  
ιες  
αν  
αφ  
έρθ  
ηκ  
αν  
οπ  
οια  
δή  
ποτ  
ε  
στι  
γμ  
ή  
μετ  
ά  
τη  
τυχ  
αιο  
ποί  
ησ  
η  
για  
πα  
ρό  
μοι  
α  
πο  
σο  
στά  
ασ  
θεν  
ών  
και  
στι  
ς  
δύο  
θερ  
απε  
υτι  
κές  
ομ  
άδε  
ς

(10  
,8  
%  
για  
τη  
λετ  
ροζ  
όλ  
η,  
12,  
2%  
για  
την  
ταμ  
οξι  
φαί  
νη)  
. Με  
ταξ  
ύ  
τω  
ν  
ανε  
πιθ  
ύμ  
ητ  
ων  
ενε  
ργε  
ιών  
, τα  
θρο  
μβ  
οεμ  
βο  
λικ  
ά  
συ  
μβ  
άμ  
ματ  
α  
αν  
αφ  
έρθ  
ηκ  
αν  
στα  
τισ  
τικ  
ά  
λιγ

ότε  
ρο  
συχ  
νά  
με  
τη  
λετ  
ροζ  
όλ  
η  
(1,  
5%  
)  
απ'  
ότι  
με  
την  
ταμ  
οξι  
φαί  
νη  
(3,  
2%  
)  
(*P*  
<0,  
00  
1),  
εν  
ώ η  
κα  
ρδι  
ακ  
ή  
έκπ  
τω  
ση  
αν  
αφ  
έρθ  
ηκε  
ση  
μα  
ντι  
κά  
πιο  
συχ  
νά  
με  
τη  
λετ  
ροζ  
όλ

η  
(0,  
9%  
)  
απ'  
ότι  
με  
την  
ταμ  
οξι  
φαί  
νη  
(0,  
4%  
)  
(*P*  
<0,  
00  
6).  
Με  
ταξ  
ύ  
τω  
ν  
ασ  
θεν  
ών  
πο  
υ  
οι  
τιμ  
ές  
αν  
αφ  
ορ  
άς  
της  
ολι  
κής  
χολ  
ηστ  
ερό  
λης  
ήτα  
ν  
στα  
φυ  
σιο  
λογ  
ικά  
επί  
πεδ  
α,

οι  
αυξ  
ήσε  
ις  
στη  
ν  
ολι  
κή  
χολ  
ηστ  
ερό  
λη  
πο  
υ  
ήτα  
ν  
μεγ  
αλ  
ύτε  
ρες  
κατ  
ά  
1,5  
φο  
ρά  
της  
UL  
N  
πα  
ρατ  
ηρ  
ήθ  
ηκ  
αν  
στο  
5,4  
%  
τω  
ν  
ασ  
θεν  
ών  
στη  
ν  
ομ  
άδ  
α  
λετ  
ροζ  
όλ  
ης,  
σε  
σύγ

κρι  
ση  
με  
το  
1,1  
%  
στη  
ν  
ομ  
άδ  
α  
ταμ  
οξι  
φαί  
νης  
.

**Παρ  
ατε  
ταμ  
ένη  
επικ  
ουρι  
κή  
θερ  
απεί  
α  
Σε  
μία  
πολ  
υκε  
ντρι  
κή,  
διπλ  
ή-  
τυφ  
λή,  
τυχ  
αιο  
ποι  
ημέ  
νη,  
ελεγ  
χόμ  
ενη  
με  
εικο  
νικό  
φάρ  
μακ  
ο  
μελ  
έτη,**

η  
οπο  
ία  
πρα  
γμα  
τοπ  
οιή  
θηκ  
ε σε  
περι  
σό  
τερε  
ς  
από  
510  
0  
μετ  
εμμ  
ηνο  
παυ  
σια  
κές  
γυν  
αίκε  
ς με  
θετι  
κό  
σε  
υπο  
δοχ  
είς  
ή  
αγν  
ώστ  
ου  
κατ  
άστ  
αση  
ς  
προ  
τοπ  
αθή  
καρ  
κίνο  
του  
μασ  
τού,  
οι  
οπο  
ίες  
ήτα  
ν  
ελε

ύθε  
ρες  
νόσ  
ου  
μετ  
ά  
την  
ολο  
κλή  
ρωσ  
η  
της  
συμ  
πλη  
ρωμ  
ατικ  
ής  
θερ  
απεί  
ας  
με  
ταμ  
οξι  
φαί  
νη  
(4,5  
έως  
6  
έτη)  
,  
τυχ  
αιο  
ποι  
ήθη  
καν  
είτε  
στη  
λετ  
ροζ  
όλη  
ή  
στο  
εικο  
νικό  
φάρ  
μακ  
ο.

Οι  
ανα  
θεω  
ρημ  
ένες

ανα  
λύσ  
εις  
που  
διεξ  
ήχθ  
ησα  
ν  
μετ  
ά  
από  
διάμ  
εσο  
χρό  
νο  
παρ  
ακο  
λού  
θησ  
ης  
28  
μην  
ών  
περί  
που  
(25  
%  
των  
ασθ  
ενώ  
ν  
παρ  
ακο  
λου  
θού  
νταν  
για  
του  
λάχι  
στο  
ν 38  
μήν  
ες)  
κατ  
έδει  
ξε  
ότι  
η  
λετρ  
οζό  
λη  
μεί  
ωσε

τον  
κίνδ  
υνο  
υπο  
τρο  
πήζ  
κατ  
ά  
42  
%  
σε  
σύγ  
κρισ  
η με  
το  
εικο  
νικό  
φάρ  
μακ  
ο  
(σχε  
τικό  
ς  
κίνδ  
υνο  
ς  
(HR  
)  
0,58  
,  
 $P=0$   
,000  
03).  
Το  
στα  
στα  
τιστ  
ικά  
σημ  
αντι  
κό  
όφε  
λος  
ανα  
φορ  
ικά  
με  
την  
ελεύ  
θερ  
η  
νόσ  
ου  
κατ

άστ  
αση  
υπέ  
ρ  
της  
λετρ  
οζό  
λης  
παρ  
ατη  
ρήθ  
ηκε  
ανε  
ξάρ  
τητ  
α  
από  
την  
παρ  
ουσί  
α  
λεμ  
φαδ  
ενικ  
ής  
διήθ  
ηση  
ς –  
αρν  
ητικ  
οί  
λεμ  
φαδ  
ένες  
:  
σχετ  
ικός  
δείκ  
της  
(HR  
)  
0,48  
,  
 $P=0$   
,002  
,  
θετι  
κοί  
λεμ  
φαδ  
ένες  
:  
σχετ

ικός  
δείκ  
της  
(HR  
)  
0,61  
,  
 $P=0$   
,002  
.

Για  
το  
δευτ  
ερε  
ύον  
κατ  
αλη  
κτικ  
ό  
σημ  
είο  
της  
συν  
ολικ  
ής  
επιβ  
ίωσ  
ης,  
ανα  
φέρ  
θηκ  
αν  
συν  
ολικ  
ά  
113  
θάν  
ατοι  
(51  
στη  
λετρ  
οζό  
λη,  
62  
στο  
εικο  
νικό  
φάρ  
μακ  
ο  
και  
15

που  
άλλ  
αξα  
ν  
από  
εικο  
νικό  
φάρ  
μακ  
ο σε  
λετρ  
οζό  
λη).  
Συν  
ολικ  
ά,  
δεν  
υπή  
ρξε  
στα  
τιστ  
ικά  
σημ  
αντι  
κή  
δια  
φορ  
ά  
μετ  
αξύ  
των  
θερ  
απει  
ών  
όσο  
ν  
αφο  
ρά  
στη  
συν  
ολικ  
ή  
επιβ  
ίωσ  
η  
(σχε  
τικό  
ς  
δείκ  
της  
(HR  
)  
0,82

,  
 $P=0$   
,29)

.  
  
Κατ  
όπιν  
η  
μελ  
έτη  
συν  
εχίς  
θηκ  
ε με  
μη  
ανα  
μεμ  
ειγμ  
ένο  
τρό  
πο  
και  
οι  
ασθ  
ενεί  
ς  
στη  
ν  
ομά  
δα  
του  
εικο  
νικο  
ύ  
φαρ  
μάκ  
ου  
μπο  
ρού  
σαν  
να  
αλλ  
άξο  
υν  
σε  
λετ  
ροζ  
όλη  
  
,  
εάν  
το  
επιθ  
υμο

ύσα  
ν.  
Μετ  
ά  
την  
άρσ  
η  
της  
τυφ  
λότ  
ητα  
ς  
της  
μελ  
έτης  
,  
60  
%  
των  
ασθ  
ενώ  
ν  
της  
ομά  
δας  
εικο  
νικο  
ύ  
φαρ  
μάκ  
ου  
κατ  
άλλ  
ηλο  
ι να  
αλλ  
άξο  
υν  
επέ  
λεξ  
αν  
να  
αλλ  
άξο  
υν  
σε  
λετ  
ροζ  
όλη  
(π.χ  
.   
πλη  
θυσ

μός  
όψι  
μης  
παρ  
ατετ  
αμέ  
νης  
επικ  
ουρ  
ικής  
θερ  
απεί  
ας).  
Μετ  
ά  
την  
άρσ  
η  
της  
τυφ  
λότ  
ητα  
ς οι  
ασθ  
ενεί  
ς  
που  
άλλ  
αξα  
ν  
από  
εικο  
νικό  
φάρ  
μακ  
ο σε  
λετ  
ροζ  
όλη  
έμει  
ναν  
εκτ  
ός  
επικ  
ουρ  
ικής  
θερ  
απεί  
ας  
με  
ταμ  
οξι  
φαί

νη  
για  
διά  
μεσ  
ο  
χρο  
νικό  
διά  
στη  
μα  
31  
μην  
ών  
(εύρ  
ος  
από  
14  
έως  
79  
μην  
ες).

Επι  
και  
ροπ  
οιη  
μέν  
ες  
ανα  
λύσ  
εις  
(int  
ent  
to  
trea  
t)  
διεξ  
ήχθ  
ησα  
ν  
για  
διά  
μεσ  
ο  
χρο  
νικό  
διά  
στη  
μα  
49  
μην  
ών.  
Στη

ν  
ομά  
δα  
λετ  
ροζ  
όλη  
ς το  
30  
%  
των  
ασθ  
ενώ  
ν  
είχα  
ν  
συμ  
πλη  
ρώσ  
ει 5  
χρό  
νια  
και  
το  
59  
%  
είχα  
ν  
συμ  
πλη  
ρώσ  
ει 4  
χρό  
νια  
παρ  
ακο  
λού  
θησ  
ης.  
Στη  
ν  
επικ  
αιρ  
οπο  
ιημέ  
νη  
ανά  
λυσ  
η  
DF  
S, η  
λετ  
ροζ  
όλη

στα  
τιστ  
ικά  
μεί  
ωσε  
τον  
κίνδ  
υνο  
επα  
νεμ  
φάν  
ισης  
καρ  
κίνο  
υ  
μασ  
τού  
σε  
σύγ  
κρι  
ση  
με  
το  
εικο  
νικό  
φάρ  
μακ  
ο  
(σχε  
τικό  
ς  
κίνδ  
υνο  
ς  
0,6  
8 ,  
95  
%  
CI  
0,5  
5 ,  
0,8  
3  
 $P=0$   
,00  
01).  
Η  
λετ  
ροζ  
όλη  
επίσ  
ης  
μεί

ωσε  
τον  
παρ  
άγο  
ντα  
κινδ  
ύνο  
υ  
ενό  
ς  
νέο  
υ  
διηθ  
ητικ  
ού  
αντί  
πλε  
υρο  
υ  
καρ  
κίνο  
υ  
κατ  
ά  
41  
%  
σε  
σύγ  
κρι  
ση  
με  
το  
εικο  
νικό  
φάρ  
μακ  
ο  
(od  
ds  
rati  
ο  
0,5  
9 ,  
95  
%  
CI  
0,3  
6 ,  
0,9  
6 ,  
P=0  
,03)  
.

Δεν  
υπή  
ρξε  
στα  
τιστ  
ικά  
σημ  
αντι  
κή  
δια  
φορ  
ά  
στη  
ν  
επιβ  
ίωση  
η  
ελε  
ύθε  
ρης  
νόσ  
ου  
σε  
απο  
μακ  
ρυσ  
μέν  
ες  
περι  
οχέ  
ς ή  
στη  
συν  
ολι  
κή  
επιβ  
ίωση  
η.

Τα  
ανα  
θεω  
ρημ  
ένα  
απο  
τελέ  
σμα  
τα  
(η  
διάμ  
εση  
διάρ  
κεια

παρ  
ακο  
λού  
θησ  
ης  
ήτα  
ν 40  
μήν  
ες)  
της  
υπο  
μελέ  
της  
σχετ  
ικά  
με  
την  
οστι  
κή  
πυκ  
νότη  
τα  
(εισ  
ήχθ  
ησα  
ν  
226  
ασθ  
ενεί  
ς)  
έδει  
ξαν  
ότι  
στα  
2  
χρό  
νια,  
σε  
σύγ  
κρισ  
η με  
τη  
βασι  
κή  
τιμή  
ανα  
φορ  
άς,  
οι  
ασθ  
ενεί  
ς  
που

έλα  
βαν  
λετρ  
οζό  
λη  
σχετ  
ίσθη  
καν  
με  
υψη  
λότε  
ρες  
μει  
ώσε  
ις  
στη  
ν  
οστι  
κή  
πυκ  
νότ  
ητα,  
σε  
όλο  
το  
ισχί  
ο  
(διά  
μεσ  
η  
τιμή  
μεί  
ωση  
ς  
3,8  
%  
στη  
ν  
οστι  
κή  
πυκ  
νότ  
ητα  
του  
ισχί  
ου  
σε  
σύγ  
κρισ  
η με  
τη  
διάμ  
εση

τιμή  
μεί  
ωση  
ς  
0,4  
%  
στη  
ν  
ομά  
δα  
του  
εικο  
νικο  
ύ  
φαρ  
μάκ  
ου  
( $P=$   
0,01  
2),  
ρυθ  
μισμ  
ένο  
για  
χρή  
ση  
με  
διφ  
ωσφ  
ονικ  
ά,  
 $P=0$   
,018  
) . Οι  
ασθ  
ενεί  
ς  
που  
έλα  
βαν  
λετρ  
οζό  
λη  
σχετ  
ίσθη  
καν  
με  
μεγ  
αλύ  
τερη  
μεί  
ωση  
οστι

κής  
πυκ  
νότ  
ητας  
στη  
σπο  
νδυ  
λική  
στή  
λη  
παρ  
όλο  
που  
δεν  
υπή  
ρχε  
στα  
τιστ  
ική  
διαφ  
ορά  
σε  
οποι  
αδή  
ποτε  
χρο  
νική  
στιγ  
μή.  
Η  
συγ  
χορ  
ήγη  
ση  
συμ  
πλη  
ρωμ  
άτω  
ν  
ασβ  
εστί  
ου  
και  
βιτα  
μίνη  
ς D  
ήτα  
ν  
υπο  
χρε  
ωτικ  
ή  
στη

ν  
υπο  
μελέ  
τη  
για  
την  
οστι  
κή  
πυκ  
νότη  
τα.

Τα  
ανθ  
ρωρ  
ημέ  
να  
απο  
τελέ  
σμα  
τα  
(ο  
διά  
μεσ  
ος  
χρό  
νος  
παρ  
ακο  
λού  
θησ  
ης  
ήτα  
ν  
περί  
που  
50  
μήν  
ες)  
από  
τη  
υπο  
μελ  
έτη  
για  
τα  
λιπί  
δια  
(Lip  
id  
sub  
stud  
y)

(εισ  
ήχθ  
ησα  
ν  
347  
ασθ  
ενεί  
ς)  
έδει  
ξαν  
μη  
στα  
τιστ  
ικά  
σημ  
αντι  
κή  
δια  
φορ  
ά  
μετ  
αξύ  
της  
ομά  
δας  
της  
λετ  
ροζ  
όλη  
ς  
και  
της  
ομά  
δας  
των  
εικο  
νικ  
ών  
φαρ  
μάκ  
ων  
στη  
ν  
ολικ  
ή  
χολ  
ηστ  
ερό  
λη  
ή σε  
κάπ  
οιο  
λιπί

διο.

Στη  
ν  
ανα  
θεω  
ρημ  
ένη  
ανά  
λυσ  
η  
της  
κύρι  
ας  
μελ  
έτης  
στο  
11,1  
%  
των  
ασθ  
ενώ  
ν  
στη  
ν  
ομά  
δα  
της  
λετ  
ροζ  
όλη  
ς  
ανα  
φέρ  
θηκ  
αν  
καρ  
διαγ  
γεια  
κές  
ισχ  
αιμι  
κές  
ανε  
πιθύ  
μητ  
ες  
ενέ  
ργει  
ες  
κατ  
ά τη  
διάρ

κεια  
της  
θερ  
απεί  
ας  
σε  
σύγ  
κρι  
ση  
με  
8,6  
%  
στη  
ν  
ομά  
δα  
του  
εικο  
νικο  
ύ  
φαρ  
μάκ  
ου  
μέχ  
ρι  
την  
αλλ  
αγή.

Οι  
ανε  
πιθύ  
μητ  
ες  
αυτ  
ές  
ενέ  
ργει  
ες  
ήτα  
ν  
καρ  
διαγ  
γεια  
κό  
έμφ  
ρακ  
το  
(λετ  
ροζ  
όλη  
1,3  
%,

εικο  
νικό  
φάρ  
μακ  
ο  
0,9  
%),  
στη  
θάγ  
χη  
που  
απα  
ιτήθ  
ηκε  
επε  
μβα  
τική  
χειρ  
ουρ  
γική  
(λετ  
ροζ  
όλη  
1,0  
%),  
εικο  
νικό  
φάρ  
μακ  
ο  
0,8  
%),  
πρω  
τοε  
μφα  
νιζό  
μεν  
η ή  
επιδ  
εινο  
ύμε  
νη  
στη  
θάγ  
χη  
(λετ  
ροζ  
όλη  
1,7  
%),  
εικο  
νικό  
φάρ

μακ  
ο  
1,2  
%),  
θρο  
μβο  
εμβ  
ολικ  
ές  
ανε  
πιθύ  
μητ  
ες  
ενέ  
ργει  
ες  
(λετ  
ροζ  
όλη  
1,0  
%,  
εικο  
νικό  
φάρ  
μακ  
ο  
0,6  
%)  
και  
αγγ  
ειακ  
ά  
εγκ  
εφα  
λικ  
ά  
επει  
σόδ  
ια  
(λετ  
ροζ  
όλη  
1,7  
%,  
εικο  
νικό  
φάρ  
μακ  
ο  
1,3  
%).

M

η  
στ  
ατι  
στι  
κά  
ση  
μα  
ντι  
κές  
δια  
φο  
ρές  
πα  
ρα  
τη  
ρή  
θη  
κα  
ν  
στι  
ς  
σφ  
αιρ  
ικέ  
ς  
βα  
θμ  
ολ  
ογί  
ες  
σχ  
ετι  
κά  
με  
το  
άθ  
ροι  
σμ  
α  
φυ  
σικ  
ής  
και  
νο  
ητι  
κή  
ς  
κα  
τά  
στ  
ασ  
η,  
υπ

οδ  
ηλ  
ών  
ον  
τας  
ότι  
συ  
νο  
λικ  
ά η  
λετ  
ρο  
ζό  
λη  
δε  
ν  
χει  
ρο  
τέρ  
εψ  
ε  
τη  
ποι  
ότ  
ητ  
α  
ζω  
ής  
σε  
σύ  
γκ  
ρισ  
η  
με  
το  
εικ  
ονι  
κό  
φά  
ρμ  
ακ  
ο.  
Δι  
αφ  
ορ  
ές  
στ  
ην  
θε  
ρα  
πεί  
α  
υπ

έρ  
το  
υ  
εικ  
ονι  
κο  
ύ  
φα  
ρμ  
άκ  
ου  
πα  
ρα  
τη  
ρή  
θη  
κα  
ν  
στι  
ς  
αξι  
ολ  
ογ  
ήσ  
εις  
πο  
υ  
έγι  
να  
ν  
απ  
ό  
τις  
ασ  
θε  
νεί  
ς,  
ειδ  
ικά  
στι  
ς  
με  
τρ  
ήσ  
εις  
της  
φυ  
σικ  
ής  
λει  
το  
υρ  
γικ

ότ  
ητ  
ας,  
το  
υ  
σω  
μα  
τικ  
ού  
πό  
νο  
υ,  
της  
ζω  
τικ  
ότ  
ητ  
ας,  
τω  
ν  
σε  
ξο  
υα  
λικ  
ών  
και  
τω  
ν  
κιν  
ητι  
κώ  
ν  
στ  
οιχ  
εί  
ων  
. Αν  
και  
οι  
δια  
φο  
ρές  
αυ  
τές  
είν  
αι  
στ  
ατι  
στι  
κά  
ση  
μα

ντι  
κές  
δε  
ν  
θε  
ωρ  
ήθ  
ηκ  
αν  
κλι  
νικ  
ά  
ση  
μα  
ντι  
κές  
.

**Θερ  
απεί  
α  
πρώ  
της  
γρα  
μμή  
ς:**  
Διεξ  
ήχθ  
η  
μια  
διπλ  
ή-  
τυφ  
λή  
ελεγ  
χόμε  
νη  
μελέ  
τη  
στη  
ν  
οποί  
α  
συγ  
κρίθ  
ηκε  
η  
λετρ  
οζόλ  
η  
2,5  
mg  
με

ταμ  
οξιφ  
αίνη  
20  
mg  
σαν  
θερ  
απεί  
α  
πρώ  
της  
γρα  
μμή  
ς σε  
μετε  
μμη  
νοπ  
αυσι  
ακές  
γυνα  
ίκες  
με  
προ  
χωρ  
ημέν  
ου  
σταδ  
ίου  
καρ  
κίνο  
μασ  
τού.  
Σε  
907  
γυνα  
ίκες  
η  
λετρ  
οζόλ  
η  
ήταν  
ανώ  
τερη  
της  
ταμ  
οξιφ  
αίνη  
ς  
στο  
χρόν  
ο  
έως  
την

εξέλ  
ιξη  
(πρ  
ωτα  
ρχικ  
ό  
κατ  
αλη  
κτικ  
ό  
σημ  
είο)  
και  
στη  
συν  
ολικ  
ή  
αντι  
κειμ  
ενικ  
ή  
αντα  
πόκ  
ριση  
,  
στο  
χρόν  
ο  
απο  
τυχί  
ας  
στη  
θερ  
απεί  
α  
και  
στο  
κλιν  
ικό  
όφε  
λος.  
Τα  
απο  
τελέ  
σμα  
τα  
παρ  
ουσι  
άζον  
ται  
στον  
πίνα  
κα

**Αποτ  
ελέσ  
ματα  
για  
χροني  
κό  
διάστ  
ημα  
παρα  
κολο  
ύθησ  
ης 32  
μηνώ  
ν  
(διάμ  
εση  
τιμή)**

Μετ  
αβλ  
ητή  
Στατ  
ιστι  
κή  
Λετ  
ροζ  
όλη  
n=4  
53  
Ταμ  
οξιφ  
αίνη  
n=4  
54

Χρό  
νος  
μέχρ

ι την  
εξέλ  
ιξη  
Διά  
μεσ  
η  
τιμή  
9,4  
μήν  
εσ  
6,0  
μήν  
εσ

(95  
%  
CI  
για  
διάμ  
εση  
τιμή  
)  
(8,9

,  
11,6  
μήν  
εσ)  
(5,4  
, 6,3  
μήν  
εσ)

Σχετ  
ικός  
κίνδ  
υνος  
(HR  
)  
0,78

(95  
%  
CI)  
(0,6  
2,  
0,83  
)

*P*  
<0,0  
001

Ποσ  
οστ  
ό  
αντι  
κειμ  
ενικ  
ής  
αντα  
πόκ  
ριση  
ς  
(OR  
R)  
CR+  
PR  
145  
(32  
%)  
95  
(21  
%)

(95  
%  
CI  
για  
τον  
ρυθ  
μό)  
(28,  
36%  
)  
(17,  
25%  
)

Λόγ  
ος  
πιθα  
νοτή  
των  
(OR  
)  
1,78

(95  
%  
CI  
για  
λόγ  
ο  
πιθα  
νοτή  
των)  
(1,3  
2,  
2,40  
)

*P*  
0,00  
02

Ποσ  
οστ  
ό  
συν  
ολικ  
ού  
κλιν  
ικού  
οφέ  
λους  
CR+  
PR+  
NC  
≥24  
εβδο  
μάδ  
ες  
226  
(50  
%)  
173  
(38  
%)

Λόγ  
ος  
πιθα  
νοτή  
των

(OR  
)  
1,62

(95  
%  
CI  
για  
λόγ  
ο  
πιθα  
νοτή  
των)  
(1,2  
4,  
2,11  
)

*P*  
0,00  
04

Χρό  
νος  
μέχρ  
ι την  
απο  
τυχί  
α  
της  
θερ  
απεί  
ας  
Διά  
μεσ  
η  
τιμή  
9,1  
μήν  
ες  
5,7  
μήν  
ες

(95  
%  
CI

για  
διάμ  
εση  
τιμή  
)  
(8,6  
, 9,7  
μήν  
ες)  
(3,7  
, 6,1  
μήν  
ες)

Σχετ  
ικός  
κίνδ  
υνος  
(HR  
)  
0,73

(95  
%  
CI  
για  
HR)  
(0,6  
4,  
0,84  
)

*P*  
<0,0  
001

Ο  
χρό  
νος  
μέχ  
ρι  
την  
εξέ  
λιξ  
η  
ήτα

ν  
σημ  
αντ  
ικά  
μεγ  
αλύ  
τερ  
ος  
και  
ο  
ρυθ  
μός  
αντ  
από  
κρι  
σης  
ήτα  
ν  
ση  
μαν  
τικ  
ά  
υψ  
ηλό  
τερ  
ος  
για  
τη  
λετ  
ροζ  
όλη  
απ'  
ότι  
για  
τη  
ταμ  
οξι  
φαί  
νη  
σε  
ασθ  
ενεί  
ς  
με  
όγκ  
ους  
με  
άγν  
ωσ  
τη  
κατ  
άστ  
αση

υπο  
δοχ  
έων  
όπ  
ως  
επί  
σης  
και  
με  
θετι  
κή  
κατ  
άστ  
αση  
υπο  
δοχ  
έων

.  
Ομ  
οίω  
ς ο  
χρό  
νος  
μέχ  
ρι  
την  
εξέ  
λιξ  
η  
ήτα  
ν  
ση  
μαν  
τικ  
ά  
μεγ  
αλύ  
τερ  
ος  
και  
ο  
ρυθ  
μός  
αντ  
από  
κρι  
σης  
ση  
μαν  
τικ  
ά  
υψ  
ηλό

τερ  
ος  
για  
τη  
λετ  
ροζ  
όλη  
ανε  
ξάρ  
τητ  
α  
από  
το  
εάν  
είχε  
δοθ  
εί ή  
όχι  
συμ  
πλη  
ρω  
ματ  
ική  
θερ  
απε  
ία  
με  
αντ  
ιοισ  
τρο  
γόν  
α.  
Ο  
διά  
μεσ  
ος  
χρό  
νος  
μέχ  
ρι  
την  
εξέ  
λιξ  
η  
ήτα  
ν  
σχε  
δόν  
δύο  
φορ  
ές  
μεγ  
αλύ

τερ  
ος  
για  
τη  
λετ  
ροζ  
όλη  
ανε  
ξάρ  
τητ  
α  
της  
επι  
κρα  
τού  
σης  
εντ  
όπι  
σης  
του  
όγκ  
ου.  
Ο  
διά  
μεσ  
ος  
χρό  
νος  
μέχ  
ρι  
την  
εξέ  
λιξ  
η  
ήτα  
ν  
σχε  
δόν  
δύο  
φορ  
ές  
μεγ  
αλύ  
τερ  
ος  
για  
τη  
λετ  
ροζ  
όλη  
σε  
ασθ  
ενεί

ς  
με  
νόσ  
ο  
μαλ  
ακ  
ών  
ιστ  
ών  
μόν  
ον  
(δι  
άμε  
ση  
τιμ  
ή  
12,  
1  
μήν  
εσ  
για  
τη  
λετ  
ροζ  
όλη  
,  
6,4  
μήν  
εσ  
για  
τη  
ταμ  
οξι  
φαί  
νη)  
και  
σε  
ασθ  
ενεί  
ς  
με  
σπλ  
αγχ  
νικ  
ές  
μετ  
αστ  
άσε  
ις  
(μέ  
ση  
τιμ  
ή

8,3  
μήν  
εσ  
για  
τη  
λετ  
ροζ  
όλη

,  
4,6  
μήν  
εσ  
για  
τη  
ταμ  
οξι  
φαί  
νη).  
Το  
ποσ  
οστ  
ό  
αντ  
από  
κρι  
σης  
ήτα  
ν  
σημ  
αντ  
ικά  
υψ  
ηλό  
τερ  
ο  
για  
τη  
λετ  
ροζ  
όλη  
σε  
ασθ  
ενεί  
ς  
με  
νόσ  
ο  
μαλ  
ακ  
ών  
ιστ  
ών  
μόν

ον  
(50  
%  
ένα  
ντι  
34  
%  
για  
τη  
λετ  
ροζ  
όλη  
και  
τη  
ταμ  
οξι  
φαί  
νη  
αντ  
ίστ  
οιχ  
α),  
και  
για  
ασθ  
ενεί  
ς  
με  
σπλ  
αγγ  
νικ  
ές  
μετ  
αστ  
άσε  
ις  
(28  
%  
λετ  
ροζ  
όλη  
ένα  
ντι  
17  
%  
ταμ  
οξι  
φαί  
νη).  
  
Ο  
σχε  
δια

σμό  
ς  
της  
μελ  
έτη  
ς  
επέ  
τρε  
ψε  
στο  
υς  
ασθ  
ενεί  
ς  
**να**  
**αλλ**  
**άξο**  
**υν**  
**σκέ**  
**λος**  
**θερ**  
**απε**  
**ίας**  
επί  
εξε  
λίξ  
εως  
της  
νόσ  
ου  
ή  
να  
δια  
κό  
ψο  
υν  
τη  
μελ  
έτη  
.  
Πε  
ρίπ  
ου  
το  
50  
%  
των  
ασθ  
ενώ  
ν  
**άλλ**  
**αξα**  
ν

σκέ  
λος  
θερ  
απε  
ίας  
και  
η  
δια  
στα  
ύρ  
ωσ  
η  
ολο  
κλη  
ρώ  
θηκ  
ε  
ουσ  
ιασ  
τικ  
ά  
στο  
υς  
36  
μήν  
ες.  
Η  
διά  
μεσ  
η  
τιμ  
ή  
του  
χρό  
νου  
μέχ  
ρι  
την  
δια  
στα  
ύρ  
ωσ  
η  
ήτα  
ν  
17  
μήν  
ες  
(λε  
τρο  
ζόλ  
η  
σε

ταμ  
οξι  
φαί  
νη)  
και  
13  
μήν  
ες  
(τα  
μοξ  
ιφα  
ίνη  
σε  
λετ  
ροζ  
όλη  
).

Η  
αγω  
γή  
με  
λετ  
ροζ  
όλη  
ως  
θερ  
απεί  
α  
πρώ  
της  
γρα  
μμή  
ς σε  
μετ  
αστ  
ατικ  
ό  
καρ  
κίνο  
μασ  
τού  
είχε  
ως  
απο  
τέλε  
σμα  
μια  
διά  
μεσ  
η  
συν  
ολικ

ή  
επιβ  
ίωσ  
η 34  
μην  
ών  
σε  
σύγ  
κρι  
ση  
με  
του  
ς 30  
μήν  
ες  
για  
ταμ  
οξι  
φαί  
νη  
(log  
ran  
k  
test  
 $P=0$   
,53 ,  
μη  
σημ  
αντι  
κό).  
Καλ  
ύτε  
ρη  
επιβ  
ίωσ  
η  
σχε  
τίσθ  
ηκε  
με  
τη  
λετ  
ροζ  
όλη  
μέχ  
ρι  
του  
λάχι  
στο  
v  
του  
ς 24  
μήν

ες.  
Το  
ποσ  
οστ  
ό  
επιβ  
ίωσ  
ης  
στο  
υς  
24  
μήν  
ες  
ήτα  
ν  
64  
%  
για  
τη  
θερ  
απε  
υτικ  
ή  
ομά  
δα  
της  
λετ  
ροζ  
όλη  
ς  
ένα  
ντι  
58  
%  
για  
τη  
θερ  
απε  
υτικ  
ή  
ομά  
δα  
της  
ταμ  
οξιφ  
αίνη  
ς. Η  
απο  
υσί  
α  
πλε  
ονε  
κτική

ματ  
ος  
για  
τη  
λετ  
ροζ  
όλη  
στη  
συν  
ολικ  
ή  
επιβ  
ίωσ  
η  
θα  
μπο  
ρού  
σε  
να  
εξη  
γηθ  
εί  
από  
το  
σχε  
δια  
σμό  
της  
μελ  
έτης  
(δια  
στα  
υρο  
ύμε  
νος  
τύπ  
ος).

Η  
συν  
ολικ  
ή  
διάρ  
κεια  
της  
ενδ  
οκρ  
ινικ  
ής  
θερ  
απεί  
ας  
("χρ

όνο  
ς  
μέχ  
ρι  
τη  
χημ  
ειοθ  
ερα  
πεία  
")  
ήτα  
ν  
σημ  
αντι  
κά  
μεγ  
αλύ  
τερ  
η  
για  
τη  
λετ  
ροζ  
όλη  
(διά  
μεσ  
η  
τιμή  
16,3  
μήν  
ες,  
95  
%  
CI  
15  
έως  
18  
μήν  
ες)  
απ'  
ότι  
με  
τη  
ταμ  
οξι  
φαί  
νη  
(διά  
μεσ  
η  
τιμή  
9,3  
μήν

ες,  
95  
%  
CI 8  
έως  
12  
μην  
ες)  
(log  
ran  
k  
 $P=0$   
.004  
7).

**Θερ  
απει  
α  
δεύ  
τερ  
ης  
γρα  
μμή  
ς  
Διε  
ξήχ  
θη  
σα  
ν  
δύ  
ο  
κα  
λά  
ελε  
γχό  
μεν  
ες  
κλι  
νικ  
ές  
μελ  
έτε  
ς  
όπ  
ου  
έγι  
νε  
σύ  
γκρ  
ιση  
2  
δό  
σε**

ων  
λετ  
ροζ  
όλ  
ης  
(0,  
5m  
g  
και  
2,5  
mg  
)  
με  
την  
οξι  
κή  
μεγ  
εστ  
ρό  
λη  
και  
με  
την  
αμι  
νογ  
λο  
υτε  
θιμ  
ίδη  
αντ  
ίστ  
οιχ  
α,  
σε  
γυν  
αίκ  
ες  
με  
κα  
ρκί  
νο  
μα  
στο  
ύ  
πρ  
οχ  
ωρ  
ημ  
ένο  
υ  
στ  
αδί  
ου

πο  
υ  
είχ  
αν  
υπ  
οβ  
λη  
θεί  
πρ  
ογε  
νέσ  
τερ  
α  
σε  
θερ  
απε  
ία  
με  
αντ  
ι-  
οισ  
τρο  
γόν  
α.  
Ο  
χρό  
νος  
βελ  
τίω  
σης  
δεν  
ήτα  
ν  
ση  
μα  
ντι  
κά  
δια  
φο  
ρετ  
ικό  
ς  
μετ  
αξύ  
της  
λετ  
ροζ  
όλ  
ης  
2,5  
mg  
και  
οξι

κής  
μεγ  
εστ  
ρό  
λης  
( $P$   
=0,  
07)

.  
Στ  
ατι  
στι  
κά  
ση  
μα  
ντι  
κές  
δια  
φο  
ρές  
πα  
ρατ  
ηρ  
ήθ  
ηκ  
αν  
σε  
όφ  
ελο  
ς  
της  
λετ  
ροζ  
όλ  
ης  
2,5  
mg

,  
συ  
γκρ  
ινό  
μεν  
ες  
με  
την  
οξι  
κή  
μεγ  
εστ  
ρό  
λη,  
στη  
ν

γεν  
ική  
αντ  
ικει  
μεν  
ική  
αντ  
απ  
όκ  
ρισ  
η  
του  
όγκ  
ου  
(24  
%  
ένα  
ντι  
16  
%,  
 $P=$   
0,0  
4)  
και  
στο  
χρό  
νο  
απ  
οτυ  
χία  
ς  
στη  
θερ  
απε  
ία  
( $P$   
 $=0,$   
04)  
. Η  
συ  
νολ  
ική  
επι  
βίω  
ση  
δεν  
ήτα  
ν  
ση  
μα  
ντι  
κά  
δια

φο  
ρετ  
ική  
μετ  
αξύ  
τω  
ν 2  
ομ  
άδ  
ων  
( $P$   
=0,  
2).  
Σε  
μια  
δεύτ  
ερη  
μελέ  
τη ο  
ρυθ  
μός  
αντα  
πόκ  
ριση  
ς  
δεν  
ήταν  
σημ  
αντι  
κά  
διαφ  
ορετ  
ικός  
μετα  
ξύ  
της  
λετρ  
οζόλ  
ης  
2,5  
mg  
και  
της  
αμιν  
ογλ  
ουτε  
θιμί  
δης  
( $P$ =  
0,06  
). Η  
λετρ  
οζόλ

η  
των  
2,5  
mg  
ήταν  
στατ  
ιστι  
κά  
ανώ  
τερη  
έναν  
τι  
της  
αμιν  
ογλ  
ουτε  
θιμί  
δης  
για  
τον  
χρόν  
ο  
βελτ  
ίωσ  
ης  
( $P=$   
0,00  
8),  
χρόν  
ο  
αποτ  
υχία  
ς  
στη  
θερα  
πεία  
( $P=$   
0,00  
3)  
και  
για  
την  
συν  
ολικ  
ή  
επιβ  
ίωσ  
η  
( $P=$   
0,00  
2).

## 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/l χωρίς τροφή έναντι  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l με τροφή), αλλά το μέγεθος της απορρόφησης (AUC) δε μεταβάλλεται. Η μικρή επίδραση στο ρυθμό της απορρόφησης δε 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.

### **Μεταβολισμός και αποβολή**

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 μεταβολίτου της καρβινόλης, περίπου 9% σε δύο μη καθορισμένους μεταβολίτες και 6% στην αναλλοίωτη λετροζόλη.

Η εμφανής τελική ημιπερίοδος αποβολής στο πλάσμα είναι περίπου 2 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.

Η ηλικία δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της λετροζόλης.

### **Ειδικοί πληθυσμοί**

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. Σε μία παρόμοια μελέτη, που περιλάμβανε άτομα ποικίλου βαθμού ηπατικής λειτουργίας, οι μέσες τιμές AUC των εθελοντριών με μέτρια ηπατική έκπτωση ήταν (βαθμολογία C κατά Child-Pugh) 37% υψηλότερες απ' ό,τι 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 εφ' άπαξ από του στόματος δόση, σε οκτώ άρρνες με κίρρωση του ήπατος και σοβαρή ηπατική βλάβη (βαθμολογία C κατά Child-Pugh) με αυτή υγιών εθελοντών (N=8), η AUC και ο  $t_{1/2}$  αυξήθηκαν κατά 95 και 187% αντίστοιχα. Γι' αυτόν τον λόγο η λετροζόλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή και μετά από προσεκτική μελέτη της σχέσης κίνδυνος/όφελος σε αυτές τις ασθενείς.

### 5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας (τοξικολογικές ιδιότητες)

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 τροφικά, που εκτέθηκαν σε 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.

*In vitro* όσο και *in vivo* έρευνες της μεταλλαξιογόνου δυνατότητας της λετροζόλης δεν αποκάλυψαν ενδείξεις οποιασδήποτε γονοτοξικότητας.

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

Η από το στόμα χορήγηση της λετροζόλης σε εγκύους θηλυκούς αρουραίους είχε σαν αποτέλεσμα μία ελαφρά αύξηση στην εμφάνιση εμβρυϊκών δυσμορφιών στα υπό θεραπεία πειραματόζωα. Όμως δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί εάν αυτό ήταν μία έμμεση συνέπεια των φαρμακολογικών ιδιοτήτων (αναστολή της βιοσύνθεσης των οιστρογόνων) ή μία άμεση επίδραση της ίδιας της λετροζόλης (βλ συστάσεις στην παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις και 4.6 Κύηση και γαλουχία).

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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 6.1. Κατάλογος Εκδόχων:

Lactose monohydrate, maize starch, microcrystalline cellulose, sodium starch glycollate, talc, magnesium stearate.

**Επικάλυψη:** Hypromellose, Hyprolose, talc, cotton seed oil, iron oxide yellow, iron oxide red, titan dioxide.

### 6.2. Ασυμβατότητες:

Δεν εφαρμόζεται

### 6.3. Διάρκεια ζωής:

3 χρόνια

### 6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:

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

### 6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί των 30 δισκίων (BT 3x10) συσκευασμένα σε blister PVC/αλουμινίου

- 6.6. *Οδηγίες χρήσης/χειρισμού*  
Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες χρήσης/χειρισμού
7. **Υπεύθυνος άδειας κυκλοφορίας :**  
**ΦΑΡΜΑΝΕΛ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.**  
Λ.Μαραθώνος 106, 153 44 Γέρακας Αττικής  
τηλ.: 210.60 48 560 fax: 210.6613 013
8. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:**  
**18710/06-07-2009**
9. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ Ή ΤΗΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΣΤΗΝ**  
**ΕΛΛΑΔΑ:**  
**26-05-2009**
10. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**  
**15-12-2009**