

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Religan, 2,5 mg /tab, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστική ουσία: λετροζόλη

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

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Επικουρική θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικό για ορμονοϋποδοχείς πρώιμο καρκίνο του 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 του 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 αντιοιστρογόνα.

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Ενήλικες και ηλικιωμένοι ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση του Religan είναι 2,5 mg μία φορά την ημέρα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους 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 3 ετών (διάμεση διάρκεια θεραπευτικής αγωγής).

Σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού προχωρημένου σταδίου ή με μεταστατική νόσο, η θεραπεία με Religan 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 30mL/min.

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30mL/min ή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. (βλ. λήμμα 4.4 «*Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση*» & 5.2 «*Φαρμακοκινητικές ιδιότητες*»).

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιαδήποτε από τα έκδοχα.

Προεμμηνοπαυσιακή λειτουργικότητα των ενδοκρινών αδένων, κύηση, γαλουχία (βλ. λήμμα 5.3 «*Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια*»).

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

Η λετροζόλη δεν έχει ερευνηθεί σε επαρκή αριθμό ασθενών με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 mL/min.

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 βαθμός C κατά Child-Plough) η συστηματική έκθεση και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αυξήθηκαν 2-3 φορές σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Έτσι το Religan πρέπει να χορηγείται με προσοχή και μετά από προσεκτική μελέτη της σχέσης κίνδυνος/όφελος σε αυτές τις ασθενείς (βλ. λήμμα 5.2 «*Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες*»).

Το Religan είναι ένας ισχυρός παράγοντας μείωσης των οιστρογόνων. Στην περίπτωση της επικουρικής και της παρατεταμένης επικουρικής θεραπείας η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των 30 και των 39 μηνών αντίστοιχα αποτελεί ανεπαρκές χρονικό διάστημα για να αξιολογηθεί πλήρως ο κίνδυνος των καταγμάτων που σχετίζονται με τη μακροχρόνια χρήση του Religan. 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 παρατεταμένης επικουρικής αγωγής με λετροζόλη και θα πρέπει να παρακολουθούνται για την 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.

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

Μελέτες κλινικών αλληλεπιδράσεων με σιμετιδίνη και βαρφαρίνη έδειξαν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση του Religan 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 του Religan σε συνδυασμό με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες.

*In vitro* η λετροζόλη αναστέλλει τα ισοένζυμα 2A6 και ήπια το 2C19 του κυτοχρώματος P450. Το CYP2A6 και το CYP2A4 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 Κύηση και γαλουχία**

Η λετροζόλη αντενδείκνυται σε γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση, στην κύηση και κατά την διάρκεια της γαλουχίας (βλ. λήμμα 5.3 «*Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια*»).

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

Επειδή με τη χρήση του Religan έχει αναφερθεί κόπωση και ζάλη και όχι πολύ συχνά υπνηλία, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση και τον 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 στην 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).

Σε κλινικές μελέτες που αφορούσαν μεταστατική νόσο, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν εξάψεις (10,8%), ναυτία (6,9%) και κόπωση (5,0%). Πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αποδοθούν στις φυσιολογικές φαρμακολογικές συνέπειες της καταστολής των οιστρογόνων (π.χ. εξάψεις, αλωπεκία και κολπική αιμορραγία).

Στην περίπτωση της παρατεταμένης επικουρικής θεραπείας αναφέρθηκαν, οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ανεξαρτήτου αιτίας, στατιστικά συχνότερα στην ομάδα της λετροζόλης σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου: 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 αγωγής. Υπήρξε, όχι στατιστικά σημαντική, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης οστεοπόρωσης και οστικών καταγμάτων σε ασθενείς που έλαβαν λετροζόλη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (7,5% έναντι 6,3% και 6,7% έναντι 5,9% αντίστοιχα).

Στην επικουρική θεραπεία, ανεξαρτήτου αιτιότητας, οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά τη τυχαιοποίηση στις ομάδες της λετροζόλης και της ταμοξιφαίνης, αντίστοιχα: θρομβοεμβολικά συμβλήματα (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, αναφέρθηκαν από κλινικές μελέτες με αγωγή με λετροζόλη και από την 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

#### **Καλοήγη και κακοήγη νεοπλασμάτα καθώς και μη προσδιοριζόμενα (συμπεριλαμβανομένων κύστεων και πολυπόδων)**

Ασυνήθεις: Πόνος από τον όγκο (δεν εφαρμόζεται στην 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**

Συνήθειες: Κατάθλιψη

Ασυνήθειες: Άγχος συμπεριλαμβανομένων νευρικότητας ευερεθιστικότητας

### **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**

Συνήθειες: Κεφαλαλγία, ζάλη

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

### **Διαταραχές των οφθαλμών**

Ασυνήθειες: Καταρράκτης, ερεθισμός οφθαλμών, θάμβος οράσεως

### **Καρδιακές Διαταραχές**

Ασυνήθειες: Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία

### **Αγγειακές Διαταραχές**

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

Σπάνιες: Πνευμονική εμβολή, αρτηριακή θρόμβωση, αγγειοεγκεφαλικό έμφρακτο

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

Ασυνήθειες: Δύσπνοια

### **Γαστρεντερικές Διαταραχές**

Συνήθειες: Ναυτία, έμετος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, διάρροια

Ασυνήθειες: Κοιλιακό άλγος, στοματίτιδα, ξηροστομία

### **Διαταραχές ηπατοχοληφόρων**

Ασυνήθειες: Αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων

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

Πολύ συχνές: Αυξημένη εφίδρωση

Συχνές : Αλωπεκία, εξάνθημα συμπεριλαμβανομένου του ερυθματώδους, κηλιδοβλατιδώδους, ψωριασικού και φυσαλλιδώδους εξανθήματος

Ασυνήθειες: Κνησμός, ξηροδερμία, κνίδωση

### **Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδεστικού ιστού**

Πολύ συχνές: Αθραλγία

Συνήθειες: Μυαλγία, οστικό άλγος, οστεοπόρωση, οστικά κατάγματα

Ασυνήθειες: Αρθρίτις

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

Ασυνήθειες: Συχνουρία

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

Ασυνήθειες: Κολπική αιμορραγία, κολπόρροια, ξηρότητα του κόλπου, μαστοδυνία

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

Πολύ συχνές: Εξάνξεις, 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.

Σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, εφάπαξ δόσεις των 0,1, 0,5 και 2,5mg 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, ημερήσιες δόσεις 0,1 έως 5mg καταστέλλουν τις συγκεντρώσεις οιστραδιόλης, οιστρόνης και θειϊκής 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 θειϊκής 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**

Μια 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

Γ. ταμοξιφαίνη για 2 έτη και στη συνέχεια λετροζόλη για 3 έτη  
Δ. λετροζόλη για 2 έτη και στη συνέχεια ταμοξιφαίνη για 3 έτη

## Επιλογή 2

A. ταμοξιφαίνη για 5 έτη  
B. λετροζόλη για 5 έτη

Τα δεδομένα στον Πίνακα 2 αντανακλούν τα αποτελέσματα από τις υποομάδες μονοθεραπείας σε κάθε επιλογή τυχαιοποίησης και δεδομένα από τις 2 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.

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.

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. 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 εάν δόθηκε προηγούμενα επικουρική χημειοθεραπεία (σχετικός κίνδυνος 0,72,  $P=0,018$ ) ή όχι (σχετικός κίνδυνος 0,84,  $P=0,044$ ).

Για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο της συνολικής επιβίωσης αναφέρθηκε ένας αριθμός 358 θανάτων συνολικά (166 στη λετροζόλη και 192 στην ταμοξιφαίνη). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των αγωγών στη συνολική επιβίωση (σχετικός κίνδυνος 0,86,  $P=0,15$ ). Η ελεύθερη απομακρυσμένης νόσου επιβίωση (απομακρυσμένες μεταστάσεις), ένας έμμεσος 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 της συστηματικής έκπτωσης κατά 17% σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη (σχετικός κίνδυνος 0,83,  $P=0,02$ ).

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 την 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,  $P=0,0002$ ) ενώ ήταν φανερή μια στατιστικά μη 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 ενδομήτριου ήταν χαμηλότερη με τη λετροζόλη σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη (0,2% έναντι 0,4%).

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 υπ' όψιν μόνο οι ομάδες μονοθεραπείας.

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

	Λετροζόλη N=4003	Ταμοξιφαίνη N=4007	Hazard Ratio (95% CI)	P-Value <sup>1</sup>
<b>Επιβίωση ελεύθερη νόσου</b> (πρωτεύουσα) -συμβάμματα (ορισμός πρωτοκόλλου, συνολικά)	351	428	0,81 (0,70, 0,93)	0,0030
<b>Επιβίωση ελεύθερη απομακρυσμένης νόσου</b> <b>(μεταστάσεις)</b> (δευτερεύουσα)	184	249	0,73 (0,60, 0,88)	0,0012
<b>Συνολική επιβίωση</b> (δευτερεύουσα) -αριθμός θανάτων (συνολικά)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	0,1546
<b>Συστηματική επιβίωση ελεύθερη νόσου</b> (δευτερεύουσα)	323	383	0,83 (0,72, 0,97)	0,0172
<b>Καρκίνος στον άλλο μαστό</b> <b>(διηθητικός)</b> (δευτερογενώς)	19	31	0,61 (0,35, 1,08)	0,0910

CI=confidence interval

<sup>1</sup> Logrank test στρωτοποιημένο κατά την επιλογή τυχαιοποίησης και τη χρήση προηγούμενης επικουρικής χημειοθεραπείας

**Πίνακας 3** **Επιβίωση ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση ανάλογα με την κατάσταση των λεμφαδένων και προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία (ITT πληθυσμός)**

	Hazard Ratio, 95% CI for hazard ratio	P-Value <sup>1</sup>
<b>Επιβίωση ελεύθερη νόσου</b>		
<b>Κατάσταση λεμφαδένων</b> -Θετική -Αρνητική	0,71 (0,59, 0,85) 0,98 (0,77, 1,25)	0,0002 0,8875
<b>Προηγούμενη επικουρική θεραπεία</b> -Ναι -Όχι	0,72 (0,55, 0,95) 0,84 (0,71, 1,00)	0,0178 0,0435
<b>Συνολική επιβίωση</b>		
<b>Κατάσταση λεμφαδένων</b> -Θετική -Αρνητική	0,81 (0,63, 1,05) 0,88 (0,59, 1,30)	0,1127 0,5070
<b>Προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία</b> -Ναι -Όχι	0,76 (0,51, 1,14) 0,90 (0,71, 1,15)	0,1848 0,3951
<b>Επιβίωση ελεύθερη απομακρυσμένης νόσου</b>		
<b>Κατάσταση λεμφαδένων</b> -Θετική -Αρνητική	0,67 (0,54, 0,84) 0,90 (0,60, 1,34)	0,0005 0,5973
<b>Προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία</b> -Ναι -Όχι	0,69 (0,50, 0,95) 0,75 (0,60, 0,95)	0,0242 0,0184

CI=confidence interval



<sup>1</sup> Cox model significance level

**Πίνακας 4** Πρωτογενής κύρια ανάλυση: Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας σύμφωνα με τις ομάδες μονοθεραπείας κατά την επιλογή τυχαιοποίησης (ITT πληθυσμός)

Καταληκτικό σημείο	Επιλογή	Στατιστική	Λετροζόλη	Ταμοξιφαίνη
DFS (πρωταρχικό, ορισμός κατά πρωτόκολλο)	1	Συμβάματα / n HR (95% CI), <i>P</i>	100 / 1546 0,73 (0,56, 0,94),	137 / 1548 0,0159
	2	Συμβάματα / n HR (95% CI), <i>P</i>	177 / 917 0,85 (0,69, 1,04),	202 / 911 0,1128
	Συνολικά	Συμβάματα / n HR (95% CI), <i>P</i>	277 / 2463 0,80 (0,68, 0,94)	339 / 2459 0,0061
DFS (εξαιρούνται οι δευτερογενείς κακοήθειες)	1	Συμβάματα / n HR (95% CI), <i>P</i>	80 / 1546 0,73 (0,54, 0,97),	110 / 1548 0,0285
	2	Συμβάματα / n HR (95% CI), <i>P</i>	159 / 917 0,82 (0,67, 1,02),	187 / 911 0,0753
	Συνολικά	Συμβάματα / n HR (95% CI), <i>P</i>	239 / 2463 0,79 (0,66, 0,93),	297 / 2459 0,0063
Distant DFS (δευτερεύουσα)	1	Συμβάματα / n HR (95% CI), <i>P</i>	57 / 1546 0,79 (0,56, 1,12),	72 / 1548 0,1913
	2	Συμβάματα / n HR (95% CI), <i>P</i>	98 / 917 0,77 (0,59, 1,00),	124 / 911 0,0532
	Συνολικά	Συμβάματα / n HR (95% CI), <i>P</i>	155 / 2463 0,78 (0,63, 0,96),	196 / 2459 0,0195
Συνολική επιβίωση (δευτερεύουσα)	1	Συμβάματα / n HR (95% CI), <i>P</i>	41 / 1546 0,86 (0,56, 1,30),	48 / 1548 0,4617
	2	Συμβάματα / n HR (95% CI), <i>P</i>	98 / 917 0,84 (0,64, 1,10),	116 / 911 0,1907
	Συνολικά	Συμβάματα / n HR (95% CI), <i>P</i>	139 / 2463 0,84 (0,67, 1,06),	164 / 2459 0,1340

Η τιμή *P* βασίζεται στη δοκιμασία Logrank, στρωματοποιημένο από τη χημειοθεραπεία στην επικουρική θεραπεία για κάθε δυνατότητα τυχαιοποίησης και δυνατότητα τυχαιοποίησης και για τη επικουρική θεραπεία για όλες τις αναλύσεις.

Η διάμεση διάρκεια θεραπείας (πληθυσμός ασφαλείας) ήταν 25 μήνες, το 73% των ασθενών έλαβαν αγωγή για χρονικό διάστημα άνω των 2 ετών, το 22% των ασθενών για διάστημα άνω των 4 ετών. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 30 μήνες και για τις δύο ομάδες λετροζόλης και ταμοξιφαίνης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανόν σχετίζονται με το φάρμακο της μελέτης αναφέρθηκαν στο 78% των ασθενών που έλαβαν λετροζόλη σε σύγκριση με το 73% αυτών που έλαβαν ταμοξιφαίνη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν με τη λετροζόλη ήταν εξάψεις, νυχτερινές επιδρώσεις, αρθραλγία, αύξηση βάρους και ναυτία. Από αυτές μόνο η αρθραλγία παρουσιάστηκε σημαντικά πιο συχνά με τη λετροζόλη απ' ό,τι με την ταμοξιφαίνη (20% έναντι 13% για την ταμοξιφαίνη). Η θεραπεία με τη λετροζόλη σχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο οστεοπόρωσης (2,2%

έναντι 1,2% με ταμοξιφαίνη). Συνολικά, ανεξαρτήτου αιτιότητας, οι καρδιαγγειακές / αγγειακά εγκεφαλικά ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν οποιαδήποτε στιγμή μετά την τυχαιοποίηση για παρόμοια ποσοστά ασθενών και στις δύο θεραπευτικές ομάδες (10,8% για τη λετροζόλη, 12,2% για την ταμοξιφαίνη). Μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών, τα θρομβοεμβολικά συμβάματα αναφέρθηκαν στατιστικά λιγότερο συχνά με τη λετροζόλη (1,5% ) απ'ότι με την ταμοξιφαίνη (3,2%) ( $P<0,001$ ), ενώ η καρδιακή έκπτωση αναφέρθηκε σημαντικά πιο συχνά με τη λετροζόλη (0,9%) απ'ότι με την ταμοξιφαίνη (0,4%) ( $P=0,006$ ). Μεταξύ των ασθενών που οι τιμές αναφοράς της ολικής χοληστερόλης ήταν στα φυσιολογικά επίπεδα, οι αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη που ήταν μεγαλύτερες κατά 1,5 φορά της ULN παρατηρήθηκαν στο 5,4% των ασθενών στην ομάδα λετροζόλης σε σύγκριση με το 1,1% στην ομάδα ταμοξιφαίνης.

### **Παρατεταμένη Επικουρική Θεραπεία**

Σε μια πολυκεντρική, διπλή - τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε περισσότερες από 5100 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικό σε υποδοχείς ή αγνώστου κατάστασης πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού, οι οποίες ήταν ελεύθερες νόσου μετά την ολοκλήρωση της συμπληρωματικής θεραπείας με ταμοξιφαίνη (4,5 έως 6 έτη), τυχαιοποιήθηκαν είτε στη λετροζόλη ή στο εικονικό φάρμακο.

Η αναθεωρημένη ανάλυση που διεξήχθη μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 39 μηνών περίπου (70% των ασθενών παρακολουθούνταν για τουλάχιστον 3 έτη) κατέδειξε ότι η λετροζόλη μείωσε τον κίνδυνο υποτροπής κατά 44% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (σχετικός κίνδυνος (HR) 0,56,  $P<0,00001$ ). Το στατιστικά σημαντικό όφελος αναφορικά με την ελεύθερη νόσου κατάσταση υπέρ της λετροζόλης παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την παρουσία λεμφαδενικής διήθησης - αρνητικοί λεμφαδένες: σχετικός δείκτης (HR) 0,49,  $P=0,0004$  θετικοί λεμφαδένες: σχετικός δείκτης (HR) 0,58,  $P=0,00007$ .

Για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο της συνολικής επιβίωσης, αναφέρθηκαν συνολικά 224 θάνατοι (109 στη λετροζόλη, 100 στο εικονικό φάρμακο και 15 που άλλαξαν από εικονικό φάρμακο σε λετροζόλη). Συνολικά δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπειών όσον αφορά στη συνολική επιβίωση (σχετικός δείκτης (HR) 0,80,  $P=0,10$ ).

Σε αυτήν την αναθεωρημένη ανάλυση, τα αποτελέσματα (η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 3 έτη) της υπομελέτης σχετικά με την οστική πυκνότητα (εισήχθησαν 222 ασθενείς) έδειξαν ότι στα 3 χρόνια, σε σύγκριση με τη βασική τιμή αναφοράς, οι ασθενείς που έλαβαν λετροζόλη σχετίστηκαν με υψηλότερες μειώσεις στην οστική πυκνότητα, σε όλο το ισχίο (διάμεση τιμή μείωσης 4% στην οστική πυκνότητα του ισχίου σε σύγκριση με τη διάμεση τιμή μείωσης 1,7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $P=0,131$  ρυθμισμένο για χρήση σε διφωσφονικά  $P=0,645$ ). Οι ασθενείς που έλαβαν λετροζόλη σχετίστηκαν με μεγαλύτερη μείωση οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη παρόλο που δεν υπήρχε στατιστική διαφορά. Η συγχορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D ήταν υποχρεωτική στην υπομελέτη για την οστική πυκνότητα.

Στην ίδια αναθεώρηση, τα αποτελέσματα (ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 47 μήνες) από την υπομελέτη για τα λιπίδια (Lipid Substudy) (εισήχθησαν 310 ασθενείς) έδειξαν μη στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας της λετροζόλης και της ομάδας των εικονικών φαρμάκων στην ολική χοληστερόλη ή σε κάποιο λιπίδιο. Στην αναθεωρημένη ανάλυση στο 7,7% των ασθενών στην ομάδα της λετροζόλης αναφέρθηκαν καρδιαγγειακές ισχαιμικές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την διάρκεια της θεραπείας σε σύγκριση με 6,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες ήταν καρδιαγγειακό έμφρακτο (λετροζόλη 0,8%, εικονικό φάρμακο 0,6%), στηθάγχη που απαιτήθηκε επεμβατική χειρουργική (0,6% σε κάθε θεραπευτική ομάδα), πρωτοεμφανιζόμενη ή επειδινούμενη στηθάγχη (λετροζόλη 1,3%, εικονικό φάρμακο 1,0%), θρομβοεμβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες (λετροζόλη 0,6%, εικονικό φάρμακο 0,3%) και αγγειακά επεισόδια (λετροζόλη 1,0%, εικονικό φάρμακο 0,7%).

Μη στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στις σφαιρικές βαθμολογίες σχετικά με το άθροισμα φυσικής και νοητικής κατάστασης, υποδηλώνοντας ότι συνολικά η λετροζόλη δεν χειροτέρεψε τη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Διαφορές στη θεραπεία υπέρ του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκαν στις αξιολογήσεις που έγιναν από τις ασθενείς, ειδικά στις

μετρήσεις της φυσικής λειτουργικότητας, του σωματικού πόνου, της ζωτικότητας, των σεξουαλικών και των κινητικών στοιχείων. Αν και οι διαφορές αυτές είναι στατιστικά σημαντικές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

### 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 εξέλιξη (πρωταρχικό καταληκτικό σημείο) και στη συνολική αντικειμενική ανταπόκριση στο χρόνο αποτυχίας στη θεραπεία και στο κλινικό όφελος. Τα αποτελέσματα, παρουσιάζονται στον Πίνακα 5:

**Πίνακας 5: Αποτελέσματα για χρονικό διάστημα παρακολούθησης 32 μηνών (διάμεση τιμή)**

Μεταβλητή	Στατιστική	Λετροζόλη n=453	Ταμοξιφαίνη N=454	
Χρόνος μέχρι την εξέλιξη	Διάμεση τιμή (95% CI για διάμεση τιμή)	9,4 μήνες (8,9, 11,6 μήνες)	6,0 μήνες (5,4, 6,3 μήνες)	
	Σχετικός κίνδυνος (HR) (95% CI) P	0.78 (0,62, 0,83) <0,0001		
	Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORP)	CR+PR (95% CI για τον ρυθμό) Λόγος πιθανοτήτων (OR) (95% CI για λόγο πιθανοτήτων) P	145 (32%) (28,36%) 1,78 (1,32, 2,40) 0,0002	95 (21%) (17, 25%)
	Ποσοστό συνολικού κλινικού οφέλους	CR+PR+NC≥24 εβδομάδες  Λόγος πιθανοτήτων (OR) (95% CI για λόγο πιθανοτήτων) P	226 (50%)  1,62 (1,24, 2,11) 0,0004	173 (38%)
Χρόνος μέχρι την αποτυχία της θεραπείας	Διάμεση τιμή (95% CI για διάμεση τιμή)	9,1 μήνες (8,6, 9,7 μήνες)	5,7 μήνες (3,7, 6,1 μήνες)	
	Σχετικός κίνδυνος (HR) (95% CI) P	0,73 (0,64, 0,84) <0.0001		

Ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη ήταν σημαντικά μεγαλύτερος και ο ρυθμός ανταπόκρισης ήταν σημαντικά υψηλότερος για τη λετροζόλη απ'ότι για την ταμοξιφαίνη σε ασθενείς με όγκους με άγνωστη κατάσταση υποδοχέων όπως επίσης και με θετική κατάσταση υποδοχέων. Ομοίως, ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη ήταν σημαντικά μεγαλύτερος και ο ρυθμός ανταπόκρισης σημαντικά υψηλότερος για τη λετροζόλη ανεξάρτητα από το εάν είχε δοθεί ή όχι συμπληρωματική θεραπεία με αντιοιστρογόνα. Ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη ήταν σημαντικά μεγαλύτερος για τη λετροζόλη ανεξάρτητα της επικρατούσης εντόπισης του όγκου. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη ήταν σχεδόν δύο φορές μεγαλύτερος για τη λετροζόλη σε ασθενείς με νόσο μαλακών ιστών μόνο.(διάμεση τιμή 12,1 μήνες για τη λετροζόλη, 6,4 μήνες για την ταμοξιφαίνη) και σε ασθενείς με σπλαγγχικές μεταστάσεις (μέση

τιμή 8,3 μήνες για τη λετροζόλη, 4,6 μήνες για την ταμοξιφαίνη). Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν σημαντικά υψηλότερο για τη λετροζόλη σε ασθενείς με νόσο μαλακών ιστών μόνο (50% έναντι 34% για τη λετροζόλη και την ταμοξιφαίνη αντίστοιχα), και για ασθενείς με σπλαγχνικές μεταστάσεις (28% λετροζόλη έναντι 17% ταμοξιφαίνη).

Ο σχεδιασμός της μελέτης επέτρεψε στους ασθενείς να αλλάξουν σκέλος **θεραπείας** επί εξελίξεως της νόσου ή να διακόψουν τη μελέτη. Περίπου το 50% των ασθενών άλλαξαν σκέλος θεραπείας και η διασταύρωση ολοκληρώθηκε ουσιαστικά στους 36 μήνες. Η διάμεση τιμή του χρόνου 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 τους 30 μήνες για ταμοξιφαίνη (logrank test  $P=0,53$ , μη σημαντικό). Καλύτερη επιβίωση σχετίστηκε με τη λετροζόλη μέχρι τουλάχιστον τους 24 μήνες. Το ποσοστό επιβίωσης στους 24 μήνες ήταν 64% για τη θεραπευτική ομάδα της λετροζόλης έναντι 58% για τη θεραπευτική ομάδα της ταμοξιφαίνης. Η απουσία πλεονεκτήματος για τη λετροζόλη στη συνολική επιβίωση θα μπορούσε να εξηγηθεί για το σχεδιασμό της μελέτης (διασταυρωμένος τύπος).

Η συνολική διάρκεια της ενδοκρινικής θεραπείας ("χρόνος μέχρι τη χημειοθεραπεία") ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τη λετροζόλη (διάμεση τιμή 16,3 μήνες, 95% CI 15 έως 18 μήνες) απ'ότι με την ταμοξιφαίνη (διάμεση τιμή 9,3 μήνες 95% CI 8 έως 12 μήνες) (logrank  $P=0,0047$ ).

### **Θεραπεία Δεύτερης Γραμμής**

Διεξήχθησαν δύο καλά ελεγχόμενες μελέτες όπου έγινε σύγκριση 2 δόσεων λετροζόλης (0,5 mg και 2,5 mg) με την οξεική μεγεστρόλη και με την αμινογλουτεθιμίδη αντίστοιχα, σε γυναίκες με καρκίνο μαστού προχωρημένου σταδίου που είχαν υποβληθεί προγενέστερα σε θεραπεία με αντι-οιστρογόνα. Ο χρόνος βελτίωσης δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός μεταξύ της λετροζόλης 2,5 mg και οξεικής μεγεστρόλης ( $P=0,07$ ). Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν σε όφελος της λετροζόλης 2,5 mg, συγκρινόμενες με την οξεική μεγεστρόλη, στη γενική αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου (24% έναντι 16%  $P=0,04$ ) και στο χρόνο αποτυχίας στη θεραπεία ( $P=0,04$ ). Η συνολική επιβίωση δεν ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των 2 ομάδων ( $P=0,2$ ).

Σε μια δεύτερη μελέτη ο ρυθμός ανταπόκρισης δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός μεταξύ της λετροζόλης 2,5 mg και της αμινογλουτεθιμίδης ( $P=0,06$ ). Η λετροζόλη των 2,5 mg ήταν στατιστικά ανώτερη της αμινογλουτεθιμίδης για το χρόνο βελτίωσης ( $P=0,008$ ), χρόνο αποτυχίας στη θεραπεία ( $P=0,003$ ) και για τη συνολική επιβίωση ( $P=0,002$ ).

## **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 λευκοματίνη (55%). Η συγκέντρωση της λετροζόλης στα ερυθροκύτταρα είναι περίπου το 80% αυτής στο πλάσμα. Μετά από χορήγηση 2,5 mg  $^{14}C$ -σησημασμένης 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 τον μεταβολίτη. Σχηματισμός ελάσσονων μη καθορισμένων μεταβολιτών και απευθείας απέκκριση από τα νεφρά και τα κόπρανα παίζουν μόνο ελάσσονα ρόλο στη γενική αποβολή της λετροζόλης. Μέσα σε 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση 2,5mg  $^{14}$ C-σεσημασμένης λετροζόλης σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές εθελόντριες  $88,2 \pm 2,6\%$  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 μετρούνται μετά από εφάπαξ δόση των 2,5 mg, ενώ 1,5 έως 2 φορές υψηλότερες από τις τιμές σταθερής κατάστασης που προβλέπονται από τις συγκεντρώσεις που μετρήθηκαν μετά από μια εφάπαξ δόση, δείχνοντας μια 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 μια μελέτη, που περιλάμβανε 19 εθελόντριες με ποικίλου βαθμού νεφρική λειτουργία (24ωρη κάθαρση κρεατίνης 9-116 ml/min) δεν βρέθηκε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της λετροζόλης μετά από εφάπαξ δόση 2,5 mg. Σε μια παρόμοια μελέτη που περιλάμβανε άτομα ποικίλου βαθμού ηπατικής λειτουργίας, οι μέσες τιμές AUC των εθελοντριών με μέτρια ηπατική έκπτωση ήταν (βαθμός C κατά Child-Pugh) 37% υψηλότερες από 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 μια εφάπαξ από του στόματος δόση, σε οκτώ άρρηνες με κίρρωση του ήπατος και σοβαρή ηπατική βλάβη (βαθμός C κατά Child-Pugh) 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 και μετά από προσεκτική μελέτη της σχέσης κίνδυνος / όφελος σε αυτές τις ασθενείς.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε μια 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 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 μια μελέτη καρκινογένεσης 104 εβδομάδων σε αρουραίους δεν σημειώθηκαν σχετιζόμενοι με τη θεραπεία όγκοι σε άρρηνες αρουραίους. Σε θηλυκούς αρουραίους, βρέθηκε μια μειωμένη συχνότητα καλοήθων και κακοήθων μαστικών όγκων σε όλες τις δόσεις της λετροζόλης.

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

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.

Αυτά τα αποτελέσματα ενισχύουν τις προταθείσες αντεδείξεις στο λήμμα 4.3 «Αντενδείξεις» και στο λήμμα 4.6 «Κύηση και Γαλουχία».

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Silicon dioxide colloidal, Cellulose microcrystalline, Lactose monohydrate, Sodium starch glycollate, Starch pregelatinised, Magnesium stearate.

Επικάλυψη: Opadry OY-S-22909 [που αποτελείται από Hyprollose, Titanium dioxide E171 CI77891, Macroglol 4000, Iron oxide (yellow) E172 CI77492] & Talc.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

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

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

Κουτί που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε συσκευασία blister PVC/PVDC.

### **6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες χρήσης / χειρισμού.

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

NEXUS MEDICALS A.E.  
Λεωφ. Μαρκοπούλου-Σουνίου  
190 03 Μαρόπουλο Αττικής  
Τηλ: 229 90 41 350

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

18764/22-03-2010

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

21/01/2008

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**