

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FEMAZAC® 2,5mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

Letrozole

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

FEMAZAC® 2,5 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστική ουσία: λετροζόλη.

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

Κάθε δισκίο περιέχει 61,5 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χρώματος κίτρινου, στρογγυλά, ελαφρώς αμφίκυρτα με στρογγυλεμένες άκρες.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Επικουρική θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με θετικό ως προς τους 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 αντιοιστρογόνα.

Δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με αρνητικό ως προς τους ορμονοϋποδοχείς καρκίνο μαστού.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες και ηλικιωμένες ασθενείς:

Η συνιστώμενη δόση του FEMAZAC® 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 3 ετών

(διάμεση διάρκεια θεραπευτικής αγωγής).

Σε ασθενείς με καρκίνο μαστού προχωρημένου σταδίου ή με μεταστατική νόσο, η θεραπεία με FEMAZAC® 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 δόσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και καθαρή κρεατινίνη μεγαλύτερη από 30 ml/min.

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

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Προεμμηνοπαυσιακή ενδοκρινική κατάσταση, κύηση, γαλουχία (βλέπε παραγράφους 4.6 Κύηση και γαλουχία και 5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας).

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Το FEMAZAC® δεν έχει ελεγχθεί σε επαρκή αριθμό ασθενών με καθαρή κρεατινίνη μικρότερη από 10 ml/min. Ο πιθανός κίνδυνος/ όφελος σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εκτιμηθεί με προσοχή πριν τη χορήγηση του FEMAZAC®.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Το FEMAZAC® έχει μελετηθεί μόνο σε περιορισμένο αριθμό μη μεταστατικών ασθενών με ποικίλους βαθμούς ηπατικής λειτουργίας: με ήπια έως μέτρια και σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Σε άρρενες, χωρίς κακοήθεια εθελοντές 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, το FEMAZAC® πρέπει να χορηγείται με προσοχή και μετά από προσεκτική εξέταση της σχέσης κινδύνου/οφέλους σε αυτές τις ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες).

Επιδράσεις στα οστά

Το FEMAZAC® είναι ένας ισχυρός παράγοντας μείωσης των οιστρογόνων. Στην περίπτωση της επικουρικής και της παρατεταμένης επικουρικής θεραπείας η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των 30 και 39 μηνών αντίστοιχα αποτελεί ανεπαρκές χρονικό διάστημα για να αξιολογηθεί πλήρως ο κίνδυνος των καταγμάτων που σχετίζονται με τη μακροχρόνια χρήση του FEMAZAC®. Στις ασθενείς με ιστορικό οστεοπόρωσης και/ή καταγμάτων ή σε αυτές που είναι σε αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης θα πρέπει να έχει γίνει καθιερωμένη μέτρηση της οστικής πυκνότητας με πυκνομετρία οστών πριν την έναρξη της επικουρικής και παρατεταμένης επικουρικής αγωγής με λητροζόλη και θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανάπτυξη οστεοπόρωσης κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας της αγωγής με λητροζόλη. Θα πρέπει 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 FEMAZAC® δεν συνιστάται για ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη ή σοβαρή ανεπάρκεια λακτάσης ή

δυσασπορρόφηση 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 του FEMAZAC® με αυτά τα φάρμακα δεν έχει ως 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 FEMAZAC® σε συνδυασμό με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες.

In vitro, η λετροζόλη αναστέλλει τα ισοένζυμα 2A6 και ήπια το 2C19 του κυτοχρώματος P450. Το CYP2A6 και CYP3A4 δεν έχουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του φαρμάκου. Γι' αυτόν τον 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

Γυναίκες σε περι-εμμηνοπαυσιακή κατάσταση ή αναπαραγωγική ηλικία

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

Κύηση

Το FEMAZAC® αντενδείκνεται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις και 5.3 Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας)

Γαλουχία

Το FEMAZAC® αντενδείκνεται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλ. 4.3 Αντενδείξεις).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το FEMAZAC® ήταν γενικά καλά ανεκτό σε όλες τις κλινικές μελέτες που χορηγήθηκε ως 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 θα χορηγηθεί το FEMAZAC® στη περίπτωση της μεταστατικής νόσου, μέχρι και περίπου στο 70-75% των ασθενών στην επικουρική θεραπεία (τόσο στην ομάδα του FEMAZAC® όσο και στην ομάδα της ταμοξιφαίνης) και μέχρι και περίπου στο 40% των ασθενών που έλαβαν παρατεταμένη επικουρική θεραπεία (τόσο στο σκέλος του FEMAZAC® 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 τον διάμεσο χρόνο παρακολούθησης των 28 μηνών, αναφέρθηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ανεξαρτήτως αιτίας, στατιστικά συχνότερα στην ομάδα του FEMAZAC® 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 FEMAZAC® 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 του FEMAZAC® και της ταμοξιφαίνης, αντίστοιχα: θρομβοεμβολικά συμβάματα (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 FEMAZAC® και από τη εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:

Πίνακας 1

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα, οι πιο συχνές πρώτες, ακολουθώντας την 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 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*

Λοιμώξεις και μολύνσεις

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:	<i>Θρομβοφλεβίτις, συμπεριλαμβανομένης επιφανειακής και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, υπέρταση, ισχαιμικά καρδιακά επεισόδια</i>
Σπάνιες:	<i>Πνευμονική εμβολή, αρτηριακή θρόμβωση, αγγειοεγκεφαλικό έμφρακτο</i>
Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές	
Ασυνήθεις:	<i>Δύσπνοια, βήχας.</i>
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Συνήθεις:	<i>Ναυτία, έμετος, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, διάρροια</i>
Ασυνήθεις:	<i>Κοιλιακό άλγος, στοματίτιδα, ξηροστομία</i>
Διαταραχές ηπατοχοληφόρων	
Ασυνήθεις:	<i>Αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων</i>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	<i>Αυξημένη εφίδρωση</i>
Συχνές:	<i>Αλωπεκία, εξάνθημα συμπεριλαμβανομένου του ερυθρηματώδους, κηλιδοβλατιδώδους, ψωριασικού και φυσαλιδώδους εξανθήματος.</i>
Ασυνήθεις:	<i>Κνησμός, ξηροδερμία, κνίδωση</i>
Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές:	<i>Αρθραλγία</i>
Συνήθεις:	<i>Μυαλγία, οστικό άλγος οστεοπόρωση, οστικά κατάγματα</i>
Ασυνήθεις:	<i>Αρθρίτις</i>
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος	
Ασυνήθεις:	<i>Συχνουρία</i>
Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές των μαστών	
Ασυνήθεις:	<i>Κολπική αιμορραγία, κολπόρροια, ξηρότητα κόλπου, μαστοδυνία</i>
Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στη θέση χορήγησης	
Πολύ συχνές:	<i>Εξάψεις, κόπωση, συμπεριλαμβανομένης κακουχίας</i>
Συνήθεις:	<i>Καταβολή, περιφερικό οίδημα</i>
Ασυνήθεις:	<i>Πυρεξία, ξηρότητα βλεννογόνων, δίψα</i>
Διερευνήσεις	
Συνήθεις:	<i>Αύξηση βάρους</i>
Ασυνήθεις:	<i>Απώλεια βάρους</i>

4.9 Υπερδοσολογία

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με FEMAZAC®.

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, συνδεδεμένη ανταγωνιστικά στην 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 2,5 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, ημερήσιες δόσεις 0,1 έως 5 mg καταστέλλουν τις συγκεντρώσεις οιστραδιόλης, οιστρόνης και θεικής 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 θεικής 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. Δεν βρέθηκαν κλινικά σχετικές μεταβολές στις συγκεντρώσεις κορτιζόλης, αλδοστερόνης, 11-δεοξυκορτιζόλης, 17-υδροξυ-προγεστερόνης και ACTH στο πλάσμα, ή στην ενεργότητα 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 πρόσληψης TSH, T4 και T3.

Επικουρική θεραπεία

Σε μια πολυκεντρική, διπλά-τυφλή μελέτη τυχαιοποιήθηκαν περισσότερες από 8.000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χειρουργηθέντα πρώιμο καρκίνο μαστού ο οποίος ήταν θετικός ως προς του ορμονοϋποδοχείς, σε μια από τις παρακάτω ομάδες:

Επιλογή 1

- A. ταμοξιφαίνη για 5 έτη
- B. FEMAZAC® για 5 έτη
- C. ταμοξιφαίνη για 2 έτη και στη συνέχεια FEMAZAC® για 3 έτη
- D. FEMAZAC® για 2 έτη και στη συνέχεια ταμοξιφαίνη για 3 έτη

Επιλογή 2

- A. ταμοξιφαίνη για 5 έτη
- B. FEMAZAC® για 5 έτη

Τα δεδομένα στο Πίνακα 2 αντανακλούν τα αποτελέσματα από τις υποομάδες μονοθεραπείας σε κάθε επιλογή τυχαιοποίησης και δεδομένα από τις δύο ομάδες που μεταπηδούν μέχρι 30 ημέρες από την ημερομηνία μεταπήδησης. 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% (1.252 ασθενείς) για περισσότερα από 5 έτη ή περισσότερο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) που αξιολογήθηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση ως την πρωϊμότερη τοπο-περιοχική ή απομακρυσμένη υποτροπή (μεταστάσεις) της αρχικής νόσου, την ανάπτυξη του διηθητικού καρκίνου στον άλλο μαστό, την εμφάνιση δεύτερου πρωτοπαθούς όγκου (όχι στο μαστό) ή ως τον θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας χωρίς να έχει προηγηθεί συμβάν κακοήθειας. Το FEMAZAC® 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 το FEMAZAC® και 81,4% για την ταμοξιφαίνη. Η βελτίωση στη DFS με το FEMAZAC® παρατηρείται νωρίτερα από τους 12 μήνες και παραμένει για περισσότερα από 5 έτη. Το FEMAZAC® επίσης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη ανεξάρτητα με το εάν δόθηκε προηγούμενα επικουρική χημειοθεραπεία (λόγος κινδύνου 0,72, $P=0,018$) ή όχι (λόγος κινδύνου 0,84, $P=0,044$).

Για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο της συνολικής επιβίωσης αναφέρθηκε ένας αριθμός 358 θανάτων συνολικά (166 στο FEMAZAC® 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 επιβίωση (απομακρυσμένες μεταστάσεις), ένας υποκατάστατος δείκτης για τη συνολική επιβίωση, διέφερε στατιστικά στο σύνολο (σχετικός κίνδυνος 0,73; $P=0,001$) και στις προκαθορισμένους υποομάδες στρωματοποίησης. Το FEMAZAC® 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 της λετροζόλης, μη-στατιστικά σημαντική διαφορά επετεύχθη στον καρκίνο στον άλλο μαστό (σχετικός κίνδυνος 0,61, $P=0,09$). Μια διερευνητική 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 θετικές ως προς τους λεμφαδένες ασθενείς (σχετικός κίνδυνος 0,71, 95% CI 0,59, 0,85 $P=0,0002$) ενώ ήταν φανερή μια μη-στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ των αρνητικών ως προς τους λεμφαδένες ομάδων (σχετικός κίνδυνος 0,98, 95% CI 0,77, 1,25 $P=0,89$). Αυτό το μειωμένο όφελος σε αρνητικές ως προς τους λεμφαδένες ασθενείς επιβεβαιώθηκε από μια διερευνητική ανάλυση αλληλεπίδρασης ($p=0,03$).

Οι ασθενείς που έλαβαν FEMAZAC®, σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη, είχαν λιγότερες δευτερογενείς κακοήθειες (1,9% έναντι 2,4%). Ειδικά η επίπτωση του καρκίνου του ενδομήτριου ήταν χαμηλότερη με το Femazac 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 Ελεύθερη νόσου επιβίωση και συνολική επιβίωση (ITT πληθυσμός)

	FEMAZAC® N=4003	Ταμοξιφαίνη n N=4007	Hazard Ratio (95 % CI)	P-Value ¹
Ελεύθερη νόσου επιβίωση (πρωτεύον) - συμβάμματα (ορισμός πρωτοκόλλου, συνολικά)	351	428	0,81 (0,70, 0,93)	0,0030
Ελεύθερη απομακρυσμένης νόσου επιβίωση (μεταστάσεις) (δευτερεύον)	184	249	0,73 (0,60, 0,88)	0,0012
Συνολική επιβίωση (δευτερεύον) - αριθμός θανάτων (συνολικά)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	0,1546
Ελεύθερη νόσου συστηματική επιβίωση (δευτερεύον)	323	383	0,83 (0,72, 0,97)	0,0172
Καρκίνος στον άλλο μαστό (διηθητικός) (δευτερεύον)	19	31	0,61 (0,35, 1,08)	0,0910

CI = confidence interval,

¹ Logrank test, στρωματοποιημένο κατά την επιλογή τυχαιοποίησης και τη χρήση προηγούμενης επικουρικής χημειοθεραπείας**Πίνακας 3** Ελεύθερη νόσου επιβίωση και συνολική επιβίωση ανάλογα με τη κατάσταση των λεμφαδένων και προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία (ITT πληθυσμός)

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

CI = confidence interval

¹ Cox model significance level

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

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

H τιμή *P* βασίζεται στη δοκιμασία logrank, στρωματοποιημένη από τη χημειοθεραπεία στην επικουρική θεραπεία για κάθε δυνατότητα τυχαιοποίησης και από κάθε δυνατότητα τυχαιοποίησης και για τη επικουρική θεραπεία για όλες τις αναλύσεις.

Η διάμεση διάρκεια θεραπείας (πληθυσμός ασφάλειας) 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 το FEMAZAC® ήταν εξάψεις, νυχτερινές εφιδρώσεις, αρθραλγία, αύξηση βάρους και ναυτία. Από αυτές, μόνον η αρθραλγία παρουσιάστηκε σημαντικά πιο συχνά με το FEMAZAC® απ' ό,τι με τη

ταμοξιφαίνη (20% έναντι 13% για τη ταμοξιφαίνη). Η θεραπεία με το FEMAZAC® σχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο οστεοπόρωσης (2,2% έναντι 1,2% με ταμοξιφαίνη). Συνολικά, ανεπιθύμητου αιτιότητας, οι καρδιαγγειακές/ αγγειακά εγκεφαλικά ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν οποιαδήποτε στιγμή μετά τη τυχαιοποίηση για παρόμοια ποσοστά ασθενών και στις δύο θεραπευτικές ομάδες (10,8% για τη λετροζόλη, 12,2% για τη ταμοξιφαίνη). Μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών, τα θρομβοεμβολικά συμβάματα αναφέρθηκαν στατιστικά λιγότερο συχνά με το FEMAZAC® (1,5%) απ' ό,τι με τη ταμοξιφαίνη (3,2%) ($P < 0,001$), ενώ η καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε σημαντικά πιο συχνά με το FEMAZAC® (0,9%) απ' ό,τι με τη 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 FEMAZAC®, σε σύγκριση με το 1,1% στην ομάδα ταμοξιφαίνης.

Παρατεταμένη επικουρική θεραπεία

Σε μία πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε περισσότερες από 5100 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικό ή αγνώστου κατάστασης ως προς τους υποδοχείς πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού, οι οποίες ήταν ελεύθερες νόσου μετά την ολοκλήρωση της συμπληρωματικής θεραπείας με ταμοξιφαίνη (4,5 έως 6 έτη), τυχαιοποιήθηκαν είτε στο FEMAZAC® 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 το FEMAZAC® μείωσε τον κίνδυνο υποτροπής κατά 44% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου (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 στο FEMAZAC®, 100 στο εικονικό φάρμακο και 15 που μεταπήδησαν από εικονικό φάρμακο σε FEMAZAC®). Συνολικά, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπειών όσον αφορά στη συνολική επιβίωση (σχετικός δείκτης (HR) 0,80, $P = 0,10$).

Σε αυτήν τη 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 ($P = 0,131$ προσαρμοσμένο για χρήση διφωσφονικών, $P = 0,645$)). 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 τη υπομελέτη για τα λιπίδια (Lipid substudy) (εισήχθησαν 310 ασθενείς) έδειξαν μη στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας του FEMAZAC® και της ομάδας των εικονικών φαρμάκων στην ολική χοληστερόλη ή σε οποιοδήποτε λιπίδιο. Στη αναθεωρημένη ανάλυση στο 7,7% των ασθενών στην ομάδα του FEMAZAC® αναφέρθηκαν καρδιαγγειακές ισχαιμικές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σύγκριση με 6,6 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες ήταν καρδιαγγειακό έμφρακτο (FEMAZAC® 0,8%, εικονικό φάρμακο 0,6%), στηθάγχη που απαιτήθηκε επεμβατική χειρουργική (0,6% σε κάθε θεραπευτική ομάδα), πρωτοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη στηθάγχη (FEMAZAC® 1,3%, εικονικό φάρμακο 1,0%) θρομβοεμβολικές ανεπιθύμητες

ενέργειες (FEMAZAC® 0,6%, εικονικό φάρμακο 0,3%) και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (FEMAZAC® 1,0%, εικονικό φάρμακο 0,7%).

Μη-στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στις συνολικές 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 στην 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 το FEMAZAC® (λετροζόλη) 2,5mg 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, στον 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	Femazac n=453	Ταμοξιφαίνη n=454
Χρόνος μέχρι την εξέλιξη	Διάμεση τιμή	9,4 μήνες	6,0 μήνες
	(95% CI για διάμεση τιμή)	(8,9, 11,6 μήνες)	(5,4, 6,3 μήνες)
	Σχετικός Κίνδυνος (HR) (95% CI)	0,78 (0,62, 0,83)	
	<i>P</i>	<0,0001	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI για τον ρυθμό)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Λόγος πιθανοτήτων (OR) (95% CI για λόγο πιθανοτήτων)	1,78 (1,32, 2,40)	
	<i>P</i>	0,0002	
Ποσοστό συνολικού κλινικού όφελους	CR+PR+NC _≥ 24 εβδομάδες	226 (50%)	173 (38%)
	Λόγος πιθανοτήτων (OR) (95% CI για λόγο πιθανοτήτων)	1,62 (1,24, 2,11)	
	<i>P</i>	0,0004	
	Χρόνος μέχρι την αποτυχία της θεραπείας	Διάμεση τιμή	9,1 μήνες
	(95% για διάμεση τιμή)	(8,6, 9,7 μήνες)	(3,7, 6,1 μήνες)
	Σχετικός Κίνδυνος (HR) (95% CI για HR)	0,73 (0,64, 0,84)	
	<i>P</i>	<0,0001	

Ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη ήταν σημαντικά μεγαλύτερος και ο ρυθμός ανταπόκρισης ήταν σημαντικά υψηλότερος για τη λετροζόλη απ' ό,τι για τη 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 επικρατούσας εντόπισης του όγκου. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη ήταν σχεδόν δύο φορές μεγαλύτερος για το FEMAZAC[®] σε ασθενείς με νόσο μαλακών ιστών μόνον (διάμεση τιμή 12,1 μήνες για το FEMAZAC[®], 6,4 μήνες για τη ταμοξιφαίνη) και σε ασθενείς με σπλαγγχικές μεταστάσεις (μέση τιμή 8,3 μήνες για το FEMAZAC[®], 4,6 μήνες για τη ταμοξιφαίνη). Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν σημαντικά υψηλότερο για το FEMAZAC[®] σε ασθενείς με νόσο μαλακών ιστών μόνον (50% έναντι 34% για το FEMAZAC[®] και τη ταμοξιφαίνη αντίστοιχα), και για ασθενείς με σπλαγγχικές μεταστάσεις (28% FEMAZAC[®] 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 μεταπήδηση ολοκληρώθηκε ουσιαστικά στους 36 μήνες. Η διάμεση τιμή του χρόνου μέχρι την διασταύρωση ήταν 17 μήνες (FEMAZAC[®] σε ταμοξιφαίνη) και 13 μήνες (ταμοξιφαίνη σε FEMAZAC[®]).

Η αγωγή με FEMAZAC[®] 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 το FEMAZAC[®] μέχρι τουλάχιστον τους 24 μήνες. Το ποσοστό επιβίωσης στους 24 μήνες ήταν 64% για τη θεραπευτική ομάδα του FEMAZAC[®] έναντι 58% για τη θεραπευτική ομάδα της ταμοξιφαίνης. Η απουσία πλεονεκτήματος για το FEMAZAC[®] στη συνολική επιβίωση θα μπορούσε να εξηγηθεί από το σχεδιασμό της μελέτης (διασταυρούμενος τύπος).

Η συνολική διάρκεια της ενδοκρινικής θεραπείας (“χρόνος μέχρι τη χημειοθεραπεία”) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για το FEMAZAC[®] (διάμεση τιμή 16,3 μήνες, 95% CI 15 έως 18 μήνες) απ' ό,τι 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 κλινικές μελέτες όπου έγινε σύγκριση 2 δόσεων λετροζόλης (0,5 mg και 2,5 mg) με την οξική μεγεστρόλη και με την αμινογλουτεθιμίδη αντίστοιχα, σε γυναίκες με καρκίνο μαστού προχωρημένου σταδίου που είχαν υποβληθεί προγενέστερα σε θεραπεία με αντι-οιστρογόνα.

Ο χρόνος βελτίωσης δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός μεταξύ της λετροζόλης 2,5 mg και οξικής μεγεστρόλης ($P=0,07$). Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν σε όφελος της λετροζόλης 2,5 mg, συγκρινόμενες με την οξική μεγεστρόλη, στην 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 2,5mg και της αμινογλουτεθιμίδης ($P=0,06$). Η λετροζόλη των 2,5 mg ήταν στατιστικά ανώτερη έναντι της αμινογλουτεθιμίδης για τον χρόνο βελτίωσης ($P=0,008$), χρόνο αποτυχίας στη θεραπεία ($P=0,003$) και για την 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/litre χωρίς τροφή έναντι $98,7 \pm 18,6$ nmol/litre με τροφή), αλλά το μέγεθος της απορρόφησης (AUC) δεν μεταβάλλεται. Η μικρή επίδραση στο ρυθμό της απορρόφησης δεν θεωρείται ότι έχει κλινική σημασία και κατά συνέπεια η λήψη της λετροζόλης μπορεί να γίνεται χωρίς οι ώρες των γευμάτων να λαμβάνονται υπόψη.

Κατανομή

Η δέσμευση της λετροζόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 60%, κυρίως με τη λευκωματίνη (55%). Η συγκέντρωση της λετροζόλης στα ερυθροκύτταρα είναι περίπου το 80% αυτής στο πλάσμα. Μετά από χορήγηση 2,5 mg ^{14}C -επισημασμένης 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 ισόένζυμα 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 ελάχιστο ρόλο στη γενική αποβολή της λετροζόλης. Μέσα σε 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση 2,5 mg ^{14}C -επισημασμένης λετροζόλης σε υγιείς μετεμνηνοπαυσιακές 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% σε αναλλοίωτη λετροζόλη.

Η φαινόμενη 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 από ό,τι σε φυσιολογικά άτομα, αλλά ακόμη εντός του εύρους 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 άρρηνες 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' αυτό τον λόγο, το FEMAZAC® πρέπει να χορηγείται με προσοχή και μετά από προσεκτική μελέτη της σχέσης κίνδυνος/ όφελος σε αυτές τις ασθενείς.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Σε μία ποικιλία προκλινικών μελετών ασφαλείας, που έγιναν σε καθορισμένα είδη ζώων, δεν υπήρξαν ενδείξεις συστηματικής τοξικότητας ή τοξικότητας οργάνων στόχων.

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

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

In vitro όσο και *in vivo* έρευνες του μεταλλαξιόγνου δυναμικού της λετροζόλης δεν αποκάλυψαν ενδείξεις οποιασδήποτε γονοτοξικότητας.

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

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 (βλέπε σύσταση στις παραγράφους 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 με τα έκδοχα

Περιεχόμενο δισκίου: lactose monohydrate spray dried, maize starch, sodium starch glycolate type A, cellulose microcrystalline, silica colloidal anhydrous και magnesium stearate.

Επικάλυψη: Opadry II 85F32410 Yellow (σύνθεση: Polyvinyl alcohol-part. Hydrolyzed, titanium dioxide (E171), macrogol 3350, talc και iron oxide yellow (E172)).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

Χωρίς ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη

Συσκευασίες blister από Al/PVC ή περιέκτες (φιαλίδιο και πόμα) από HDPE λευκού χρώματος.

Μεγέθη συσκευασίας:

- κουτί με 3 blisters των 10 δισκίων (συσκευασία των 30 δισκίων)
- κουτί με περιέκτη HDPE των 30 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες χρήσης/χειρισμού

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΖΑΚ Α.Ε.
Ναούσης 31, Βοτανικός
104 47, Αθήνα
τηλ.: 210 34 18 890
φαξ: 210 34 18 887

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ