

Stefaplex®

Letrozole 2,5mg

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Stefaplex 2,5mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Δραστική ουσία : Λετροζόλη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,5mg Λετροζόλης. Για τα έκδοχα, βλ. 6.1 «Κατάλογος με τα έκδοχα»

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο χρώματος κίτρινου, στρογγυλά και αμφικύρτα, διαμέτρου 6,5mm και βάρους περίπου 126,5mg.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ: **4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις** • Επικουρική θεραπεία μετεμμηνοπαισιακών γυναικών με θετικό για ορμονοϋποδοχείς πρώιμο καρκίνο μαστού. • Παρατεταμένη επικουρική θεραπεία του ορμονοεξαρτώμενου πρώιμου καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες οι οποίες έχουν λάβει προηγούμενες την καθιερωμένη επικουρική θεραπεία με ταμοξифαίνη για 5 έτη. • Ορμονοθεραπεία πρώτης γραμμής σε μετεμμηνοπαισιακές 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 ο οποίος δεν έχει ορμονοϋποδοχείς.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Ενήλικες και ηλικιωμένες ασθενείς: Η συνιστώμενη δόση του Stefaplex είναι 2,5mg 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 εμφανισθεί 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 Stefaplex 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 σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30mL/min ή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε 4.4. «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση» και 5.2. «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»)

4.3. Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα. Προεμμηνοπαισιακή λειτουργικότητα των ενδοκρινών αδένων, κύηση, γαλουχία (βλέπε 5.3. «Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια»).

4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση: Το Stefaplex δεν έχει ερευνηθεί σε επαρκή αριθμό ασθενών με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30mL/min. Το Stefaplex 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-Pough) η συστηματική έκθεση και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αυξήθηκαν 2 - 3 φορές σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές. Έτσι το Stefaplex πρέπει να χορηγείται με προσοχή και μετά από προσεκτική μελέτη της σχέσης κίνδυνος/όφελος σε αυτές τις ασθενείς (βλέπε 5.2. «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»). Το Stefaplex 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 αξιολογήσει πλήρως ο κίνδυνος των καταγμάτων που σχετίζονται με την μακροχρόνια χρήση του Stefaplex. 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 πνευμονιμετρία οστών πριν την έναρξη της επικουρικής και 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.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης: Μελέτες κλινικών αλληλεπιδράσεων με σιμετιδίνη και βαρφαρίνη έδειξαν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση του Stefaplex 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 κλινικές σημασίες αλληλεπιδράσεις με άλλα συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία μέχρι σήμερα για τη χρήση του Stefaplex σε συνδυασμό με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες. *In vitro* η λετροζόλη αναστέλλει τα ισονύμια 2A6 και ήπια το 2C19 του κυτοχρώματος P450. Το 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 ισονύμια και των οποίων ο θεραπευτικός δείκτης δεν είναι ευρύς.

4.6. Κύηση και γαλουχία: Η λετροζόλη αντενδίδεται σε γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση, στην κύηση και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλέπε 5.3. «Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια»).

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων: Επειδή με τη χρήση του Stefaplex έχει αναφερθεί κόπωση και ζάλη και όχι πολύ συχνά υπνηλία, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες: Το Stefaplex ήταν γενικά καλά ανεκτό σε όλες τις κλινικές μελέτες που χορηγήθηκε σαν πρώτης 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 Stefaplex στην περίπτωση της μεταστατικής νόσου, μέχρι και περίπου στο 70-75% των ασθενών στην επικουρική θεραπεία (τόσο στην ομάδα του Stefaplex όσο και στην ομάδα της ταμοξифαίνης) και μέχρι και περίπου στο 40% των ασθενών που έλαβαν παρατεταμένη επικουρική θεραπεία (τόσο στο σκέλος του Stefaplex 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 φαρμακο-κολογικές 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 του Stefaplex 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 Stefaplex 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 αιτίας, οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίσθηκαν οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά τη ταυτοποίηση στις ομάδες του Stefaplex και της ταμοξифαίνης, 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 Stefaplex 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.

	Πολύ συχνές	Συχνές	Συνήθεις	Ασυνήθεις	Σπάνιες
Λοιμώξεις και μολύνσεις				Λοίμωξη του ουροποιητικού	
Καλοήγη και κακοήγη νεοπλασμάτα καθώς και μη προσδιοριζόμενα (συμπεριλαμβανομένων κύστεων και πολυπόδων)				Πόνος από τον όγκο (δεν εφαρμόζεται στην περίπτωση της επικουρικής και παρατεταμένης επικουρικής θεραπείας)	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος				Λευκοπενία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής			Ανορεξία, αύξηση της όρεξης, υπερχοληστερολαιμία	Γενικευμένο οίδημα	
Ψυχιατρικές διαταραχές			Κατάθλιψη	Άγχος συμπεριλαμβανομένων νευρικότητας, ευερεθιστότητας	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			Κεφαλαλγία, ζάλη	Υπνηλία, αϋπνία, διαταραχές της μνήμης, δυσαισθησίες συμπεριλαμβανομένων παραισθησιών και υποαισθησιών, διαταραχές της γεύσης, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	

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

4.9. Υπερδοσολογία: Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με **Stefaplex**. 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 Ενζυμικές αναστολέας/L02 BG04. Μη στεροειδής αναστολέας της αρωματάσης (αναστολέας της βιοσύνθεσης οιστρογόνων), αντινεοπλασματικός παράγοντας. 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, εφ' άπαξ δόσεις των 0,1, 0,5 και 2,5mg λετροζόλης κατατέλλουν 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 κατατέλλουν τις συγκεντρώσεις οιστραδιόλης, οιστρόνης και θεικής οιστρόνης στο πλάσμα κατά 75 - 95% ως προς τις αρχικές τιμές σε όλες τις ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπείας. Με δόσεις 0,5mg 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. Δε βρέθηκαν κλινικά σχετικά μετρεώσιμες 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 5mg. 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 5mg 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 εφ' άπαξ δόσεις 0,1, 0,5 και 2,5mg λετροζόλης ή στις συγκεντρώσεις ανδροστενδιόνης στο πλάσμα μεταξύ μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ημερήσιες δόσεις 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2,5 και 5mg υποδεικνύοντας ότι ο αποκλεισμός της βιοσύνθεσης των οιστρογόνων δεν οδηγεί σε συσσώρευση ανδρογόνων 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-τυφή μελέτη τυχαιοποίησης περισσότερες από 8000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χειρουργηθέντα πρώιμο καρκίνο μαστού ο οποίος είχε θετικούς ορμονοϋποδοχείς, σε μια από τις παρακάτω ομάδες : Επιλογή 1: Α. Ταμοξифαίνη για 5 έτη. Β. **Stefaplex** για 5 έτη. C. Ταμοξифαίνη για 2 έτη και στη συνέχεια **Stefaplex** για 3 έτη. D. **Stefaplex** για 2 έτη και στη συνέχεια Ταμοξифαίνη για 3 έτη. Επιλογή 2: Α. Ταμοξифαίνη για 5 έτη. Β. **Stefaplex** για 5 έτη. Τα δεδομένα στον Πίνακα 2 αντανακλούν 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. Οι ασθενείς έχουν παρακολουθηθεί για ένα 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 πρωιμότερη 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. Το **Stefaplex** μείωσε τον κίνδυνο υποτροπής κατά 19% σε σύγκριση με την ταμοξифαίνη (σχετικός κίνδυνος 0,81; $P=0,003$). Τα ποσοστά DFS για τα 5 έτη ήταν 84,0% για το **Stefaplex** και 81,4% για την ταμοξифαίνη. Η βελτίωση στη DFS με το **Stefaplex** παρατηρείται νωρίτερα από τους 12 μήνες και παραμένει για περισσότερο από 5 έτη. Το **Stefaplex** επίσης μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής σε σύγκριση με την ταμοξифαίνη 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 στο **Stefaplex** και 192 στην ταμοξифαίνη). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των αγωγών στη συνολική επιβίωση (σχετικός κίνδυνος 0,86; $P=0,15$). Η ελεύθερη απομακρυσμένη 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. Το **Stefaplex** μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο της συστηματικής έκπτωσης κατά 17% σε σύγκριση με την ταμοξифαίνη (σχετικός κίνδυνος 0,83; $P=0,02$). Εν τούτοις αν και υπήρξε υπεροχή υπέρ της λετροζόλης, μη στατιστικά σημαντική διαφορά επιτεύχθηκε στον καρκίνο στον άλλο μαστό (σχετικός κίνδυνος 0,61; $P=0,09$).Μια επεξηγηματική ανάλυση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου (DFS) ανάλογα με τη λεμφαδεनική διήθηση έδειξε ότι η λετροζόλη ήταν στατιστικά ανώτερη της ταμοξифαίνης 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 **Stefaplex**, σε σύγκριση με την ταμοξифαίνη, είχαν λιγότερες δεύτερες κακοήθειες (1,9% έναντι 2,4%). Ειδικά η επίπτωση του καρκίνου του ενδομτρίου ήταν χαμηλότερη με το **Stefaplex** σε σύγκριση με την ταμοξифαίνη (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)

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

CI = confidence interval,

¹Logrank test, στρωματοποιημένο 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 ¹
Επιβίωση ελεύθερη νόσου			
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
Επιβίωση ελεύθερη απομακρυσμένης νόσου			
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
DFS (Πρωταρχικό, ορισμός κατά πρωτόκολλο)	1	Συμβάμματα/n HR (95% CI), P	100/1546 0,73 (0,56, 0,94), 0,0159	137/1548
	2	Συμβάμματα/n HR (95% CI), P	177/917 0,85 (0,69, 1,04), 0,1128	202/911
	Συνολικά	Συμβάμματα/n HR (95% CI), P	277/2463 0,80 (0,68, 0,94), 0,0061	339/2459
DFS (εξαίρονται οι δευτερογενείς κακοήθειες)	1	Συμβάμματα/n HR (95% CI), P	80/1546 0,73 (0,54, 0,97), 0,0285	110/1548
	2	Συμβάμματα/n HR (95% CI), P	159/917 0,82 (0,67, 1,02), 0,0753	187/911
	Συνολικά	Συμβάμματα/n HR (95% CI), P	239/2463 0,79 (0,66, 0,93), 0,0063	297/2459
Distant DFS (Δευτερεύουσα)	1	Συμβάμματα/n HR (95% CI), P	57/1546 0,79 (0,56, 1,12), 0,1913	72/1548
	2	Συμβάμματα/n HR (95% CI), P	98/917 0,77 (0,59, 1,00), 0,0532	124/911
	Συνολικά	Συμβάμματα/n HR (95% CI), P	155/2463 0,78 (0,63, 0,96), 0,0195	196/2459
Συνολική επιβίωση (Δευτερεύουσα)	1	Συμβάμματα/n HR (95% CI), P	41/1546 0,86 (0,56, 1,30), 0,4617	48/1548
	2	Συμβάμματα/n HR (95% CI), P	98/917 0,84 (0,64, 1,10), 0,1907	116/911
	Συνολικά	Συμβάμματα/n HR (95% CI), P	139/2463 0,84 (0,67, 1,06), 0,1340	164/2459

Η τιμή *P* βασίζεται στη δοκιμασία logrank, στρωματοποιημένο από τη χημειοθεραπεία στην επικουρική θεραπεία για κάθε δυνατότητα τυχαιοποίησης και από κάθε δυνατότητα τυχαιοποίησης και για την 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 **Stefaplex** ήταν εξάψεις, νυχτερινές εφιδρώσεις, αρθραλγία, αύξηση βάρους και ναυτία. Από αυτές, μόνον η αρθραλγία παρουσιάστηκε σημαντικά πιο συχνά με το **Stefaplex** απ' ό,τι με την ταμοξιφαίνη (20% έναντι 13% για τη ταμοξιφαίνη). Η θεραπεία με το **Stefaplex** 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 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 **Stefaplex** (1,5%) απ' ό,τι με τη ταμοξιφαίνη (3,2%) ($P < 0,001$), ενώ η καρδιακή έκπτωση αναφέρθηκε σημαντικά πιο συχνά με το **Stefaplex** (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 φορές της ULN παρατηρήθηκαν στο 5,4% των ασθενών στην ομάδα **Stefaplex**, 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 καρκίνου του μαστού, οι οποίες ήταν ελεύθερες νόσου μετά την ολοκλήρωση της συμπληρωματικής θεραπείας με ταμοξιφαίνη (4,5 έως 6 έτη), τυχαιοποιήθηκαν είτε στο **Stefaplex** ή στο εικονικό φάρμακο. Η αναθεωρημένη ανάλυση που διεξήχθη μετά από διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 39 μηνών περίπου (70% των ασθενών παρακολουθούνται για τουλάχιστον 3 έτη) κατέδειξε ότι το **Stefaplex** 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 στο **Stefaplex**, 100 στο εικονικό φάρμακο και 15 που άλλαξαν από εικονικό φάρμακο σε **Stefaplex**). 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 συσχρηγήση 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 του **Stefaplex** και της ομάδας των εικονικών φαρμάκων στην ολική χοληστερόλη ή σε κάποιο λιπίδιο. Στην αναθεωρημένη ανάλυση του 7,7% των ασθενών στην ομάδα του **Stefaplex** αναφέρθηκαν καρδιαγγειακές ισχυμικές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σύγκριση με 6,6% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες ήταν καρδιαγγειακό έμφρακτο (**Stefaplex** 0,8%, εικονικό φάρμακο 0,6%), στηθάγχη που απαιτήθηκε επεμβατική χειρουργική (0,6% σε κάθε θεραπευτική ομάδα), πρωτοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη στηθάγχη (**Stefaplex** 1,3%, εικονικό φάρμακο 1,0%) θρομβοεμβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες (**Stefaplex** 0,6%, εικονικό φάρμακο 0,3%) και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (**Stefaplex** 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 χειρότερεψε την 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 ζυκτικότητας, 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 **Stefaplex** (λετροζόλη) 2,5mg με ταμοξιφαίνη 20mg σαν θεραπεία πρώτης γραμμής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο στάδιο καρκίνου μαστού. Σε 907 γυναίκες η λετροζόλη ήταν ανώτερη της ταμοξιφαίνης στο 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	Λετροζόλη n = 453	Ταμοξιφαίνη n = 454
Χρόνος μέχρι την εξέλιξη	Διάμεση τιμή (95% CI για δάμεση τιμή) Σχετικός κίνδυνος (HR) (95% CI), <i>P</i>	9.4 μήνες (8.9, 11.6 μήνες) 0.78, (0.62, 0.83), <0.0001	6.0 μήνες (5.4, 6.3 μήνες)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)	CR + PR (95% CI για τον ρυθμό) Λόγος πιθανοτήτων (OR) (95% CI για λόγο πιθανοτήτων), <i>P</i>	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), <i>P</i>	226 (50%) 1.62 (1.24, 2.11), 0.0004	173 (38%)
Χρόνος μέχρι την αποτυχία της θεραπείας	Διάμεση τιμή (95% για δάμεση τιμή) Σχετικός κίνδυνος (HR) (95% CI για HR), <i>P</i>	9.1 μήνες (8.6, 9.7 μήνες) 0.73, (0.64, 0.84), <0.0001	5.7 μήνες (3.7, 6.1 μήνες)

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 υποδοχών όπως επίσης και με θετική κατάσταση υποδοχών. 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 επικρατοσύνης εντόπισης του όγκου. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εξέλιξη ήταν σχεδόν δύο φορές μεγαλύτερος για το **Stefaplex** σε ασθενείς με νόσο μαλακών ιστών μόνον (διάμεση τιμή 12.1 μήνες για το **Stefaplex**, 6.4 μήνες για τη ταμοξιφαίνη) και σε ασθενείς με σπλαγγκικές μεταστάσεις (μέση τιμή 8.3 μήνες για το **Stefaplex**, 4.6 μήνες για τη ταμοξιφαίνη). Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν σημαντικά υψηλότερο για το **Stefaplex** σε ασθενείς με νόσο μαλακών ιστών μόνον (50% έναντι 34% για το **Stefaplex** και τη ταμοξιφαίνη αντίστοιχα), και για ασθενείς με σπλαγγκικές μεταστάσεις (28% **Stefaplex** 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 (**Stefaplex** σε tamoxifen) και 13 μήνες (tamoxifen σε **Stefaplex**). Η αγωγή με **Stefaplex** ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε μεταστατικό καρκίνο μαστού είχε ως αποτέλεσμα μία 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 **Stefaplex** μέχρι τουλάχιστον τους 24 μήνες. Το ποσοστό επιβίωσης στους 24 μήνες ήταν 64% για τη θεραπευτική ομάδα του **Stefaplex** έναντι 58% για τη θεραπευτική ομάδα της ταμοξιφαίνης. Η απουσία πλεονεκτήματος για το **Stefaplex** 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 **Stefaplex** (διάμεση τιμή 16.3 μήνες, 95% CI 15 έως 18 μήνες) απ' ό,τι με τη 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 (0,5mg και 2,5mg) με την οξεϊκή γεμεστρόλη και με την αμινογλουτεμίδιο 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 2,5mg και οξεϊκής γεμεστρόλης ($P=0,07$). Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν σε όφελος της λετροζόλης 2,5mg, συγκρινόμενες με την οξεϊκή γεμεστρόλη, 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 2,5mg και της αμινογλουτεμίδης ($P=0,06$). Η λετροζόλη των 2,5mg ήταν στατιστικά ανώτερη έναντι της αμινογλουτεμίδης για τον 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 ± 20,3 nmol/L χωρίς τροφή έναντι 98,7 ± 18,6 nmol/L με τροφή), αλλά το μέγεθος 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 υπ' όψη. **Κατανόηση:** Η δόση της λετροζόλης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 60%, κυρίως με τη λευκοματίνη (55%). Η συγκέντρωση της λετροζόλης στα ερυθρόκυτταρα είναι περίπου το 80% αυτής στο πλάσμα. Μετά από χορήγηση 2,5mg ^{14}C -σσημασμένης 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 ± 0,47L/kg. **Μεταβολισμός και αποβολή:** Η μεταβολική κάθαρση σε ένα 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 αίματος (περίπου 90 L/h). Τα ισόζυμια 3A4 και 2A6 του κυτοχρώματος P450 βρέθηκαν ότι είναι ικανά να μετατρέψουν τη λετροζόλη σε αυτόν τον μεταβολίτη. Σχηματισμός ελασσόνων μη καθορισμένων μεταβολιτών και απ' ευθείας απέκκριση από τα νεφρά και τα κόπρανα παίζουν μόνον ελάχιστο ρόλο στη γενική αποβολή της λετροζόλης. Μέσα σε 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση 2,5mg ^{14}C -σσημασμένης λετροζόλης σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές εθελόντριες, 88,2 ± 7,6% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και 3,8 ± 0,9% στα κόπρανα. Τουλάχιστον το 75% της ραδιενέργειας που ανακτήθηκε στα ούρα μέχρι 216 ώρες (84,7 ± 7,8% της δόσης) αποδόθηκε στο γλυκουρονίδιο του μεταβολίτη 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 2,5mg, 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 2,5mg, ενώ είναι 1,5 - 2 φορές υψηλότερες από τις τιμές σταθερής κατάστασης, που προβλέπονται από τις συγκεντρώσεις, που μετρήθηκαν μετά από μία εφάπαξ δόση, δείχνοντας μία ελαχίστη μη γραμμική σχέση στη φαρμακοκινητική της λετροζόλης επί ημερήσιας χορήγησης 2,5mg. Δεδομένου ότι τα επίπεδα σταθερής κατάστασης διατηρούνται με το πέρασμα του χρόνου, μπορεί να συναχθεί ότι δεν παρουσιάζεται συνεχής συσώρευση της λετροζόλης. Η ηλικία δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της λετροζόλης. **Ειδικοί πληθυσμοί:** Σε μία μελέτη, που περιλάμβανε 19 εθελόντριες με ποικίλο βαθμού νεφρική λειτουργία (24ωρη κάθαρση κρεατινίνης 9 - 116 mL/min) δεν βρέθηκε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της λετροζόλης μετά από εφάπαξ δόση 2,5mg. Σε μία 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 μία μελέτη που συγκρίθηκε η φαρμακοκινητική της λετροζόλης, μετά από μία εφ' άπαξ από το στόματος δόση, σε οκτώ άρρνες με κίρρωση του ήπατος και σοβαρή ηπατική βλάβη (βαθμός C κατά Child-Pugh) με αυτή υγιών εθελοντριών (N=8), η AUC και ο $t_{1/2}$ αυξήθηκαν κατά 95 και 187% αντίστοιχα. Γι' αυτόν τον λόγο το **Stefaplex** 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 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 2000mg/kg. Σε σκύλους η λετροζόλη προκάλεσε σημεία μέτριας τοξικότητας στα 100mg/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 0,3mg/kg και στα δύο είδη. *In vitro* όσο και *in vivo* έρευνες της μεταλλαξιογόνου δυναμότητας 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 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 μία ελαφρά αύξηση στην εμφάνιση εμβρυικών 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. 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 και τις προταθείσες αντενδείξεις στο 4.3. «Αντενδείξεις» και στο 4.6. «Κύηση και γαλουχία».

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα: Colloidal silicon dioxide, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, sodium starch glycolate, starch pregelatinised, magnesium stearate, hypollose, macrogol 4000, talc, titanium dioxide (E171 Cl 77891), iron oxide yellow (E172 Cl77492).

6.2. Ασυμβατότητες: Δεν εφαρμόζεται.

6.3. Διάρκεια ζωής: 36 μήνες.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη: Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία ≤25°C. Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5. Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη: Κουτί που περιέχει 3 blisters των 10 επικαλυμένων με λεπτό μένιο δισκίων, χρώματος κίτρινου, διαμέτρου περίπου 6,5mm και βάρους περίπου 126,5mg. Λιανική τιμή: 135,23 EYPΩ

6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού: Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες χρήσης/χειρισμού.

7. Κράτος άδειας κυκλοφορίας: OPUS - MATERIA Ε.Π.Ε., Παλαιολόγος 33, 175 64 - Παλ. Φάληρο, Τηλ: 210 940 84 20, Fax: 210 941 23 33.

8. Αριθμός άδειας κυκλοφορίας: ΕΟΦ/68901/08/28-01-2009.

9. Ημερομηνία της πρώτης άδειας κυκλοφορίας / Ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας: 28 Ιανουαρίου 2009.

10. Ημερομηνία της (μερικής) ανανέωσης του κειμένου: 28 Ιανουαρίου 2009.