

240/86

Nhãn phụ
(được dán sau khi nhập khẩu)



**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**
Lần đầu: 12/6/2014

Rx - Thuốc bán theo đơn

Femara

Mỗi viên nén bao phim chứa 2,5 mg Letrozole. Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim. SDK XX-XXXX-XX

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định: xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng

Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

NSX, HD, Số lô SX: xem "MFD", "EXP", "LOT" trên bao bì. Ngày hết hạn là ngày 01 của tháng hết hạn in trên bao bì.

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C. Tránh ẩm.

Sản xuất tại: Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Thụy Sĩ

Nhà nhập khẩu: Vimademes Binh Duong, Số 18 L1-2 VS, P. II, Đường số 3, KCN Việt Nam-Singapore 2, Thủ Đức-Một tỉnh Bình Dương

Các thông tin khác xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo



Femara
2,5 mg

letrozol.

NOVARTIS

Non-steroidal aromatase inhibitor (inhibitor of estrogen synthesis); anti-neoplastic agent

Nichtsteroidaler Aromatasehemmer (Hemmer der Östrogensynthese); Antineoplastikum

30 tablets/Tabletten 2,5 mg

Femara 2,5 mg
30 comprimés

Femara 2,5 mg

30 Tabletten

1 Tablette/comprimé/tablet/comprimido =

letrozol 2,5 mg, exclp. pro compr. obduct.

Novartis Pharma AG

Basle, Switzerland/Suiza

For oral use. Do not store above 30 °C. Protect from moisture. Keep out of the reach and sight of children

Zum Einnehmen. Nicht über 30 °C lagern. Vor Feuchtigkeit schützen. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

2043437
U13

Femara
2,5 mg

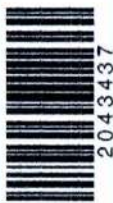
letrozol.

NOVARTIS

Inhibidor no esteroide de la aromatasa (inhibidor de la síntesis estrogénica); antineoplásico

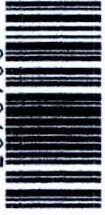
Inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase (inhibiteur de la synthèse des estrogènes); antinéoplasique

30 comprimidos/comprimés 2,5 mg



2043437

20274374



 **lackfrei**
free of varnish

Farben: **black040** **red185** **blue544**

 **NOVARTIS**

Format: **45.0 x 21.0 x 85.0 mm**

Stanzk: **az10331**

Produktnr.: **2043437**

Ersetzt PM.: **2001766**

Kurztext: **FEMARA FCT 2.5MG 3x10**

Land: **U13**

Flattermark.: **043437**

Progr. Nr.: **f2043437_u13**

ZDB: **1008290_099_000_01**

Serv. Auftrag Nr.: **4010789**

KD-Auftrag Nr./LM: **31967_EG**

Proof No./Datum: **bs - 2 - 03.01.08**

Werk: **Stein**

Rondo

Gewerbstrasse 11
CH-4123 Allschwil
Tel. 061/486 87 87
Fax 061/486 87 50

Druck und Verpackung

Approval Box only to be filled in case AWF is not used

Checking against manuscript according to BPMSCM0036.
To be signed by AwOps, Basel

Textual approval.
To be signed by DRA.

QA according to SOPSCM0062.
To be signed by QA Function.

Fi

T

Dat

Visi

Nox

Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.
Novartis Pharma Stein AG, Thuy Si				
Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.
Novartis Pharma Stein AG, Thuy Si				
Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.
Novartis Pharma Stein AG, Thuy Si				
Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.
Novartis Pharma Stein AG, Thuy Si				
Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.
Novartis Pharma Stein AG, Thuy Si				
Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.
Novartis Pharma Stein AG, Thuy Si				
Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.
Novartis Pharma Stein AG, Thuy Si				
Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.	Femara 2,5 mg letrozol.
Novartis Pharma Stein AG, Thuy Si				



NOVARTIS



Rx - Thuốc bán theo đơn

Femara®

Thuốc ức chế aromatase không steroid (thuốc ức chế sinh tổng hợp estrogen), thuốc chống khối u tân sinh.

THÀNH PHẦN VÀ DẠNG BÀO CHẾ

Hoạt chất: 4,4'-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-methylene]bis-benzonitrile (INN/USAN= letrozole).

Mỗi viên nén bao phim chứa 2,5 mg letrozole.

Danh mục tá dược, xem phần TÁ DƯỢC.

Viên nén bao phim màu vàng sẫm, hình tròn, hai mặt hơi lồi, có cạnh xiên, một mặt có khắc chữ "FV", mặt kia có chữ "CG".

CHỈ ĐỊNH

- Điều trị bổ trợ cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn đầu, có thụ thể hormone dương tính.
- Điều trị bổ trợ kéo dài cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn đầu trước đây đã được trị liệu bổ trợ chuẩn bằng tamoxifen.
- Trị liệu đầu tay cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú tiến triển phụ thuộc hormone.
- Điều trị ung thư vú tiến triển ở phụ nữ mãn kinh tự nhiên hoặc nhân tạo, trước đây đã được điều trị với các thuốc kháng estrogen.
- Điều trị tiền phẫu thuật ở phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú khu trú với thụ thể hormone dương tính, để cho phép phẫu thuật bảo tồn vú ở phụ nữ vốn không được xem là đối tượng cho loại phẫu thuật này. Điều trị tiếp tục sau phẫu thuật cần theo đúng trị liệu chuẩn.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Người lớn và bệnh nhân cao tuổi

Liều Femara được khuyến cáo là 2,5 mg, 1 lần/ngày. Trong điều trị bổ trợ và bổ trợ kéo dài, nên tiếp tục dùng Femara trong 5 năm hoặc cho đến khi có tái phát khối u, tùy theo sự kiện nào đến trước. Ở bệnh nhân bị di căn, cần tiếp tục điều trị bằng Femara cho đến khi thấy rõ sự tiến triển của khối u. Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Trẻ em

Không dùng thuốc này cho trẻ em.

Bệnh nhân bị suy gan và/ hoặc suy thận

Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân bị suy gan hoặc suy thận (độ thanh thải creatinine ≥ 10 mL/phút). Tuy nhiên, cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân bị suy gan nặng (chỉ số Child-Pugh loại C) (xem phần DƯỢC ĐỘNG HỌC).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của tá dược.

- Tình trạng nội tiết tiền mãn kinh; có thai, cho con bú (xem phần PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ và CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của bác sĩ.

Suy thận

Femara chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 10 mL/phút. Cần cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra đối với những bệnh nhân này trước khi dùng Femara.

Suy gan

Ở bệnh nhân bị suy gan nặng (chỉ số Child-Pugh loại C), phơi nhiễm toàn thân và thời gian bán hủy cuối cùng xấp xỉ gấp đôi so với người tình nguyện khỏe mạnh. Vì vậy những bệnh nhân này phải được giám sát chặt chẽ (xem phần DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Tác động trên xương

Đã có báo cáo về loãng xương và/hoặc gãy xương khi dùng Femara. Vì vậy khuyến cáo theo dõi độ chắc của xương trong suốt thời gian điều trị (xem các phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN và DƯỢC LỰC HỌC).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Các nghiên cứu về tương tác trên lâm sàng với cimetidine và warfarin cho thấy việc sử dụng phối hợp Femara với những thuốc này không gây ra tương tác thuốc đáng kể trên lâm sàng.

Một đánh giá các dữ liệu của thử nghiệm lâm sàng cho thấy không có chứng cứ về các tương tác lâm sàng khác có liên quan với các thuốc thường được kê đơn khác.

Đến nay chưa có kinh nghiệm lâm sàng về việc dùng Femara phối hợp với các thuốc chống ung thư khác.

Letrozole ức chế *in vitro*, các cytochrome P₄₅₀-isozyme 2A6 và ức chế vừa phải đối với 2C19. CYP 2A6 không đóng vai trò chủ yếu trong sự chuyển hóa thuốc. Trong các thử nghiệm *in vitro*, letrozole thực chất không thể ức chế sự chuyển hóa diazepam (một cơ chất của CYP2C19) ở nồng độ cao hơn khoảng 100 lần so với nồng độ quan sát được trong huyết tương ở trạng thái ổn định. Vì vậy, không chắc xảy ra những tương tác có liên quan trên lâm sàng với CYP2C19. Tuy nhiên, cần thận trọng khi dùng đồng thời các thuốc có khuynh hướng phụ thuộc chủ yếu vào các isoenzyme này và thuốc có chỉ số điều trị hẹp.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Có thai

Chống chỉ định dùng Femara trong khi có thai (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Các trường hợp chỉ có đơn độc một dị tật bẩm sinh (dính môi bé hoặc môi lớn, cơ quan sinh dục không rõ ràng) đã được báo cáo ở các phụ nữ có thai dùng Femara (xem phần CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG)

Phụ nữ có khả năng mang thai

Thầy thuốc cần thảo luận về việc nhất thiết phải có biện pháp ngừa thai đầy đủ với những phụ nữ có khả năng mang thai bao gồm cả những người trước, trong và sau giai đoạn mãn kinh hoặc những người mới mãn kinh cho đến khi tình trạng sau mãn kinh đã xác định hoàn toàn (xem phần CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG).

Cho con bú

Chống chỉ định dùng Femara trong khi cho con bú (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

TÁC ĐỘNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ SỬ DỤNG MÁY MÓC

Vì mệt mỏi và chóng mặt đã được ghi nhận khi sử dụng Femara và thỉnh thoảng có báo cáo về buồn ngủ, nên thận trọng khi lái xe hoặc sử dụng máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Nói chung Femara được dung nạp tốt qua tất cả các nghiên cứu như là một trị liệu đầu tay và trị liệu thứ hai đối với ung thư vú tiến triển, là điều trị hỗ trợ đối với ung thư vú giai đoạn đầu và điều trị hỗ trợ kéo dài cho phụ nữ trước đây đã có trị liệu chuẩn bằng tamoxifen. Khoảng 1/3 bệnh nhân được điều trị bằng Femara trong nhóm có di căn và điều trị tân hỗ trợ, khoảng 75% bệnh nhân trong nhóm hỗ trợ (cả 2 nhóm Femara và tamoxifen, với thời gian điều trị trung bình là 60 tháng) và khoảng 80% bệnh nhân trong nhóm hỗ trợ kéo dài (cả 2 nhóm Femara và giả dược, với thời gian điều trị trung bình là 60 tháng) gặp các phản ứng bất lợi. Nói chung về bản chất, các phản ứng bất lợi quan sát được chủ yếu là nhẹ hoặc trung bình, và hầu hết có liên quan với sự thiếu estrogen.

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất trong các nghiên cứu lâm sàng là nóng bừng, đau khớp, buồn nôn và mệt mỏi. Nhiều phản ứng bất lợi có thể quy cho là hậu quả dược lý thông thường do sự thiếu hụt estrogen (ví dụ nóng bừng mặt, rụng tóc và chảy máu âm đạo).

Các phản ứng phụ của thuốc sau đây được liệt kê trong Bảng 1 đã được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng và từ kinh nghiệm hậu mãi với Femara.

Các phản ứng phụ được xếp loại theo đề mục về tần suất, đầu tiên là hay gặp nhất, sử dụng quy ước sau đây: rất hay gặp ($\geq 1/10$), hay gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), bao gồm cả các báo cáo lẻ tẻ.

Bảng 1

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng Ít gặp	Nhiễm trùng đường tiểu
U tân sinh lành tính, ác tính và không đặc hiệu (bao gồm nang và polyp) Ít gặp	Đau do khối u ⁶⁾
Rối loạn về máu và hệ bạch huyết Ít gặp	Giảm bạch cầu
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng Hay gặp Ít gặp	Chán ăn, tăng ngon miệng, tăng cholesterol máu Phù nề toàn thân
Rối loạn tâm thần Hay gặp Ít gặp	Trầm cảm Lo âu ¹⁾
Rối loạn hệ thần kinh Hay gặp Ít gặp	Nhức đầu, chóng mặt Buồn ngủ, mất ngủ, giảm trí nhớ, rối loạn cảm giác ²⁾ , rối loạn vị giác, tai biến mạch máu não, hội chứng ống cổ tay
Rối loạn ở mắt Ít gặp	Đục thủy tinh thể, kích ứng mắt, nhìn mờ
Rối loạn ở tim Ít gặp	Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh

Rối loạn mạch Ít gặp Hiếm gặp	Viêm tĩnh mạch huyết khối ⁽³⁾ , tăng huyết áp, các biến cố do tim thiếu máu cục bộ ^(7,8) Thuyên tắc phổi, huyết khối động mạch, nhồi máu mạch máu não.
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất Ít gặp	Khó thở, ho
Rối loạn tiêu hóa Hay gặp Ít gặp	Buồn nôn, nôn, khó tiêu, táo bón, tiêu chảy Đau bụng, viêm miệng, khô miệng
Rối loạn gan mật Ít gặp Rất hiếm gặp	Tăng men gan Viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da Hay gặp Ít gặp Rất hiếm gặp	Rụng tóc, tăng đỏ mô hôi, nổi ban ⁽⁴⁾ . Ngứa, da khô, nổi mề đay Phù mạch, phản ứng phản vệ, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hồng ban đa dạng
Rối loạn cơ xương và mô liên kết Rất hay gặp Hay gặp Ít gặp Không rõ ⁽⁹⁾	Đau khớp Đau cơ, đau xương, loãng xương, gãy xương Viêm khớp Ngón tay cò súng (trigger finger)
Rối loạn thận và tiết niệu Ít gặp	Tiểu nhiều lần.
Rối loạn hệ sinh sản và rối loạn ở vú Ít gặp	Chảy máu âm đạo, tiết dịch âm đạo, khô âm đạo, đau vú
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm thuốc Rất hay gặp Hay gặp Ít gặp	Nóng bừng Mệt mỏi ⁽⁵⁾ , phù ngoại biên Sốt, khô niêm mạc, khát
Nghiên cứu Hay gặp Ít gặp	Tăng cân Sụt cân

- (1) bao gồm bồn chồn, cáu kỉnh
- (2) bao gồm dị cảm, giảm cảm giác
- (3) bao gồm viêm tĩnh mạch huyết khối nông và sâu
- (4) bao gồm ban đỏ, ban dát sần, ban dạng vảy nến và mụn nước
- (5) bao gồm suy nhược và khó chịu
- (6) trong trường hợp di căn/điều trị tân bổ trợ
- (7) trong trường hợp điều trị bổ trợ, bất kể do nguyên nhân nào, các phản ứng bất lợi sau đây đã xảy ra trong nhóm dùng Femara và nhóm dùng tamoxifen theo thứ tự tương ứng: thuyên tắc huyết khối (2,1% so với 3,6%), đau thắt ngực (1,1% so với 1,0%), nhồi máu cơ tim (1,0% so với 0,5%) và suy tim (0,8% so với 0,5%) (xem phần DƯỢC LÝ HỌC – Điều trị bổ trợ)
- (8) Trong chế độ điều trị bổ trợ kéo dài, với thời gian điều trị trung bình là 60 tháng với letrozole và 37 tháng với giả dược, các phản ứng phụ của thuốc sau đây đã được báo cáo tương ứng với Femara và giả dược (không bao gồm các trường hợp chuyển sang dùng Femara): đau ngực mới hoặc nặng lên (1,4% so với 1,0%); đau ngực cần phải phẫu thuật (0,8% so với 0,6%); nhồi máu cơ tim (1,0% so

với 0,7%); biến cố thuyên tắc mạch huyết khối(0,9% so với 0,3%); đột quy/TIA (1,5% so với 0,8%) (xem phần DƯỢC LỰC HỌC – Điều trị hỗ trợ kéo dài)

- (9) Dựa vào kinh nghiệm hậu mãi. Vì độ lớn của quần thể bệnh nhân dùng Femara là không rõ, nên không thể ước tính chắc chắn tần suất của các phản ứng này, vì thế gọi là "không rõ"

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

Đã ghi nhận các trường hợp lẻ tẻ về quá liều với Femara.

Chưa rõ biện pháp điều trị đặc hiệu cho trường hợp quá liều; biện pháp xử lý là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ.

DƯỢC LỰC HỌC

Các đặc tính dược lực học

Việc loại trừ tác dụng kích thích qua trung gian estrogen là điều kiện tiên quyết để tạo được đáp ứng của khối u trong những trường hợp mà sự phát triển mô khối u phụ thuộc vào sự hiện diện của estrogen. Ở phụ nữ sau mãn kinh, estrogen chủ yếu được tạo thành nhờ tác động của enzyme aromatase là chất biến đổi androgen của tuyến thượng thận - chủ yếu là androstenedione và testosterone - thành oestrone (E1) và oestradiol (E2). Vì vậy, sự ức chế sinh tổng hợp estrogen ở mô ngoại biên và mô ung thư có thể đạt được do sự ức chế chuyên biệt enzyme aromatase.

Letrozole là một chất ức chế aromatase không steroid. Chất này ức chế enzyme aromatase bằng cách cạnh tranh gắn vào hem của tiểu đơn vị cytochrome P₄₅₀ của enzyme, dẫn đến giảm sinh tổng hợp estrogen ở tất cả các mô.

Ở phụ nữ sau mãn kinh khỏe mạnh, các liều đơn 0,1 mg, 0,5 mg và 2,5 mg letrozole ức chế oestrone huyết thanh từ 75-78% và ức chế oestradiol 78% so với mức ban đầu. Sự ức chế tối đa đạt được từ 48-78 giờ.

Ở bệnh nhân sau mãn kinh bị ung thư vú tiến triển, liều dùng 0,1 – 5 mg/ngày ức chế nồng độ oestradiol, oestrone và oestrone sulphate trong huyết tương từ 75-95% so với mức ban đầu ở tất cả bệnh nhân được điều trị. Với liều 0,5 mg và cao hơn, các nồng độ oestrone và oestrone sulphate ở thấp hơn giới hạn có thể phát hiện được trong các thử nghiệm, cho thấy là sự ức chế estrogen đạt được nhiều hơn khi dùng những liều này. Sự ức chế estrogen được duy trì trong suốt thời gian điều trị ở tất cả các bệnh nhân.

Letrozole có tính đặc hiệu cao trong việc ức chế hoạt động của aromatase. Chưa ghi nhận sự giảm sinh steroid của tuyến thượng thận. Chưa thấy những thay đổi có liên quan về lâm sàng về các nồng độ của cortisol, aldosterone, 11-deoxycortisol, 17-hydroxy-progesterone và ACTH trong huyết tương, hoặc hoạt tính của renin trong huyết tương trong số những bệnh nhân sau mãn kinh được điều trị với liều letrozole 0,1 – 5 mg/ngày. Thử nghiệm kích thích ACTH được thực hiện sau 6-12 tuần điều trị với liều 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg và 5 mg không cho thấy sự suy giảm nào về sản xuất aldosterone hoặc cortisol. Vì vậy, không cần bổ sung glucocorticoid và corticoid khoáng.

Không có thay đổi nào được ghi nhận về nồng độ androgen trong huyết tương (androstenedione và testosterone) ở những phụ nữ sau mãn kinh khỏe mạnh sau khi dùng các liều đơn 0,1 mg, 0,5 mg và 2,5 mg letrozole hoặc thay đổi về nồng độ androstenedione trong huyết tương ở những bệnh nhân sau mãn kinh được điều trị liều 0,1 – 5 mg/ngày, cho thấy là sự ức chế sinh tổng hợp estrogen không dẫn đến tích lũy các tiền chất của androgen. Các nồng độ LH và FSH trong huyết tương không bị ảnh hưởng bởi letrozole ở bệnh nhân, chức năng tuyến giáp cũng không bị ảnh hưởng khi được đánh giá bằng thử nghiệm dùng TSH, T4 và T3.

Điều trị bổ trợ

Nghiên cứu BIG 1-98

BIG-98 là một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi đa trung tâm với trên 8.000 phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú giai đoạn đầu có thụ thể hormone dương tính và đã phẫu thuật cắt bỏ u, với một trong các nhóm điều trị sau:

- A. tamoxifen trong 5 năm
- B. Femara trong 5 năm
- C. tamoxifen trong 2 năm sau đó dùng Femara trong 3 năm
- D. Femara trong 2 năm sau đó dùng tamoxifen trong 3 năm

Nghiên cứu này được thiết kế để trả lời hai câu hỏi chính: liệu dùng Femara trong 5 năm có tốt hơn dùng tamoxifen trong 5 năm (Phân tích cốt lõi chính và Phân tích các nhóm đơn trị liệu) và liệu việc chuyển sang điều trị bằng nội tiết trong 2 năm có tốt hơn việc tiếp tục điều trị bằng một loại thuốc trong suốt 5 năm (Phân tích điều trị tiếp theo).

Kết cuộc chính là còn sống không mắc bệnh (DFS), kết cuộc phụ là còn sống nói chung (OS), còn sống không mắc bệnh trong thời gian dài (DDFS), còn sống không mắc bệnh toàn thân (SDFS), ung thư vú hai bên xâm lấn và thời gian đến lúc bị di căn xa.

Kết quả sau thời gian theo dõi trung bình 26 tháng

Các dữ liệu ở Bảng 2 phản ánh kết quả của Phân tích cốt lõi chính (PCA) bao gồm các dữ liệu từ nhóm không chuyển sang điều trị khác (các nhóm A và B) cùng các dữ liệu đã được rút lại còn 30 ngày sau khi chuyển sang điều trị khác ở 2 nhóm chuyển (các nhóm C và D). Phân tích này được tiến hành khi thời gian điều trị trung bình là 24 tháng và thời gian theo dõi trung bình là 26 tháng. Dùng Femara trong 5 năm tốt hơn dùng tamoxifen về tất cả các kết cuộc ngoại trừ còn sống nói chung và ung thư vú hai bên.

Bảng 2 Số còn sống không mắc bệnh và còn sống nói chung (nhóm PCA ITT) với thời gian theo dõi trung bình 26 tháng

	Femara N = 4003	Tamoxifen N = 4007	Tỷ số nguy cơ (95% CI)	Trị số P ¹
Còn sống không mắc bệnh (kết cuộc chính)				
- Các trường hợp (toàn bộ, xác định qua đề cương nghiên cứu)	351	428	0,81 (0,70, 0,93)	0,0030
Thời gian đến lúc bị di căn xa (kết cuộc phụ)	184	249	0,73 (0,60, 0,88)	0,0012
Còn sống không mắc bệnh trong thời gian dài (kết cuộc phụ)	265	318	0,82 (0,70, 0,97)	0,0204
Còn sống nói chung (kết cuộc phụ)				
- Số tử vong (tổng số)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	0,1546
Còn sống không mắc bệnh toàn thân (kết cuộc phụ)	323	383	0,83 (0,72, 0,97)	0,0172
Ung thư vú hai bên (xâm lấn) (kết cuộc phụ)	19	31	0,61 (0,35, 1,08)	0,0910

CI = khoảng tin cậy

¹ Phép thử Logrank, được phân tầng bằng cách chọn ngẫu nhiên và sử dụng hóa liệu pháp hỗ trợ trước.

Kết quả MAA với thời gian theo dõi trung bình 73 tháng

Phân tích các nhóm đơn trị liệu (MAA) trong đó bao gồm các dữ liệu về các nhóm đơn trị liệu, chỉ cung cấp thông tin cập nhật trong thời gian dài thích hợp về mặt lâm sàng về hiệu quả của đơn trị liệu Femara so sánh với đơn trị liệu tamoxifen (Bảng 3). Trong năm 2005, dựa trên các dữ liệu PCA được trình bày trong bảng 2 và trong khuyến cáo bởi Hội đồng Kiểm soát Dữ liệu độc lập, các nhóm đơn trị liệu tamoxifen được biết tên thuốc và bệnh nhân được phép chuyển sang dùng Femara. 26% bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên đã chuyển sang dùng Femara – bao gồm cả một số lượng rất nhỏ bệnh nhân chuyển sang dùng các thuốc ức chế aromatase khác. Để tìm hiểu ảnh hưởng của việc chuyển đổi có lựa chọn này, theo dõi kiểm duyệt phân tích vào ngày chuyển đổi có lựa chọn (trong nhóm dùng tamoxifen) được tổng kết cho MAA (Bảng 4).

Với thời gian theo dõi trung bình 73 tháng và thời gian điều trị trung bình 60 tháng, nguy cơ của DSF giảm một cách đáng kể khi dùng Femara so với tamoxifen (phân tích MAA ITT: HR 0.88%; CI 95% 0,78, 0,99; P = 0,03); khẳng định các kết quả của PCA 2005. Phân tích có kiểm duyệt của DFS cho thấy lợi ích tương tự nhau (HR 0.85%; CI 95% 0,75, 0,96). Tương tự như vậy, phân tích cập nhật cũng khẳng định sự vượt trội của Femara trong làm giảm nguy cơ của các trường hợp còn sống không mắc bệnh trong thời gian dài (HR 0.87% 0,76, 1,00) và tăng thời gian đến lúc di căn xa (HR 0.85%; CI 95% 0,72, 1,00). Hơn nữa, số còn sống nói chung theo xu hướng có ý nghĩa trong phân tích ITT. Phân tích có kiểm duyệt của số còn sống nói chung cho thấy lợi ích lớn hơn đáng kể (HR 0.82% 0,70, 0,96) ưu thế của nhóm dùng Femara.

Bảng 3 Số còn sống không mắc bệnh và còn sống nói chung (nhóm MAA ITT) với thời gian theo dõi trung bình 73 tháng

	Femara N = 2463	Tamoxifen N = 2459	Tỷ số nguy cơ (95% CI)	Trị số P ¹
Còn sống không mắc bệnh (kết cuộc chính)				
- Các trường hợp (toàn bộ, xác định qua đề cương nghiên cứu)	509	565	0,88 (0,78, 0,99)	0,03
Thời gian bị di căn xa (kết cuộc phụ)	257	298	0,85 (0,72, 1,00)	0,045
Còn sống không mắc bệnh trong thời gian dài (di căn) (kết cuộc phụ)	385	432	0,87 (0,76, 1,00)	0,049
Còn sống nói chung (kết cuộc phụ)				
- Số tử vong (tổng số)	303	343	0,87 (0,75, 1,02)	0,08
Còn sống không mắc bệnh toàn thân (kết cuộc phụ)	465	512	0,89 (0,79, 1,01)	0,065
Ung thư vú hai bên (xâm lấn) (kết cuộc phụ)	34	44	0,76 (0,49, 1,19)	0,2
Phân tích có kiểm duyệt của DFS	509	543	0,85 (0,75, 0,96)	-
Phân tích có kiểm duyệt của số còn sống nói chung	338	338	0,82 (0,70, 0,96)	-

CI = khoảng tin cậy

¹ Phép thử Logrank, được phân tầng bằng cách chọn ngẫu nhiên và sử dụng hóa liệu pháp hỗ trợ trước.

Phân tích điều trị tiếp theo

Phân tích điều trị tiếp theo (STA) được tiến hành với thời gian theo dõi trung bình là 48 tháng tập trung vào câu hỏi chính thứ hai của nghiên cứu. Phân tích chính cho STA là từ nhóm chuyển (hoặc các nhóm đơn trị liệu trong cùng thời gian) + 30 ngày (STA-S) với phép thử hai-bên áp dụng cho việc so sánh từng cặp nhóm ở mức 2,5%. Thêm nữa, việc phân tích thăm dò cũng được tiến hành từ lúc xếp ngẫu nhiên (STA-R) với thời gian theo dõi trung bình là 67 tháng, với kết quả của mỗi sự so sánh được tổng kết bởi các tỷ số nguy cơ và khoảng tin cậy 99%.

Với thời gian theo dõi trung bình 48 tháng không có những sự khác biệt đáng kể trong bất cứ kết cuộc nào từ nhóm chuyển trong Phân tích Điều trị Tiếp theo đối với đơn trị liệu (ví dụ như [dùng Tamoxifen trong 2 năm sau đó dùng] Femara trong 3 năm so với dùng tamoxifen trên 2 năm, DFS HR 0,89; CI 97,5% 0,68, 1,15 và [dùng Femara trong 2 năm sau đó dùng] tamoxifen trong 3 năm so với dùng Femara trên 2 năm, DFS HR 0,93; CI 97,5% 0,71, 1,22). Với thời gian theo dõi trung bình 67 tháng nói chung, không có những khác biệt đáng kể trong bất cứ kết cuộc nào từ lựa chọn ngẫu nhiên trong Phân tích Điều trị Tiếp theo (ví dụ như dùng tamoxifen trong 2 năm sau đó dùng Femara trong 3 năm so với dùng Femara trong 5 năm, DFS HR 1,10; CI 99% 0,86, 1,41; dùng Femara trong 2 năm sau đó dùng tamoxifen trong 3 năm so với dùng Femara trong 5 năm, DFS HR 0,96; CI 99% 0,74, 1,24). Không có bằng chứng rằng sự phối hợp tiếp theo của Femara và tamoxifen là tốt hơn khi chỉ dùng Femara trong 5 năm.

Dữ liệu an toàn với thời gian điều trị trung bình 60 tháng

Trong nghiên cứu BIG-98 với thời gian điều trị trung bình 60 tháng, các tác dụng phụ quan sát thấy là phù hợp với hồ sơ an toàn của thuốc. Các phản ứng bất lợi nhất định cũng đã được xác định cho phân tích trước, dựa vào các đặc tính dược lý và hồ sơ tác dụng phụ đã biết của hai thuốc.

Các phản ứng bất lợi đã được phân tích bắt kể mối liên hệ của thuốc. Hầu hết các phản ứng bất lợi được báo cáo (khoảng 75% bệnh nhân được báo cáo có 1 hoặc nhiều phản ứng bất lợi) là cấp độ 1 và cấp độ 2 theo tiêu chuẩn CTC phiên bản 2.0/CTCAE, phiên bản 3.0. Khi xem xét tất cả các cấp độ trong điều trị nghiên cứu, các biến cố được quan sát thấy ở Femara có tỷ lệ cao hơn so với tamoxifen: đối với tăng cholesterol máu (52% so với 29%), gãy xương (10,1% so với 7,1%), nhồi máu cơ tim (1% so với 0,5%), loãng xương (5,1% so với 2,7%) và đau khớp (25,2% so với 20,4%).

So với Femara, đã quan sát thấy nhóm tamoxifen có tỷ lệ cao hơn về nóng bừng (38% so với 33%), ra mồ hôi về đêm (17% so với 15%), chảy máu âm đạo (13% so với 5,2%), táo bón (2,9% so với 2,0%), các biến cố thuyên tắc mạch (3,6% so với 2,1%), tăng sinh/ung thư nội mạc tử cung (2,9% so với 0,3%), tăng sản/ung thư nội mạc tử cung (1,8% so với 0,3%).

Điều trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn đầu, nghiên cứu D2407

Nghiên cứu D2407 là một nghiên cứu giai đoạn III, biết rõ tên thuốc, ngẫu nhiên, đa trung tâm được thiết kế để so sánh hiệu quả của điều trị hỗ trợ letrozole với tamoxifen về mật độ chất khoáng trong xương (BMD), các chỉ số xương và các chỉ số lipid huyết thanh khi nhịn đói. Tổng số 262 phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú nguyên phát nhạy cảm với hormone đã được cắt bỏ u đã được lựa chọn ngẫu nhiên để dùng letrozole 2,5 mg/ngày trong 5 năm, hoặc tamoxifen 20 mg/ngày trong 2 năm sau đó dùng letrozole 2,5 mg/ngày trong 3 năm.

Mục đích ban đầu là so sánh tác dụng trên BMD cột sống thắt lưng (L2 – L4) của letrozole so với tamoxifen, được đánh giá theo tỉ lệ phần trăm thay đổi của BMD cột sống thắt lưng tại thời điểm 2 năm so với mức ban đầu.

Sau 24 tháng, BMD cột sống thắt lưng (L2 – L4) có mức giảm trung bình 4,1% ở nhóm dùng letrozole so với mức tăng trung bình 0,3% ở nhóm dùng tamoxifen (sự khác biệt = 4,4%). Sau 2 năm, sự khác biệt trung bình nói chung về thay đổi BMD cột sống thắt lưng giữa letrozole và tamoxifen là có ý nghĩa thống kê với ưu thế tamoxifen ($P < 0,0001$). Các dữ liệu hiện tại chỉ ra rằng không có bệnh nhân nào có BMD bình thường lúc ban đầu (điểm T là -1,9) trở thành loãng xương sau 2 năm và chỉ có 1 bệnh nhân bị thiếu xương lúc ban đầu (điểm T là -1,9) tiến triển thành loãng xương trong thời gian điều trị (đánh giá bằng xét duyệt trung tâm).

Các kết quả của BMD xương hông toàn bộ là tương tự như của BMD cột sống thắt lưng. Tuy nhiên những sự khác biệt ít được công bố hơn. Sau 2 năm, một sự khác biệt đáng kể với ưu thế tamoxifen đã được quan sát thấy ở nhóm an toàn BMD toàn bộ và tất cả các phân nhóm ($P < 0,0001$). Trong thời gian 2 năm, gãy xương đã được báo cáo ở 20 bệnh nhân (15%) trong nhóm dùng letrozole và 22 bệnh nhân (17%) trong nhóm dùng tamoxifen.

Trong nhóm dùng tamoxifen, nồng độ cholesterol toàn phần trung bình giảm 16% sau 6 tháng so với mức ban đầu; một mức giảm tương tự cũng quan sát thấy ở những lần thăm khám sau cho đến 24 tháng. Trong nhóm dùng letrozole, nồng độ cholesterol toàn phần trung bình là tương đối ổn định theo thời gian, không có sự tăng đáng kể trong mỗi lần thăm khám. Các khác biệt giữa 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê với ưu thế tamoxifen tại mỗi thời điểm ($P < 0,0001$).

Điều trị bổ trợ kéo dài

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm, có kiểm soát giả dược (CFEM345G MA-17) thực hiện trên hơn 5.100 bệnh nhân sau mãn kinh bị ung thư vú có thụ thể dương tính hoặc bệnh nhân bị ung thư vú không rõ nguyên phát là những người vẫn duy trì tình trạng không mắc bệnh sau khi hoàn tất điều trị bổ trợ với tamoxifen (4,5 năm đến 6 năm) được chọn ngẫu nhiên vào nhóm dùng Femara hay nhóm dùng giả dược.

Phân tích chính đã được thực hiện với thời gian theo dõi trung bình khoảng 28 tháng (25% bệnh nhân được theo dõi đến 38 tháng) cho thấy Femara làm giảm đáng kể nguy cơ tái phát 42% so với giả dược (tỷ số nguy cơ 0,58; $P=0,00003$). Những phân tích về độ nhạy đã xác nhận độ tin cậy của các dữ liệu. Lợi ích có ý nghĩa thống kê về số bệnh nhân còn sống không mắc bệnh (DFS) với ưu thế letrozole đã được ghi nhận, bất kể tình trạng hạch - tỷ số nguy cơ 0,48 ở bệnh nhân không hạch, $P=0,002$, tỷ số nguy cơ 0,61, $P=0,002$ ở bệnh nhân có hạch.

Ủy ban Kiểm tra Các dữ liệu và Độ an toàn độc lập đã khuyến cáo rằng phụ nữ, những người không còn mắc bệnh trong nhóm dùng giả dược được phép chuyển sang dùng Femara cho tới 5 năm khi mà nghiên cứu đã biết rõ tên thuốc vào năm 2003. Trong khi cập nhật, phân tích cuối cùng được tiến hành vào năm 2008, 1551 phụ nữ (60% số họ thích hợp để chuyển) đã chuyển từ giả dược sang dùng Femara với thời gian trung bình 31 tháng sau khi hoàn thành trị liệu tamoxifen bổ trợ. Thời gian dùng Femara trung bình là 40 tháng sau khi chuyển.

Phân tích cuối cùng cập nhật được tiến hành với thời gian theo dõi trung bình là 62 tháng đã xác nhận sự giảm đáng kể nguy cơ tái phát ung thư vú của Femara so với giả dược, mặc dù 60% bệnh nhân thích hợp trong nhóm dùng giả dược chuyển sang dùng Femara sau khi nghiên cứu đã biết rõ tên thuốc. Trong nhóm dùng Femara, thời gian điều trị trung bình là 60 tháng; trong nhóm dùng giả dược, thời gian điều trị trung bình là 37 tháng. Tỷ lệ DFS sau 4 năm xác định theo đề cương được chỉ định là như nhau ở nhóm dùng Femara trong cả hai phân tích năm 2004 và 2008, xác nhận sự ổn định của dữ liệu và hiệu quả mạnh của điều trị dài ngày bằng Femara. Trong nhóm dùng giả dược, sự tăng về tỷ lệ DFS sau 4 năm trong phân tích cập nhật phản ánh một cách rõ ràng ảnh hưởng của 60% bệnh nhân chuyển sang dùng Femara. Sự đổi thuốc này cũng giải thích nguyên nhân vì sao sự khác biệt về điều trị đã giảm rõ rệt.

Trong phân tích nguyên thủy, đối với kết cuộc phụ là số còn sống nói chung(OS) tổng cộng có 113 trường hợp tử vong đã được báo cáo (51 đối với Femara, 62 đối với giả dược). Nói chung, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các điều trị về số còn sống nói chung (OS) (tỷ số nguy cơ 0,82, $P = 0,29$). Ở bệnh nhân có hạch, Femara làm giảm đáng kể nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân khoảng 40% (tỷ số nguy cơ 0,61, $P = 0,035$) trong khi chưa ghi nhận sự khác biệt nào có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân không có hạch (tỷ số nguy cơ: 1,36, $P = 0,385$), ở bệnh nhân có sử dụng hóa liệu pháp trước hoặc ở bệnh nhân không sử dụng hóa liệu pháp trước đó. Xem bảng 4 và 5 tóm tắt các kết quả:

Bảng 4 Còn sống không mắc bệnh và còn sống nói chung (Nhóm ITT đã được sửa đổi)

	Phân tích năm 2004 – thời gian theo dõi trung bình 28 tháng			Phân tích cập nhật cuối cùng năm 2008 ¹ – thời gian theo dõi trung bình 62 tháng		
	Letrozole N = 2582	Giả dược N = 2586	HR (95% CI) ² Giá trị P	Letrozole N = 2582	Giả dược N = 2586	HR (95% CI) ² Giá trị P
Còn sống không mắc bệnh (xác định theo đề cương)³						
Các trường hợp	92 (3,6%)	155	0,58 (0,45, 0,76)	209 (8,1%)	286	0,75 (0,63, 0,89)

Tỷ lệ DFS sau 4 năm	94,4%	89,8%	0,00003	94,4%	91,4%	0,001
Còn sống không mắc bệnh bao gồm cả chết do bất cứ nguyên nhân gì						
Các trường hợp	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78) 0,00003	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77, 1,03) 0,120
Tỷ lệ DFS sau 5 năm	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Di căn xa						
Các trường hợp	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84) 0,003	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10) 0,246
Còn sống nói chung						
Chết	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19) 0,291	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36) 0,175
Chết ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)
Ung thư vú hai bên						
Xâm lấn (tổng số)	15 (0,6%)	25 (1,0%)	0,60 (0,31, 1,14) 0,117	33 (1,3%)	51 (2,0%)	0,64 ⁷ (0,41, 1,00) 0,049

HR = Tỷ số nguy cơ; CI = Khoảng tin cậy

¹ Khi nghiên cứu là biết rõ tên thuốc vào năm 2003, 1551 bệnh nhân trong nhóm dùng giả dược được chọn ngẫu nhiên (60% trong số họ thích hợp để đổi thuốc – có nghĩa là những người không mắc bệnh) chuyển sang dùng letrozole trung bình 31 tháng sau khi được chọn ngẫu nhiên. Các phân tích được trình bày ở đây không tính đến việc đổi thuốc theo nguyên tắc ITT.

² Phân tầng theo tình trạng thụ thể, tình trạng hạch và hóa trị liệu hỗ trợ đã dùng trước đó.

³ Xác định theo đề cương các trường hợp còn sống không mắc bệnh: tái phát tại chỗ - vùng, di căn xa hoặc ung thư vú hai bên.

⁴ Phân tích thăm dò, thời gian theo dõi kiểm duyệt vào ngày đổi thuốc (nếu có xảy ra) trong nhóm dùng giả dược.

⁵ Thời gian theo dõi trung bình 62 tháng.

⁶ Thời gian theo dõi trung bình 37 tháng cho đến khi đổi thuốc (nếu có xảy ra).

⁷ Tỷ lệ chênh lệch và CI 95% của tỷ lệ chênh lệch.

Bảng 5 Còn sống không mắc bệnh và còn sống nói chung dựa trên tình trạng thụ thể, tình trạng hạch và hóa liệu pháp trước (Nhóm ITT đã được sửa đổi)

	Phân tích năm 2004 – thời gian theo dõi trung bình 28 tháng		Phân tích năm 2008 – thời gian theo dõi trung bình 62 tháng ¹	
	HR (95% CI) ²	Giá trị P	HR (95% CI) ²	Giá trị P
Còn sống không mắc bệnh (xác định theo đề cương)				
Tình trạng thụ thể dương tính	0,57 (0,44, 0,75)	0,00003	0,74 (0,62, 0,89)	0,001
Tình trạng hạch				
Âm tính	0,48 (0,30, 0,78)	0,002	0,67 (0,49, 0,93)	0,015
Dương tính	0,61 (0,44, 0,83)	0,002	0,78 (0,62, 0,97)	0,027
Hóa liệu pháp				
Không dùng	0,58 (0,40, 0,84)	0,003	0,71 (0,54, 0,92)	0,010
Đã dùng	0,59 (0,41, 0,84)	0,003	0,79 (0,62, 1,01)	0,055
Còn sống nói chung				
Tình trạng hạch				

	Phân tích năm 2004 – thời gian theo dõi trung bình 28 tháng		Phân tích năm 2008 – thời gian theo dõi trung bình 62 tháng ¹	
	HR (95% CI) ²	Giá trị P	HR (95% CI) ²	Giá trị P
Âm tính	1,36 (0,68, 2,71)	0,385	1,34 (0,99, 1,81)	0,058
Dương tính	0,61 (0,38, 0,97)	0,035	0,96 (0,75, 1,21)	0,710

HR = Tỷ số nguy cơ; CI = Khoảng tin cậy

¹ Bao gồm cả 60% các bệnh nhân thích hợp được đổi từ giả dược sang letrozole sau nghiên cứu biết rõ tên thuốc vào năm 2003.

² Từ mô hình hồi qui Cox.

Trong phân tích cập nhật như được trình bày trong bảng 4, có giảm đáng kể về sự chênh lệch trong ung thư vú hai bên xâm lấn ở nhóm dùng Femara so với nhóm dùng giả dược, mặc dù có 60% bệnh nhân trong nhóm dùng giả dược chuyển sang dùng Femara. Không có sự khác biệt đáng kể về số còn sống nói chung.

Một phân tích thăm dò có kiểm duyệt vào ngày đổi thuốc (nếu có xảy ra) cho thấy sự giảm đáng kể nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân ở nhóm dùng Femara so với nhóm dùng giả dược (Bảng 4).

Không có sự khác biệt về hiệu quả hay tính an toàn giữa các bệnh nhân < 65 tuổi với bệnh nhân ≥ 65 tuổi.

Hồ sơ an toàn được cập nhật của Femara không cho thấy bất cứ biến cố bất lợi mới nào và phù hợp hoàn toàn với hồ sơ được báo cáo vào năm 2004.

Các biến cố bất lợi sau đây bắt kể do nguyên nhân nào đã được báo cáo thường nhiều hơn đáng kể đối với Femara so với giả dược: nóng bừng (Femara 61% so với giả dược 51%), đau khớp/viêm khớp (41% so với 27%), đồ mỡ hôi (35% so với 30%), tăng cholesterol máu (24% so với 15%) và đau cơ (1,8% so với 94%). Đa số những biến cố bất lợi này được ghi nhận trong năm đầu tiên điều trị. Ở những bệnh nhân trong nhóm dùng giả dược chuyển sang dùng Femara, đã quan sát thấy mô hình phản ứng bất lợi chung tương tự. Tỷ lệ bị loãng xương trong khi điều trị cao hơn đáng kể ở nhóm dùng Femara so với nhóm dùng giả dược (12,2% so với 6,4%). Tỷ lệ gãy xương lâm sàng trong khi điều trị cao hơn đáng kể ở nhóm dùng Femara so với nhóm dùng giả dược (10,4% so với 5,8%). Ở những bệnh nhân chuyển sang dùng Femara, loãng xương mới được chẩn đoán trong khi dùng Femara được báo cáo là 5,4% số bệnh nhân trong khi gãy xương đã được ghi nhận ở 7,7% số bệnh nhân. Không tính đến việc điều trị, bệnh nhân ≥ 65 tuổi thường bị gãy xương và loãng xương nhiều hơn. Các kết quả mới nhất (thời gian theo dõi trung bình là 61 tháng) từ nghiên cứu phụ về xương cho thấy là sau 2 năm, bệnh nhân dùng Femara có giảm trung bình 3,8% về mật độ khoáng ở xương (BMD) hông so với 2% ở nhóm dùng giả dược ($P = 0,022$) so với mức ban đầu. Không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị đối với các thay đổi về mật độ khoáng ở xương cột sống thắt lưng vào bất kỳ thời gian nào. Các kết quả mới nhất (thời gian theo dõi trung bình là 62 tháng) từ nghiên cứu phụ về lipid cho thấy với bất cứ phép đo về lipid nào cũng không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm dùng Femara và nhóm dùng giả dược vào bất kỳ thời gian nào. Trong phân tích cập nhật, tỷ lệ các biến cố về tim mạch (bao gồm cả các biến cố về mạch não và tắc mạch) trong khi điều trị với Femara so với giả dược cho đến khi chuyển sang điều trị Femara là 9,8% so với 7,8%, một sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Trong giai đoạn kiểm tra và trước khi báo cáo của điều trị nghiên cứu, các biến cố được ghi nhận thường gặp nhất là: đột quy/cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (letrozole, 1,5% so với giả dược cho đến khi đổi thuốc, 0,8%); đau ngực mới hoặc nặng lên (letrozole, 1,4% so với giả dược cho đến khi đổi thuốc, 1,0%); nhồi máu cơ tim (letrozole, 1,0% so với giả dược cho đến khi đổi thuốc, 0,7%); các trường hợp thuyên tắc huyết khối (letrozole, 0,9% so với giả dược cho đến khi đổi thuốc, 0,3%). Tần xuất của các biến cố thuyên tắc huyết khối cũng như đột quy/cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua được báo cáo là cao hơn đáng kể ở nhóm dùng Femara so với nhóm dùng giả dược cho đến khi đổi thuốc. Biểu hiện của các kết quả về độ an toàn cần được xem như là có một sự mất cân bằng về thời gian điều trị trung bình với letrozole (60 tháng) so

với giả dược (37 tháng) do việc thay đổi từ giả dược sang Femara xảy ra ở khoảng 60% bệnh nhân.

Trị liệu đầu tay

Một thử nghiệm mù đôi được kiểm soát tốt đã được tiến hành, so sánh Femara 2,5 mg với tamoxifen như là một trị liệu đầu tay cho phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú tiến triển khu trú hoặc di căn. Trong 907 phụ nữ, Femara trội hơn tamoxifen về thời gian tiến triển (kết cuộc chính), đáp ứng khách quan chung, thời gian đến lúc thất bại điều trị và lợi ích về lâm sàng. Các kết quả cụ thể được trình bày trong Bảng 6.

Bảng 6 Kết quả theo dõi trung bình trong 32 tháng

	Femara	Tamoxifen	Trị số P
Thời gian đến lúc tiến triển (trung bình)	9,4 tháng	6,0 tháng	< 0,0001
Đáp ứng khách quan chung về khối u (tỷ lệ)	32%	21%	0,0002
Thời gian đáp ứng khách quan chung về khối u (trung bình)	25 tháng	23 tháng	0,0578
Thời gian đến lúc thất bại điều trị (trung bình)	9,1 tháng	5,7 tháng	< 0,0001
Lợi ích lâm sàng (tỷ lệ)	50%	38%	0,0004

Cả thời gian dẫn đến tiến triển và tỷ lệ đáp ứng khách quan đều dài hơn/cao hơn đối với nhóm dùng Femara so với nhóm dùng tamoxifen bất kể tình trạng của thụ thể (Bảng 7).

Bảng 7 Tình trạng thụ thể

	Femara	Tamoxifen	Trị số P
Tình trạng thụ thể:			
ER và/hoặc PgR+:			
Thời gian đến lúc tiến triển (trung bình)	9,4 tháng	6,0 tháng	< 0,0001
Đáp ứng khách quan chung về khối u (tỷ lệ)	33%	22%	0,0019
Chưa rõ/không có:			
Thời gian đến lúc tiến triển (trung bình)	9,2 tháng	6,0 tháng	0,0402
Đáp ứng khách quan chung về khối u (tỷ lệ)	30%	20%	0,0309

ER: thụ thể estrogen
PgR: thụ thể progesterone

Hiệu quả theo vị trí bị bệnh rõ nhất được mô tả trong bảng 8:

Bảng 8 Hiệu quả theo vị trí bị bệnh rõ nhất

Vị trí bệnh rõ nhất	Femara n=453	Tamoxifen n=454	Trị số P
Mô mềm:	n=113	n=115	
Thời gian đến lúc tiến triển (trung bình)	12,1 tháng	6,4 tháng	0,0456
Đáp ứng khách quan chung về khối u (tỷ lệ)	50%	34%	0,0171
Xương:	n=145	n=131	
Thời gian đến lúc tiến triển (trung bình)	9,5 tháng	6,2 tháng	0,0262
Đáp ứng khách quan chung về khối u (tỷ lệ)	23%	15%	0,0891
Nội tạng:	n=195	n=208	
Thời gian tiến triển (trung bình)	8,3 tháng	4,6 tháng	0,0005
Đáp ứng khách quan chung về khối u	28%	17%	0,0095
Di căn gan:	n=60	n=55	
Thời gian đến lúc tiến triển (trung bình)	3,8 tháng	3,0 tháng	0,0232
Đáp ứng khách quan chung về khối u	10%	11%	0,8735
Tỷ lệ lợi ích toàn thể về lâm sàng	28%	16%	0,1292
Thời gian còn sống nói chung (trung bình) (kể cả điều trị chéo)	19 tháng	12 tháng	0,0727

Chú ý: Nhóm "Di căn gan" là một nhóm phụ gồm những bệnh nhân có vị trí bị bệnh rõ nhất ở nội tạng.

Nghiên cứu cho phép bệnh nhân điều trị chéo dựa trên tiến triển đối với điều trị khác hoặc ngừng điều trị. Khoảng 50% bệnh nhân được chuyển qua nhóm điều trị đối nghịch và sự điều trị chéo đã hầu như hoàn tất sau 36 tháng. Thời gian điều trị chéo trung bình là 17 tháng (từ Femara sang tamoxifen) và 13 tháng (từ tamoxifen sang Femara). Trị liệu bằng Femara trong trị liệu đầu tay cho các bệnh nhân bị ung thư vú tiến triển có liên quan với lợi ích sống sót sớm so với tamoxifen. Thời gian sống trung bình là 34 tháng đối với Femara và 30 tháng đối với tamoxifen. Có một số lớn hơn đáng kể về bệnh nhân còn sống khi dùng Femara so với tamoxifen sau 24 tháng nghiên cứu (phép thử log rank lặp lại), xem Bảng 9.

Bảng 9 Số còn sống - Bệnh nhân còn sống, đã chết, điều trị chéo.

Tháng	Femara (n=458)			Tamoxifen (n=458)			Logrank Trị số P
	Còn sống	Chết	Điều trị chéo với tamoxifen	Còn sống	Chết	Điều trị chéo với letrozole	
6	426	31	51	406	52	74	0,0167
12	378	79	129	343	114	145	0,0038
18	341	115	185	297	159	179	0,0010
24	286	166	208	263	193	198	0,0246
30	241	209	225	227	227	217	0,0826
36	156	243	233	169	251	224	0,2237
42	70	267	238	85	266	226	0,4820
48	24	277		27	272	228	0,6413
54	6	277		6	276		*0,5303

* Trị số P theo phép thử log rank toàn bộ

Hiệu quả điều trị được phân tích chi tiết theo "điều trị hỗ trợ thuốc kháng estrogen trước" trong bảng 10.

Bảng 10 Kết quả theo điều trị hỗ trợ kháng estrogen trước

Kết luận	Trị liệu hormone trước			Không trị liệu hormone trước		
	Femara n=84	Tamoxifen n=83	Trị số P	Femara n=369	Tamoxifen n=371	Trị số P
Thời gian đến lúc tiến triển (trung bình)	8,9 tháng	5,9 tháng	0,0033	9,5 tháng	6,0 tháng	0,0003
Đáp ứng khách quan chung về khối u	26%	8%	0,0038	33%	24%	0,0039
Lợi ích lâm sàng	46%	31%	0,0464	51%	40%	0,0026
	n=86	n=83		n=372	n=375	
Thời gian còn sống nói chung (trung bình) kể cả điều trị chéo	28 tháng	30 tháng	0,6558	34 tháng	30 tháng	0,3756
	n=45	n=43		n=174	n=186	
Thời gian còn sống với trị liệu đầu tay (bệnh nhân không điều trị chéo) (trung bình)	33 tháng	18 tháng		33 tháng	19 tháng	

Ở những bệnh nhân không điều trị chéo với nhóm điều trị đối nghịch, thời gian sống trung bình là 35 tháng đối với Femara (n=219, khoảng tin cậy 95% từ 29 đến 43 tháng) so với 20 tháng khi dùng tamoxifen (n=229, khoảng tin cậy 95% từ 16 – 26 tháng).

Tổng thời gian điều trị nội tiết (thời gian dùng hóa liệu pháp) lâu hơn đáng kể đối với Femara (trung bình là 16,3 tháng, khoảng tin cậy 95% từ 15 đến 18 tháng) so với tamoxifen (trung bình 9,3 tháng, khoảng tin cậy 95% từ 8 đến 12 tháng) (logrank P=0,0047).

Chỉ số thực hiện Karnofsky (KPS) kém đi 20 điểm hoặc hơn xảy ra ít hơn đáng kể ở bệnh nhân dùng trị liệu đầu tay bằng letrozole (19%) so với khi dùng tamoxifen (25%) (tỷ số chênh lệch, $P=0,0208$).

Trị liệu thứ hai

2 thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát tốt đã được tiến hành, so sánh các liều letrozole (Femara 0,5 mg và 2,5 mg) với megestrol acetate và với aminoglutethimide tương ứng, ở phụ nữ sau mãn kinh bị ung thư vú tiến triển đã điều trị trước đó với thuốc kháng estrogen.

Đã ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê thiên về Femara 2,5 mg so với megestrol acetate về tỷ lệ đáp ứng khách quan chung về khối u (24% so với 16%, $P=0,04$), và về thời gian đến thất bại điều trị ($P=0,04$). Thời gian đến tiến triển không khác biệt đáng kể giữa Femara 2,5 mg và megestrol acetate ($P=0,07$). Số còn sống nói chung không khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm điều trị ($P=0,2$).

Trong nghiên cứu thứ hai, Femara 2,5 mg trội hơn về mặt thống kê so với aminoglutethimide về thời gian đến tiến triển ($P=0,008$), thời gian đến thất bại điều trị ($P=0,003$) và số còn sống nói chung ($P=0,002$). Tỷ lệ đáp ứng không khác biệt đáng kể giữa Femara 2,5 mg và aminoglutethimide ($P=0,06$).

Điều trị tiên phẫu thuật

Một thử nghiệm mù đôi đã được tiến hành trên 337 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nhóm dùng Femara trong 4 tháng hoặc nhóm dùng tamoxifen trong 4 tháng. Có 55% đáp ứng khách quan ở bệnh nhân được điều trị bằng Femara so với 36% bệnh nhân được điều trị bằng tamoxifen ($P < 0,001$) dựa trên đánh giá lâm sàng. Phát hiện này đã được xác định chắc chắn bằng siêu âm ($P=0,042$) và chụp X-quang vú ($P < 0,001$) cho đánh giá dè dặt nhất về đáp ứng. Đáp ứng này được phản ánh ở số lượng cao hơn có ý nghĩa thống kê của nhóm bệnh nhân dùng Femara là những người thích hợp và đã trải qua điều trị bảo tồn vú (45% bệnh nhân ở nhóm dùng Femara so với 35% bệnh nhân ở nhóm dùng tamoxifen $P=0,022$).

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Letrozole được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn từ đường tiêu hóa (sinh khả dụng tuyệt đối trung bình: 99,9%). Thức ăn làm giảm nhẹ tốc độ hấp thu (thời gian đạt được nồng độ cao nhất trong huyết tương (T_{max} trung bình: 1 giờ lúc đói so với 2 giờ sau khi ăn; và nồng độ cao nhất trong huyết tương trung bình: $129 \pm 20,3$ nmol/L lúc đói so với $98,7 \pm 18,6$ nmol/L sau khi ăn), nhưng mức độ hấp thu (diện tích dưới đường cong nồng độ - AUC) không bị thay đổi. Tác dụng thứ yếu về tốc độ hấp thu không được xem là có ý nghĩa lâm sàng, vì vậy letrozole có thể dùng mà không cần quan tâm đến thời gian các bữa ăn.

Phân bố

Letrozole gắn với protein huyết tương khoảng 60%, chủ yếu là với albumin (55%). Nồng độ letrozole trong hồng cầu khoảng 80% so với nồng độ trong huyết tương. Sau khi dùng 2,5 mg letrozole có gắn phóng xạ ^{14}C , khoảng 82% phóng xạ trong huyết tương là dạng hợp chất không đổi. Vì vậy phơi nhiễm toàn thân đối với các chất chuyển hóa là thấp. Letrozole được phân bố nhanh và mạnh vào các mô. Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định khoảng $1,87 \pm 0,47$ L/kg.

Chuyển hóa và thải trừ

Độ thanh thải về chuyển hóa đối với chất chuyển hóa carbinol không có hoạt tính dược lý là đường đào thải chính của letrozole ($CL_m = 2,1$ L/giờ) nhưng tương đối chậm khi so với lưu lượng máu qua gan (khoảng 90 L/giờ). Các isoenzyme 3A4 và 2A6 cytochrome P₄₅₀ được biết

là có khả năng biến đổi letrozole thành chất chuyển hóa này. Sự hình thành các chất chuyển hóa nhỏ không nhận dạng được và sự bài tiết trực tiếp qua thận và phân chỉ đóng vai trò nhỏ trong toàn bộ sự đào thải letrozole. Trong vòng 2 tuần sau khi dùng 2,5 mg letrozole có gắn phóng xạ ^{14}C cho những phụ nữ tình nguyện sau mãn kinh khỏe mạnh, $88,2 \pm 7,6\%$ phóng xạ được phát hiện trong nước tiểu và $3,8 \pm 0,9\%$ trong phân. Ít nhất 75% phóng xạ được phát hiện trong nước tiểu đến 216 giờ ($84,7 \pm 7,8\%$ liều dùng) được cho là do glucuronide của chất chuyển hóa carbinol, khoảng 9% là do hai chất chuyển hóa không nhận dạng được và 6% do letrozole dạng không đổi.

Trong microsome người với hoạt tính isozyme CYP đặc hiệu, CYP3A4 chuyển hóa letrozole thành chất chuyển hóa carbinol, CYP2A6 chuyển hóa letrozole thành cả chất chuyển hóa và dẫn xuất ketone của chất này. Tại microsome gan, letrozole ức chế mạnh CYP2A6 nhưng ức chế CYP2C19 chỉ ở mức độ trung bình

Thời gian bán thải biểu kiến cuối trong huyết tương khoảng 2 ngày. Sau khi dùng 2,5 mg/ngày, nồng độ ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 2-6 tuần. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định cao hơn khoảng 7 lần so với nồng độ đo được sau khi dùng 1 liều đơn 2,5 mg, trong khi nồng độ này cao hơn 1,5 – 2 lần so với các trị số ở trạng thái ổn định được dự đoán từ các nồng độ đo được sau khi dùng 1 liều đơn, cho thấy sự không tuyến tính nhẹ về dược động học của letrozole khi dùng liều 2,5 mg/ngày. Vì các nồng độ ở trạng thái ổn định được duy trì theo thời gian, có thể kết luận là không xảy ra sự tích lũy letrozole liên tục.

Tuổi tác không gây ảnh hưởng đến dược động học của letrozole.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trong một nghiên cứu gồm những người tình nguyện có các mức độ chức năng thận thay đổi (độ thanh thải creatinine 24 giờ từ 9-116 mL/phút), không thấy có ảnh hưởng trên dược động học của letrozole sau khi dùng một liều đơn 2,5 mg. Trong một nghiên cứu tương tự bao gồm những người có các mức độ chức năng gan thay đổi, trị số diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC) trung bình của những người tình nguyện có mức suy gan trung bình (chỉ số Child-Pugh loại B) cao hơn 37% so với người bình thường, nhưng vẫn còn trong mức đã gặp ở người không bị suy gan. Trong một nghiên cứu so sánh dược động học của letrozole sau khi uống 1 liều đơn trên 8 người bị xơ gan và suy gan nặng (chỉ số Child-Pugh loại C) với những người tình nguyện khỏe mạnh ($n=8$), AUC tăng 95% và $t_{1/2}$ tăng 187%. Vì vậy những bệnh nhân ung thư vú bị suy gan nặng có thể phải tiếp xúc với nồng độ letrozole cao hơn so với bệnh nhân không bị rối loạn chức năng gan nặng. Tuy nhiên, vì không thấy tăng độc tính ở bệnh nhân dùng liều 5 hoặc 10 mg/ngày nên việc giảm liều ở bệnh nhân bị suy gan nặng dường như không xác đáng, mặc dù những bệnh nhân này cần được giám sát chặt chẽ.

Hơn nữa, ở 2 nghiên cứu được kiểm soát tốt bao gồm 359 bệnh nhân bị ung thư vú tiến triển, không thấy có ảnh hưởng của suy thận (độ thanh thải creatinine: 20-50 mL/phút) hoặc rối loạn chức năng gan do nồng độ của letrozole.

CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Trong nhiều nghiên cứu về độ an toàn tiền lâm sàng khác nhau được thực hiện trên các loài động vật chuẩn, không có biểu hiện độc tính toàn thân hoặc ở cơ quan đích.

Letrozole cho thấy độc tính cấp mức độ thấp ở các loài gặm nhấm khi dùng đến 2.000 mg/kg. Ở chó, letrozole gây ra các dấu hiệu nhiễm độc trung bình với liều 100 mg/kg.

Trong các nghiên cứu về độc tính liều lặp lại ở chuột lớn và chó đến 12 tháng, các phát hiện chính quan sát được có thể quy cho là do tác dụng dược lý của hợp chất này. Nồng độ không gây tác dụng là 0,3 mg/kg ở cả hai loài.

Các tác dụng dược lý của letrozole là kết quả của nghiên cứu các dấu hiệu trên xương, nội tiết, thần kinh và sinh sản ở chuột con. Sự phát triển và trưởng thành xương bị giảm từ liều thấp nhất (0,003 mg/kg/ngày) ở chuột đực và tăng từ liều thấp nhất (0,003 mg/kg/ngày) ở chuột cái.

Mật độ khoáng trong xương (BMD) cũng giảm ở liều này với chuột cái. Trong cùng một nghiên cứu, khả năng thụ tinh giảm ở mọi liều cùng với sự phì đại của tuyến yên, những thay đổi của tinh hoàn bao gồm cả thoái biến biểu mô ống dẫn tinh và teo bộ máy sinh sản của chuột cái. Ngoài những thay đổi về kích cỡ xương ở chuột cái và thay đổi về hình thái học của tinh hoàn, các ảnh hưởng đều được phục hồi ít nhất cũng một phần.

Các nghiên cứu in vitro và in vivo về khả năng gây đột biến gen của letrozole không phát hiện bất kỳ độc tính gen nào.

Trong một nghiên cứu 104 tuần ở chuột lớn về tính gây ung thư, không ghi nhận khối u liên quan đến điều trị ở chuột lớn đực. Ở chuột lớn cái, đã ghi nhận giảm tỷ lệ khối u vú lành tính và ác tính ở tất cả các liều letrozole.

Dùng letrozole đường uống cho chuột lớn Sprague-Dawley có thai dẫn đến tăng nhẹ tỷ lệ dị dạng thai (đầu mái vòm và thân đốt sống dính liền) trong số động vật được cho dùng thuốc. Các dị dạng tương tự không thấy ở thỏ trắng New Zealand. Tuy nhiên, không thể biết có phải đây là một hậu quả gián tiếp do các đặc tính dược lý (ức chế sinh tổng hợp estrogen) hay là tác dụng trực tiếp của chính letrozole (xem khuyến cáo trong phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH và PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ).

Các quan sát tiền lâm sàng bị giới hạn đối với những trường hợp có kết hợp với tác dụng dược lý đã được biết, là sự quan tâm duy nhất về tính an toàn cho việc sử dụng ở người từ các nghiên cứu ở động vật.

TÁ DƯỢC

Silic dạng keo khan, cellulose vi tinh thể, lactose monohydrat, magnesi stearat, tinh bột ngô, tinh bột natri glycollate, hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene glycol 8000, talc, titan dioxit (E 171), oxid sắt màu vàng (E 172).

TƯƠNG KÝ

Chưa được ghi nhận.

HẠN DÙNG

60 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

Không bảo quản ở nhiệt độ trên 30°C. Tránh ẩm.

Không dùng Femara quá hạn sử dụng được ghi “EXP” trên bao bì.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC

Không có những hướng dẫn chuyên biệt cho việc sử dụng và thao tác.

Lưu ý: Femara phải để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

NHÀ SẢN XUẤT

Novartis Pharma Stein AG

Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Thụy Sĩ.

Cho Novartis Pharma AG, Basel, Thụy Sĩ.

Tờ hướng dẫn sử dụng cho quốc tế:

Ngày phát hành thông tin: Tháng 6, 2011

© = Nhân hiệu đã đăng ký



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Việt Hùng

MR

