

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lenizol 2,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg letrozola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60,42 mg laktoze in 0,02 mg tartrazina (E102).
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Temno rumena, okrogla, standardno konveksna, filmsko obložena tableta z vtisnjanim napisom »93« na eni strani in »B1« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Adjuvantno zdravljenje zgodnjega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji pri ženskah v pomenopavzi.
- Podaljšano adjuvantno zdravljenje zgodnjega hormonsko odvisnega raka dojke pri ženskah v pomenopavzi, ki so se pred tem pet let standardno adjuvantno zdravile s tamoksifenom.
- Zdravljenje prve izbire pri ženskah v pomenopavzi s hormonsko odvisnim napredovalim rakom dojke.
- Napredovali rak dojke pri ženskah z naravnim ali umetno povzročnim pomenopavznim statusom po ponovitvi ali napredovanju bolezni, ki so se prej zdravile z antiestrogeni.
- Ne-adjuvantno zdravljenje žensk v pomenopavzi s HER-2-negativnim rakom dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji, kadar kemoterapija ni primerna in takojšnji kirurški poseg ni indiciran.

Pri bolnicah z rakom dojke, negativnim na hormonske receptorje, niso dokazali učinkovitosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje:

Odrasle in starejše bolnice

Priporočeni odmerek letrozola je 2,5 mg enkrat dnevno. Starejšim bolnicam ni treba prilagoditi odmerka.

Pri bolnicah z napredovalim ali metastatskim rakom dojke se mora zdravljenje z letrozolom nadaljevati, dokler napredovanje tumorja ne postane očitno.

V okviru adjuvantnega in podaljšanega adjuvantnega zdravljenja, se zdravljenje z letrozolom nadaljuje pet let ali dokler se tumor znova ne pojavi (kar nastopi prej).

Pri adjuvantnem zdravljenju pride v poštev tudi režim zaporednega zdravljenja (2 leti uporabe letrozola, ki ji sledijo 3 leta uporabe tamoksifena) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

V okviru ne-adjuvantnega zdravljenja se lahko uporaba letrozola nadaljuje 4 do 8 mesecev, da se doseže optimalno zmanjšanje tumorja. Če odziv ni ustrezen, je treba prekiniti zdravljenje z letrozolom in naročiti bolnico na operacijo oziroma se z njo pogovoriti o možnostih nadaljnjega zdravljenja.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Uporaba letrozola pri otrocih in mladostnikih se ne priporoča. Varnost in učinkovitost letrozola pri otrocih in mladostnikih, starih do 17 let, nista dokazani.

Na voljo so omejeni podatki, zato ni mogoče podati priporočil za odmerjanje.

Okvara ledvic

Pri bolnicah z ledvično insuficienco, pri katerih je očistek kreatinina večji od 30 ml/min, ni potrebno prilagajanje odmerjanja.

Za primere ledvične insuficience, pri katerih je očistek kreatinina manjši od 30 ml/min, in za bolnice s hudo jetrno insuficienco ni na voljo dovolj podatkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Bolnicam z blagim do zmernim nezadostnim delovanjem jeter (stopnja A ali B na Child-Pughovi lestvici) ni treba prilagoditi odmerka letrozola. O bolnicah s hudo okvaro jeter ni na voljo dovolj podatkov. Bolnice s hudo okvaro jeter (stopnja C na Child-Pughovi lestvici) je treba natančno nadzorovati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Lenizol se jemlje peroralno, lahko sočasno s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- predmenopavzni endokrini status;
- nosečnost (glejte poglavje 4.6);
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Menopavzni status

Pri bolnicah, pri katerih je menopavzni status nejasen, je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lenizol 2,5 mg filmsko obložene tablete preveriti ravni luteinizirajočega hormona (LH), folikle stimulirajočega hormona (FSH) in/ali estradiola. Zdravilo Lenizol 2,5 mg filmsko obložene tablete smejo dobivati samo ženske s pomenopavznim endokrinim statusom.

Okvara ledvic

Letrozola niso preizkušali na zadostnem številu žensk z očistkom kreatinina, manjšim od 10 ml/min. Pred uporabo letrozola je treba skrbno pretehtati možna tveganja in prednosti zdravljenja pri teh bolnicah.

Okvara jeter

Pri bolnicah s hudo okvarjenim delovanjem jeter (stopnja C na Child-Pughovi lestvici) sta bila sistemska izpostavljenost in končni razpolovni čas približno dvakrat daljša kot pri zdravih prostovoljcih. Zato je treba take bolnice natančno nadzorovati (glejte poglavje 5.2).

Učinek na kosti

Letrozol je močno sredstvo za zniževanje ravni estrogena. Pri bolnicah z osteoporozo in/ali zlomi v anamnezi, pri katerih je tveganje za pojav osteoporoze povečano, je treba pred začetkom adjuvantnega in nadaljšanega adjuvantnega zdravljenja preveriti mineralno gostoto kosti z denzitometrijo. Med zdravljenjem z letrozolom in po njem je treba bolnice pregledovati, ali se je pri njih pojavila osteoporozna. Uvesti je treba primerno zdravljenje ali profilakso osteoporoze in bolnice pozorno spremljati. Pri adjuvantnem zdravljenju pride v poštev tudi režim zaporednega zdravljenja (2 leti uporabe letrozola, ki ji sledijo 3 leta uporabe tamoksifena) glede na varnostni profil bolnice (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1).

Druga opozorila

Sočasna uporaba letrozola s tamoksifenom, drugimi antiestrogeni ali zdravili, ki vsebujejo estrogen, se odsvetuje, ker bi te učinkovine lahko zmanjšale farmakološko delovanje letrozola (glejte poglavje 4.5).

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko prirojeno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze ali galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje aluminijevo barvilo tartrazin (E102) in lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri presnovi letrozola delno sodelujeta CYP2A6 in CYP3A4. Cimetidin, ki je šibek in nespecifičen zaviralec encimov CYP450, ni vplival na koncentracije letrozola v plazmi. Učinek močnih zaviralcev CYP450 ni znan.

Doslej ni kliničnih izkušenj z uporabo letrozola v kombinaciji z estrogeni ali drugimi učinkovinami proti raku razen tamoksifena. Tamoksifen, drugi antiestrogeni ali zdravila, ki vsebujejo estrogen, lahko zmanjšajo farmakološko delovanje letrozola. Poleg tega se je izkazalo, da sočasna uporaba tamoksifena z letrozolom precej zniža koncentracije letrozola v plazmi. Sočasna uporaba letrozola s tamoksifenom, drugimi antiestrogeni ali estrogeni se odsvetuje.

Letrozol *in vitro* zavira izoencim 2A6 in zmerno zavira izoencim 2C19 citokroma P450, vendar klinični pomen ni znan. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi letrozola z zdravili, katerih izločanje je odvisno predvsem od teh izoencimov in ki imajo ozek terapevtski indeks (npr. fenitoin, klopidrogel).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenjeBolnice v perimenopavzi ali rodni dobi

Letrozol se sme uporabljati samo pri ženskah z jasno dokazanim pomenopavznim statusom (glejte poglavje 4.4). Ker obstajajo poročila o ženskah, pri katerih se je med zdravljenjem z letrozolom povrnilo delovanje jajčnikov, čeprav so bile na začetku zdravljenja nedvomno v pomenopavznem statusu, se mora zdravnik z bolnico pogovoriti o ustrezni kontracepciji, če je to potrebno.

Nosečnost

Na podlagi izkušenj pri ljudeh, pri katerih je bilo nekaj posameznih primerov prirojenih napak (spojitev malih sramnih ustnic, neopredeljene genitalije glede spola), lahko letrozol povzroči prirojene malformacije, če se uporablja med nosečnostjo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Med nosečnostjo je uporaba letrozola kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se letrozol in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčke oziroma dojenčke ni mogoče izključiti.

V obdobju dojenja je uporaba letrozola kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Letrozol farmakološko deluje tako, da z zaviranjem aromataze zmanjšuje nastajanje estrogena. Pri ženskah pred menopavzo zaviranje sinteze estrogena privede do povratnega povišanja ravni gonadotropinov (LH, FSH). Povišane ravni FSH nato stimulirajo rast foliklov in lahko sprožijo ovulacijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Letrozol ima blag učinek na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi letrozola so opazili utrujenost in vrtoglavico, redko so poročali tudi o zaspanosti. Zato se pri upravljanju motornih vozil in uporabi strojev priporoča previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pogostnost neželenih učinkov letrozola temelji predvsem na podatkih iz kliničnih preskušanj.

Neželeni učinki so se pojavili pri skoraj tretjini bolnic z metastazami, ki so se zdravile z letrozolom, in pri približno 80 % bolnic, ki so dobivale adjuvantno zdravljenje ali podaljšano adjuvantno zdravljenje. Večina neželenih reakcij je nastopila v prvih nekaj tednih zdravljenja.

V kliničnih študijah so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: vročinski oblivi, hiperholesterolemija, artralgijska, utrujenost, povečano potenje in navzea.

Pomembni dodatni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med uporabo letrozola, so učinki na okostje, npr. osteoporoza in/ali zlomi kosti, ter kardiovaskularni dogodki (vključno z možganskožilnimi in tromboemboličnimi dogodki). Kategorija pogostnosti teh neželenih učinkov je opisana v razpredelnici 1.

Seznam neželenih učinkov v obliki razpredelnice

Pogostnost neželenih učinkov letrozola temelji predvsem na podatkih iz kliničnih preskušanj.

O neželenih učinkih, ki so naštetih v razpredelnici 1, so poročali v kliničnih študijah in izkušnjah po začetku trženja letrozola.

Razpredelnica 1

Neželeni učinki so navedeni glede na pogostnost, in sicer od najbolj do najmanj pogostih po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
Občasni:	okužba sečil
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	
Občasni:	tumorska bolečina ¹
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
Občasni:	levkopenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Neznana pogostnost:	anafilaktična reakcija
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
Zelo pogosti:	hiperholesterolemija

Pogosti:	anoreksija, povečanje apetita
<i>Psihiatrične motnje</i>	
Pogosti:	depresija
Občasni:	anksioznost (vključno z živčnostjo), razdražljivost
<i>Bolezni živčevja</i>	
Pogosti:	glavobol, omotica
Občasni:	somnolenca, nespečnost, motnje spomina, disestezijska (vključno s parestezijo in hipestezijo), motnje okušanja, cerebrovaskularni inzult
<i>Očesne bolezni</i>	
Občasni:	katarakta, razdraženost oči, zamegljen vid
<i>Srčne bolezni</i>	
Občasni:	palpitacije ¹ , tahikardija, ishemični srčni dogodki (vključno z nastopom ali poslabšanjem angine pectoris, angina pectoris, zaradi katere je potrebna operacija, miokardni infarkt in miokardna ishemija)
<i>Žilne bolezni</i>	
Zelo pogosti:	vročinski oblivi
Pogosti:	hipertenzija
Občasni:	tromboflebitis (vključno s površinskim in globokim venskim tromboflebitisom)
Redki:	pljučna embolija, arterijska tromboza, cerebrovaskularni infarkt
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
Občasni:	dispneja, kašelj
<i>Bolezni prebavil</i>	
Pogosti:	navzea, bruhanje, dispepsija ¹ , zaprtost, driska, bolečine v trebuhu
Občasni:	stomatitis ¹ , suha usta
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
Občasni:	povišane ravni jetrnih encimov
Neznana pogostnost:	hepatitis
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Zelo pogosti:	močnejše potenje
Pogosti:	alopecija, izpuščaji (vključno z eritematoznim, makulopapuloznim, psoriaformnim in vezikularnim izpuščajem), suha koža
Občasni:	pruritus, urtikarija
Neznana pogostnost:	angioedem, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
Zelo pogosti:	artralgija
Pogosti:	mialgija, bolečine v kosteh, osteoporoza, zlomi kosti
Občasni:	artritis
<i>Bolezni sečil</i>	
Občasni:	pogostejše uriniranje
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
Pogosti:	vaginalne krvavitve
Občasni:	izcedek iz nožnice, suhost nožnice, bolečine v prsih
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Zelo pogosti:	utrujenost (vključno z astenijo in slabim počutjem)
Pogosti:	periferni edem
Občasni:	splošni edem, pireksija, suha ustna sluznica, žeja
<i>Preiskave</i>	
Pogosti:	povečanje telesne mase
Občasni:	zmanjšanje telesne mase

¹ O teh neželenih učinkih so poročali samo pri zdravljenju metastatskega raka.

Pri adjuvantnem zdravljenju je bila pogostnost nekaterih neželenih učinkov opazno drugačna. V spodnjih razpredelnih so informacije o pomembnih razlikah med letrozolom in zdravljenjem s

samim tamoksifenom ali zaporednim zdravljenjem z letrozolom in tamoksifenom.

Razpredelnica 2: Adjuvantna monoterapija z letrozolom v primerjavi z monoterapijo s tamoksifenom – pomembne razlike med neželenimi učinki

	letrozol, stopnja pojavnosti	tamoksifen, stopnja pojavnosti
Zlom kosti	10,1 % (13,8 %)	7,1 % (10,5 %)
Osteoporoza	5,1 % (5,1 %)	2,7 % (2,7 %)
Trombembolični učinki	2,1 % (2,9 %)	3,6 % (4,5 %)
Miokardni infarkt	1,0 % (1,5 %)	0,5 % (1,0 %)
Hiperplazija endometrija/ rak endometrija	0,2 % (0,4 %)	2,3 % (2,9 %)
Opomba: srednje trajanje zdravljenja 60 mesecev. Obdobje poročanja vključuje obdobje zdravljenja in 30 dni po koncu zdravljenja. Odstotki v oklepajih predstavljajo pogostnost dogodkov kadar koli po randomizaciji, vključno z obdobjem zdravljenja po študiji. Srednje trajanje spremljanja je bilo 73 mesecev.		

Razpredelnica 3: Zaporedno zdravljenje v primerjavi z monoterapijo z letrozolom – pomembne razlike med neželenimi učinki

	Monoterapija z letrozolom	Letrozol -> tamoksifen	Tamoksifen -> letrozol
Zlomi kosti	9,9 %	7,6 %*	9,6 %
Proliferativne bolezni endometrija	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Hiperholesterolemija	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Vročinski oblivi	37,7 %	41,7 %**	43,9 %**
Krvavitev iz nožnice	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
* Pomembno manj kot pri monoterapiji z letrozolom. ** Pomembno več kot pri monoterapiji z letrozolom. Opomba: obdobje poročanja vključuje obdobje zdravljenja in 30 dni po koncu zdravljenja.			

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki na srce

Pri adjuvantnem zdravljenju so poleg učinkov, predstavljenih v razpredelnici 2, poročali o naslednjih neželenih učinkih pri uporabi letrozola oziroma tamoksifena (pri srednjem trajanju zdravljenja 60 mesecev in 30 dodatnih dneh): angina pektoris, zaradi katere je bila potrebna operacija (1,0 % v primerjavi z 1,0 %); srčno popuščanje (1,1 % v primerjavi z 0,6 %); hipertenzija (5,6 % v primerjavi s 5,7 %); cerebrovaskularni zaplet/prehodni ishemični napad (2,1 % v primerjavi z 1,9 %).

Pri podaljšanem adjuvantnem zdravljenju z letrozolom (srednje trajanje zdravljenja 5 let) oziroma s placebom (srednje trajanje zdravljenja 3 leta) so poročali o naslednjem: angina pektoris, zaradi katere je bila potrebna operacija (0,8 % v primerjavi z 0,6 %); nastop ali poslabšanje angine pektoris (1,4 % v primerjavi z 1,0 %); miokardni infarkt (1,0 % v primerjavi z 0,7 %); trombembolični dogodek* (0,9 % v primerjavi z 0,3 %); kap/prehodni ishemični napad* (1,5 % v primerjavi z 0,8 %).

Dogodki, ki jih označuje *, so se v obeh krakih zdravljenja statistično pomembno razlikovali.

Neželeni učinki na okostje

Varnostni podatki v zvezi z okostjem, pridobljeni za adjuvantno zdravljenje, so na voljo v razpredelnici 2.

Pri podaljšanem adjuvantnem zdravljenju je imelo zlome kosti ali osteoporozo pomembno več bolnic, ki so se zdravile z letrozolom (zlomi kosti 10,4 % in osteoporoza 12,2 %), v primerjavi z bolnicami v kraku s placebom (5,8 % oziroma 6,4 %). Srednje trajanje zdravljenja je bilo 5 let za letrozol v primerjavi s 3 leti za placebo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o posameznih primerih prevelikega odmerjanja letrozola.

Specifično zdravljenje pri prevelikem odmerjanju ni znano. Zdravljenje naj bo simptomatsko in podporno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina

Endokrino zdravljenje; hormonski antagonisti in sorodne učinkovine: zaviralec aromataze.

Oznaka ATC: L02B G04.

Farmakodinamični učinki

V primerih, v katerih je rast tumorskega tkiva odvisna od prisotnosti estrogenov in se uporablja endokrino zdravljenje, je predpogoj za odziv tumorja ukinitve spodbujanja rasti, ki ga posredujejo estrogeni. Pri ženskah v pomenopavzi estrogeni izvirajo predvsem iz delovanja encima aromataze, ki spreminja androgene nadledvične žleze, predvsem androstendion in testosteron, v estron in estradiol. Biosintezo estrogenov v perifernih tkivih in v samem rakastem tkivu zato lahko zavremo tako, da specifično zavremo aromatazo.

Letrozol je nesteroiden zaviralec aromataze. Encim aromatazo zavira tako, da se kompetitivno veže na hem citokroma aromataze P450, posledica pa je zmanjšanje biosinteze estrogenov v vseh tkivih, v katerih je ta encim prisoten.

Pri zdravih ženskah v pomenopavzi posamezni odmerki po 0,1 mg, 0,5 mg in 2,5 mg letrozola zmanjšajo serumske ravni estrona oziroma estradiola za 75 do 78 % oziroma 78 % od izhodiščne vrednosti. Maksimalna supresija se doseže v 48 do 78 urah.

Pri bolnicah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke dnevni odmerki po 0,1 mg do 5 mg pri vseh zdravljenih bolnicah znižajo plazemsko koncentracijo estradiola, estrona in estronovega sulfata za 75 do 95 % od izhodiščne vrednosti. Pri odmerkih po 0,5 mg in pri večjih odmerkih so mnoge vrednosti estrona in estronovega sulfata pogosto pod mejo merljivosti testov, kar kaže na to, da se s takimi odmerki doseže večja supresija estrogenov. Pri vseh teh bolnicah se je estrogenska supresija ohranila ves čas zdravljenja.

Letrozol zelo specifično zavira aktivnost aromataze. Zavrtosti nastajanja steroidov v nadledvičnih žlezah niso opazili. Pri bolnicah v pomenopavzi, ki so se zdravile z dnevnim odmerkom 0,1 do 5 mg letrozola, niso opazili nikakršnih klinično pomembnih sprememb plazemskih koncentracij kortizola, aldosterona, 11-deoksikortizola, 17-hidroksiprogesterona in ACTH ali plazemske aktivnosti renina. Test spodbujanja z ACTH, opravljen po 6 in 12 tednih zdravljenja z dnevnimi odmerki 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg in 5 mg, ni kazal na kakršnokoli zmanjšanje nastajanja aldosterona ali kortizola. Dodajanje glukokortikoidov in mineralokortikoidov zato ni potrebno.

V plazemskih koncentracijah androgenov (androstendiona in testosterona) pri zdravih ženskah v pomenopavzi, ki so prejele enkratne odmerke po 0,1 mg, 0,5 mg in 2,5 mg letrozola, ali v plazemskih koncentracijah androstendiona pri bolnicah v pomenopavzi, zdravljenih z dnevnimi odmerki 0,1 mg do 5 mg letrozola, niso našli nobenih sprememb. To kaže, da zavrtost biosinteze estrogenov ne povzroča kopičenja androgenih predstopenj. Letrozol pri bolnicah ne vpliva na plazemske ravni LH in FSH, pa tudi ne na delovanje ščitnice, vrednoteno s TSH ter privzemom T3 in T4.

Adjuvantno zdravljenje

Študija BIG 1-98

BIG 1-98 je bila multicentrična, dvojno slepa študija, v kateri je bilo več kot 8000 bolnic v pomenopavzi z zgodnjim rakom dojke s pozitivnim receptorskim statusom naključno izbranih za enega od naslednjih režimov zdravljenja:

A. tamoksifen za 5 let; B. letrozol za 5 let; C. tamoksifen za 2 leti in potem letrozol za 3 leta; D. letrozol za 2 leti in potem tamoksifen za 3 leta.

Primarna končna točka je bilo preživetje brez bolezni (PBB); sekundarne končne točke učinkovitosti so bili čas do pojava metastaz na oddaljenem mestu (ČPMOM), preživetje brez oddaljene bolezni (PBOB), celotno preživetje (CP), preživetje brez sistemske bolezni (PBSB), invaziven rak na drugi dojki in čas do ponovitve raka dojke.

Rezultati učinkovitosti po srednjem času spremljanja 26 in 60 mesecev

Podatki v razpredelnici 4 izražajo rezultate primarne temeljne analize na podlagi podatkov iz krakov z monoterapijo (A in B) in iz dveh krakov z zamenjavo zdravila (C in D) pri srednjem trajanju zdravljenja 24 mesecev in srednjem trajanju spremljanja 26 mesecev ter pri srednjem trajanju zdravljenja 32 mesecev in srednjem trajanju spremljanja 60 mesecev.

Petletni stopnji PBB sta bili 84 % za letrozol in 81,4 % za tamoksifen.

Razpredelnica 4: Primarna temeljna analiza: Preživetje brez bolezni in celotno preživetje pri srednjem trajanju spremljanja 26 mesecev in srednjem trajanju spremljanja 60 mesecev (populacija ITT – z namenom zdravljenja)

Primarna temeljna analiza						
	Srednje trajanje spremljanja 26 mesecev			Srednje trajanje spremljanja 60 mesecev		
	letrozol n=4003	tamoksifen n=4007	RT¹ (95- odstotni IZ) p	letrozol n=4003	tamoksifen n=4007	RT¹ (95- odstotni IZ) p
Preživetje brez bolezni (primarna KT) – dogodki (definicija protokola ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Celotno preživetje (sekundarna KT) Število smrti	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

RT = razmerje tveganja; IZ = interval zaupanja

¹ Test log-rank, stratificiran z randomizirano možnostjo in uporabo kemoterapije (da/ne)

² Dogodki PBB: lokalna ponovitev, metastaze na oddaljenem mestu, invaziven rak na drugi dojki, druga primarna malignost (ne na dojkah), smrt zaradi katerega koli vzroka brez predhodnega pojava raka.

Rezultati po srednjem času spremljanja 73 mesecev (samo v krakih z monoterapijo)

V razpredelnici 5 je predstavljena dolgoročna posodobitev analize krakov z monoterapijo, s katero so preverili učinkovitost monoterapije z letrozolom v primerjavi z monoterapijo s tamoksifenom (srednje trajanje adjuvantnega zdravljenja: 5 let).

Razpredelnica 5: Analiza krakov z monoterapijo: Preživetje brez bolezni in celotno preživetje po srednjem času spremljanja 73 mesecev (populacija ITT – z namenom zdravljenja)

	Letrozol	Tamoksifen n=2459	Razmerje tveganja ¹ (95-odstotni IZ)	Vrednost p
Preživetje brez bolezni (primarna KT) ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Čas do pojava metastaz na oddaljenem mestu (sekundarna KT)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Celotno preživetje (sekundarna KT) – smrti	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
Cenzurirana analiza PBB ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
Cenzurirana analiza CP ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

¹ Test log-rank, stratificiran z randomizirano možnostjo in uporabo kemoterapije (da/ne)

² Dogodki PBB: lokalna ponovitev, metastaze na oddaljenem mestu, invaziven rak na drugi dojki, druga primarna malignost (ne na dojkah), smrt zaradi katerega koli vzroka brez predhodnega pojava raka.

³ Podatki iz kraka s tamoksifenom, cenzurirani na datum selektivnega prehoda na letrozol

Analiza zaporednega zdravljenja

V analizi zaporednega zdravljenja je obravnavano drugo primarno vprašanje študije BIG 1-98, in sicer ali je zaporedno zdravljenje s tamoksifenom in letrozolom učinkovitejše od monoterapije. Med zaporednim zdravljenjem in monoterapijo ni bilo pomembnih razlik v točkah PBB, CP, PBSB ali PBOB (razpredelnica 6).

Razpredelnica 6: Analiza zaporednega zdravljenja z letrozolom kot začetno endokrino učinkovino, kar zadeva preživetje brez bolezni (populacija, ki je prešla na zaporedno zdravljenje)

	n	Število dogodkov ¹	Razmerje tveganja ²	(97,5-odstotni IZ)	Vrednost p (Coxov model)
[Letrozol →] tamoksifen	1460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
Letrozol	1463	178			

¹ Definicija protokola, vključno z drugimi primarnimi malignostmi razen na dojkah, po prehodu / po več kot dveh letih

² Prilagojeno glede na uporabo kemoterapije

Po primerjavi randomiziranih parov ni bilo pomembnih razlik v točkah PBB, CP, PBSB ali PBOB v nobeni analizi zaporednega zdravljenja (razpredelnica 7).

Razpredelnica 7: Analize zaporednega zdravljenja, kar zadeva preživetje brez bolezni po randomizaciji (populacija ITT – z namenom zdravljenja)

	Letrozol → tamoksifen	Letrozol
Število bolnic	1540	1546
Število bolnic z dogodki PBB (definicija protokola)	236	248
Razmerje tveganja ¹ (99-odstotni IZ)	0,96 (0,76; 1,21)	
	Letrozol → tamoksifen	Tamoksifen ²
Število bolnic	1540	1548
Število bolnic z dogodki PBB (definicija protokola)	236	269
Razmerje tveganja ¹ (99-odstotni IZ)	0,87 (0,69; 1,09)	

¹ Prilagojeno glede na uporabo kemoterapije (da/ne)

² 624 (40 %) bolnic je selektivno prešlo na letrozol, ko krak s tamoksifenom ni bil več slep (2005)

Študija D2407

D2407 je bila odprta, randomizirana, multicentrična študija varnosti, ki je potekala po odobritvi in je bila zasnovana za primerjavo učinkov adjuvantnega zdravljenja z letrozolom in tamoksifenom na mineralno kostno gostoto in profile lipidov v serumu. Skupno 262 bolnic je bilo razvrščenih v skupino z letrozolom za 5 let ali v skupino s tamoksifenom za 2 leti, čemur je sledilo še 3-letno zdravljenje z letrozolom.

Po 24 mesecih so opazili statistično pomembno razliko v primarni končni točki; MKG ledvenega predela hrbtenice (L2–L4) se je pri zdravljenju z letrozolom zmanjšala za 4,1 % (srednja vrednost) v primerjavi z zmanjšanjem za 0,3 % (srednja vrednost) pri tamoksifenu.

V 2 letih zdravljenja se osteoporozna ni pojavila pri nobeni od bolnic, ki so imele normalno izhodiščno MKG, medtem ko je med zdravljenjem nastopila osteoporozna pri samo eni od bolnic, ki so izhodiščno imele osteopenijo (vrednost T = -1,9) (ocena med glavnim pregledom).

Rezultati za MKG kolka so bili podobni tistim za ledveni predel hrbtenice, vendar manj izraziti.

Med zdravljenjem ni bilo pomembne razlike, kar zadeva stopnjo zlomov: 15 % v kraku z letrozolom in 17 % v kraku s tamoksifenom.

Srednje ravni skupnega holesterola so se v kraku s tamoksifenom po 6 mesecih znižale za 16 % v primerjavi z izhodiščem; to znižanje se je pri naslednjih preiskavah ohranilo še do 24 mesecev. V kraku z letrozolom so se skozi čas ohranile sorazmerno stabilne ravni skupnega holesterola, kar je privedlo do statistično pomembnih razlik v korist tamoksifena na vsaki časovni točki.

Podaljšano adjuvantno zdravljenje (MA-17)

V multicentrični, dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji (MA-17), opravljeni pri več kot 5100 bolnicah v pomenopavzi s primarnim rakom dojke s pozitivnim ali neznanim receptorskim statusom, so bile bolnice, ki po končanem adjuvantnem zdravljenju s tamoksifenom (4,5 do 6 let) niso imele znakov bolezni, naključno uvrščene v skupino z letrozolom ali s placebom; zdravljenje je trajalo 5 let.

Primarna končna točka je bilo preživetje brez bolezni, opredeljeno kot interval med randomizacijo in najzgodnejšim pojavom lokalne ponovitve, metastaz na oddaljenem mestu ali raka na drugi dojki.

Prva načrtovana vmesna analiza, opravljena po srednjem trajanju spremljanja približno 28 mesecev (25 % bolnic so spremljali najmanj 38 mesecev), je pokazala, da je letrozol v primerjavi s placebom pomembno zmanjšalo tveganje za ponovitev raka dojke za 42 % (RT 0,58; 95-odstotni IZ, p = 0,00003). Opazili so prednost zdravljenja z letrozolom ne glede na stanje bezgavk. V celotnem preživetju ni bilo pomembnih razlik: letrozol 51 smrti; placebo 62; RT 0,82; 95-odstotni IZ 0,56; 1,19).

Po prvi vmesni analizi študija ni bila več slepa in se je nadaljevala odprto, bolnicam v kraku s placebom pa je bil dovoljen prehod na letrozol za obdobje do 5 let. Za prehod na letrozol se je odločilo več kot 60 % bolnic, ki so ustrezale pogoju (brez bolezni v času razkritja). V končno analizo je bilo vključenih 1551 žensk, ki so prešle s placeba na letrozol 31 mesecev (srednja vrednost; razpon od 12

do 106 mesecev) po zaključku adjuvantnega zdravljenja s tamoksifenom. Po prehodu je bilo srednje trajanje zdravljenja z letrozolom 40 mesecev.

Končna analiza, ki so jo opravili po srednjem trajanju spremljanja 62 mesecev, je potrdila, da se je pri zdravljenju z letrozolom tveganje za ponovitev raka dojke pomembno zmanjšalo.

Razpredelnica 8: Preživetje brez bolezni in celotno preživetje (spremenjena populacija ITT – z namenom zdravljenja)

	Srednje trajanje spremljanja 28 mesecev			Srednje trajanje spremljanja 62 mesecev		
	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	RT (95- odstotni IZ) ² Vrednost p	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	RT (95-odstotni IZ) ² Vrednost p
Preživetje brez bolezni³						
Dogodki	92 (3,6 %)	155 (6,0 %)	0,58 (0,45; 0,76) 0,00003	209 (8,1 %)	286 (11,1 %)	0,75 (0,63; 0,89)
4-letna stopnja PBB	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Preživetje brez bolezni³, vključno s smrtmi zaradi katerega koli vzroka						
Dogodki	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3 %)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77; 1,03)
5-letna stopnja PBB	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Oddaljene metastaze						
Dogodki	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70; 1,10)
Celotno preživetje						
Smrti	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95; 1,36)
Smrti ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1 %)	170 ⁶ (6,6 %)	0,78 (0,64; 0,96)

RT = razmerje tveganja; IZ = interval zaupanja

¹ Ob razkritju študije leta 2003 je 1551 bolnic v randomiziranem kraku s placebom (60 % tistih, ki so ustrezale pogoju za prehod, tj. da so bile brez bolezni) prešlo na letrozol povprečno 31 mesecev po randomizaciji. Selektivni prehod ni upoštevan v analizah, ki so predstavljene tukaj.

² Stratificirano po receptorskega statusu, stanju bezgavk in predhodni adjuvantni kemoterapiji.

³ Definicija protokola za dogodke preživetja brez bolezni: lokalna ponovitev, metastaze na oddaljenem mestu ali rak na drugi dojki.

⁴ Pojasnjevalna analiza s cenzuro trajanja spremljanja na datum prehoda (če se je zgodil) v kraku s placebom.

⁵ Srednje spremljanje 62 mesecev.

⁶ Srednje spremljanje do prehoda (če se je zgodil) 37 mesecev.

V podštudiji MA-17, s katero so raziskali vpliv na kosti in kjer so bolnice sočasno dobivale kalcij in vitamin D, se je MKG v primerjavi z izhodiščem pri letrozolu bolj zmanjšala kot pri placebu. Edina statistično pomembna razlika se je zgodila po 2 letih, in sicer pri MKG kolka (srednje zmanjšanje z letrozolom za 3,8 % v primerjavi s srednjim zmanjšanjem s placebom za 2,0 %).

V podštudiji MA-17, s katero so raziskali vpliv na ravni lipidov, ni bilo pomembnih razlik med letrozolom in placebom, kar zadeva skupni holesterol in odstotke lipidov.

V posodobljeni podštudiji kakovosti življenja ni bilo pomembnih razlik med zdraviloma, kar zadeva rezultat za telesno ali duševno komponento ali rezultat za katero koli domeno na lestvici SF-36. Na

lestvici MENQOL je pomembno več žensk v kraku z letrozolom imelo težave (večinoma v prvem letu zdravljenja) s simptomi, ki izhajajo iz odtegnitve estrogena (vročinski oblivi in suhost nožnice), v primerjavi s krakom s placebom. Simptom, ki je nastopil pri večini bolnic v obeh krakih, so bile bolečine v mišicah; statistično pomembna razlika je bila v korist placeba.

Ne-adjuvantno zdravljenje

Opravili so dvojno slepo preskušanje (P024) s 337 bolnicami v pomenopavzi in z rakom dojke, ki so bile naključno razvrščene za 4-mesečno dobivanje letrozola (2,5 mg) ali 4-mesečno dobivanje tamoksifena. Ob izhodišču so vse bolnice imele tumorje v stadijih T2-T4c, N0-2, M0 in ER ali s pozitivnim receptorskim statusom PgR in za nobeno bolnico ni bila primerna operacija z ohranitvijo dojke. Na podlagi klinične ocene je bilo v kraku z letrozolom 55 % objektivnih odzivov v primerjavi s 36 % v kraku s tamoksifenom ($p < 0,001$). To odkritje so dosledno potrdili z ultrazvokom (letrozol 35 % v primerjavi s tamoksifenom 25 %, $p = 0,04$) in mamografijo (letrozol 34 % v primerjavi s tamoksifenom 16 %, $p < 0,001$). Skupaj 45 % bolnic v skupini z letrozolom in 35 % bolnic v skupini s tamoksifenom ($p = 0,02$) je prestalo zdravljenje za ohranitev dojke. Med 4-mesečnim obdobjem zdravljenja pred operacijo je pri kliničnem ovrednotenju bolezen napredovala pri 12 % bolnic, ki so dobivale letrozol, in pri 17 % bolnic, ki so dobivale tamoksifen.

Zdravljenje prve izbire

V nadzorovanem dvojno slepem preskušanju so primerjali letrozol v odmerku 2,5 mg s tamoksifenom v odmerku 20 mg kot zdravljenjem prve izbire pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke. Pri 907 ženskah je bil letrozol boljši od tamoksifena, kar se tiče časa do napredovanja (primarna končna točka) in celotnega objektivnega odziva, časa do neuspeha zdravljenja in klinične učinkovitosti.

Rezultati so strnjeni v razpredelnici 9.

Razpredelnica 9: rezultati po srednjem času spremljanja, tj. 32 mesecih

spremenljivka	statistika	letrozol n=453	tamoksifen n=454
čas do napredovanja	mediana	9,4 meseca	6,0 mesecev
	(95 % CI za mediano)	(8,9; 11,6 meseca)	(5,4; 6,3 meseca)
	razmerje tveganja (HR)	0,72	
	(95 % CI za HR)	(0,62; 0,83)	
	<i>P</i>	< 0,0001	
delež objektivnega odziva (ORR=objective response rate)	CR + PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95 % CI za pogostnost)	(28, 36 %)	(17, 25 %)
	razmerje upanja na uspeh	1,78	
	(95 % CI za razmerje upanja na uspeh)	(1,32; 2,40)	
	<i>P</i>	0,0002	

Čas do napredovanja bolezní je bil pomembno daljši, stopnja odziva pa pomembno večja pri letrozolu, ne glede na to, ali so se bolnice adjuvantno zdravile z antiestrogeni ali ne. Čas do napredovanja bolezní je bil pomembno daljši pri letrozolu ne glede na prevladujoče mesto bolezní. Srednji čas do napredovanja bolezní je bil pri letrozolu 12,1 meseca in pri tamoksifenu 6,4 meseca pri bolnicah, ki so imele samo bolezen mehkih tkiv, pri bolnicah z visceralnimi metastazami pa je bil srednji čas pri letrozolu 8,3 meseca in pri tamoksifenu 4,6 meseca.

Študija je bila zastavljena tako, da je omogočala bolnicam, da ob napredovanju bolezní preidejo na drugo zdravljenje ali da izstopijo iz študije. Približno 50 % bolnic je prešlo na krake druge vrste zdravljenja, prehod je bil po 36 mesecih končan. Srednji čas do prehoda je bil 17 mesecev (z letrozola na tamoksifen) in 13 mesecev (s tamoksifena na letrozol).

Zdravljenje prve izbire z letrozolom pri zdravljenju napredovelega raka dojke je imelo za posledico

srednje celotno preživetje 34 mesecev v primerjavi s 30 meseci pri tamoksifenu (test log-rank $P = 0,53$; nepomembno). Dejstvo, da zdravljenje z letrozolom ni izboljšalo rezultatov celotnega preživetja, se lahko razloži z zasnovo študije, ki je omogočila prehod z enega zdravila na drugo.

Zdravljenje druge izbire

Pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke, ki so ga prej že zdravili z antiestrogeni, so opravili dve dobro nadzorovani klinični preskušnji, v katerih so primerjali dva odmerka letrozola (0,5 mg in 2,5 mg) z megestrolacetatom in aminoglutetimidom.

Čas do napredovanja bolezni pri letrozolu v odmerku 2,5 mg ni bil pomembno drugačen kot pri megestrolacetatu ($P = 0,07$). Opazili so statistično pomembne razlike v korist letrozola v odmerku 2,5 mg v primerjavi z megestrolacetatom v celotni objektivni odzivnosti tumorja (24 % v primerjavi s 16 %, $P = 0,04$) in v času do neuspeha zdravljenja ($P = 0,04$). Celotno preživetje se med obema krakoma ni pomembno razlikovalo ($P = 0,2$).

V drugi študiji se odzivnost med letrozolom v odmerku 2,5 mg in aminoglutetimidom ni pomembno razlikovala ($P = 0,06$). Letrozol v odmerku 2,5 mg je bil statistično boljši od aminoglutetimida glede časa do napredovanja bolezni ($P = 0,008$), časa do neuspeha zdravljenja ($P = 0,003$) in celotnega preživetja ($P = 0,002$).

Rak dojke pri moških

Uporabe letrozola pri moških z rakom dojke niso raziskali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Letrozol se hitro in popolnoma absorbira iz prebavil (povprečna absolutna biološka uporabnost: 99,9 %). Hrana rahlo zmanjša hitrost absorpcije (srednji t_{max} : ena ura na tešče proti dvema urama po obroku; in povprečna C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l na tešče v primerjavi z $98,7 \pm 18,6$ nmol/l po obroku), vendar se obseg absorpcije (AUC) ne spremeni. Menijo, da manjši učinek na hitrost absorpcije nima kliničnega pomena in da zato lahko bolnice jemljejo letrozol ne glede na čas obrokov.

Porazdelitev

Približno 60 % letrozola je vezanega na plazemske beljakovine, predvsem na albumine (55%). Koncentracija letrozola v rdečih krvničkah je okrog 80 % tiste v plazmi. Po dajanju 2,5 mg letrozola, označenega s ^{14}C , je približno 82 % radioaktivnosti v plazmi pripadalo nespremenjeni spojini. Sistemska izpostavljenost presnovkom je zato majhna. Letrozol se hitro in obsežno porazdeli po tkivih. Navidezni porazdelitveni prostor v stanju dinamičnega ravnovesja je približno $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformacija

Glavna pot izločanja letrozola iz telesa je presnovni očistek v farmakološko neaktiven karbinolni presnovek ($Cl_m = 2,1$ l/h), vendar je ta razmeroma počasen, če ga primerjamo s pretokom krvi skozi jetra (približno 90 l/h). Ugotovili so, da izoencima 3A4 in 2A6 citokroma P450 lahko spreminjata letrozol v ta presnovek.

Nastajanje manj pomembnih neidentificiranih presnovkov in neposredno izločanje skozi ledvice in z blatom imata manj pomembno vlogo v celotnem odstranjevanju letrozola iz telesa. V dveh tednih po aplikaciji 2,5 mg letrozola, označenega s ^{14}C , zdravim prostovoljkam v pomenopavzi so $88,2 \pm 7,6$ % radioaktivnosti prestregli iz urina in $3,8 \pm 0,9$ % iz blata. Vsaj 75 % radioaktivnosti, prestržene iz urina do 216 ur po aplikaciji ($84,7 \pm 7,8$ % odmerka), so pripisali glukuronidu karbinolnega presnovka, približno 9 % dvema neidentificiranima presnovkoma, 6 % pa nespremenjenemu letrozolu.

Izločanje

Navidezni končni razpolovni čas v plazmi je približno dva dni. Pri vsakodnevni uporabi 2,5 mg se stanje dinamičnega ravnovesja doseže v dveh do šestih tednih. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je približno sedemkrat višja kot koncentracija, izmerjena po enem samem odmerku 2,5 mg, in 1,5- do dvakrat višja kot koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja, napovedana iz koncentracij, izmerjenih po enem samem odmerku, kar kaže na lahko nelinearnost v farmakokinetiki letrozola pri dnevnem odmerku 2,5 mg. Ker se koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja s časom vzdržujejo, lahko sklepamo, da ne prihaja do stalnega kopičenja letrozola.

Posebne skupine

Starejše bolnice

Starost ni vplivala na farmakokinetiko letrozola.

Okvara ledvic

V študiji, ki je zajela 19 prostovoljk z različnimi stopnjami delovanja ledvic (24-urni očistek kreatinina 9–116 ml/min), niso našli nobenega učinka na farmakokinetiko letrozola po enem samem odmerku 2,5 mg.

Okvara jeter

V podobni študiji, ki je zajela osebe z različnimi stopnjami delovanja jeter, so bile povprečne vrednosti AUC prostovoljk z zmerno okvaro jeter (ocena B na Child-Pughovi lestvici) za 37 % večje kot pri zdravih osebah, vendar še vedno v mejah, izmerjenih pri osebah, ki nimajo okvarjenega delovanja jeter. V študiji, v kateri so primerjali farmakokinetiko letrozola po enem samem peroralnem odmerku pri osmih moških s cirozo jeter in hudo okvaro jeter (ocena C na Child-Pughovi lestvici) s farmakokinetiko pri zdravih prostovoljcih (N = 8), sta se vrednosti AUC in $t_{1/2}$ povečali za 95 oziroma 187 %. Zato je treba letrozol pri takih bolnicah uporabljati previdno in prej pretehtati možne nevarnosti in koristi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri celi vrsti študij predklinične varnosti, opravljenih na standardnih živalskih vrstah, niso našli nikakršnih dokazov sistemske toksičnosti ali toksičnosti za ciljne organe.

Letrozol je pokazal nizko stopnjo akutne toksičnosti pri glodalcih, izpostavljenih odmerkom do 2000 mg/kg. Pri psih je letrozol v odmerku 100 mg/kg povzročil znake zmerne toksičnosti.

V študijah toksičnosti ponovnih odmerkov na podganah in psih, ki so trajale do 12 mesecev, lahko glavne ugotovitve pripišemo farmakološkemu delovanju spojine. Raven brez neželenih učinkov je bila pri obeh vrstah 0,3 mg/kg.

Raziskave mutagenega potenciala letrozola *in vitro* in *in vivo* niso razkrile nikakršnih znakov genotoksičnosti.

V 104-tedenski študiji kancerogenosti pri podganah niso pri podganjih samcih našli nikakršnih z zdravilom povezanih tumorjev. Pri podganjih samicah so našli zmanjšano pojavnost benignih in malignih tumorjev mlečnih žlez pri vseh odmerkih letrozola.

Po peroralni aplikaciji v odmerkih, primernih za klinično uporabo, je bil letrozol embriotoksičen in fetotoksičen pri brejih podganjih in kunčjih samicah. Pri podganah, kjer so plodovi preživeli, se je povečala pojavnost malformacij, vključno s kupolasto obliko glave in zraščenim vratnim/osrednjim delom vretenc. Pri kuncih ni bilo povečane pojavnosti malformacij plodov. Ni znano, ali je bila to posredna posledica farmakoloških lastnosti (zaviranje biosinteze estrogenov) ali neposreden učinek zdravila samega po sebi (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Predklinična opazovanja so bila omejena na tista, ki so bila povezana z znanim farmakološkim delovanjem, saj je to edino pomembno varnostno vprašanje za uporabo pri ljudeh, ki izhajajo iz študij na

živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
škrob (koruzni)
magnezijev stearat
laktoza monohidrat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev karboksimetil škrob (vrsta A)

Filmska obloga:

rumeno barvilo Opadry II 85F32723, ki vsebuje:
rumeni železov oksid (E172)
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec
indigotin (E132)
polivinilalkohol
tartrazin (E102)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz prozornega PVC/PVdC in aluminija.

Velikosti pakiranja: 1, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 90, 98 in 100 filmsko obloženih tablet; bolnišnično pakiranje s 50 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/00891/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13.01.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 19.12.2012

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

07.08.2015