

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Femara 2,5 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilna učinkovina: letrozol.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg letrozola.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 61,5 mg laktoze (monohidrat).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

Filmsko obložena tableta, temno rumene barve, okrogla, rahlo bikonveksna z zaobljenimi robovi. Na eni strani je vtisnjena oznaka "FV", na drugi "CG".

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

- Adjuvantno zdravljenje žensk v pomenopavzi z zgodnjim invazivnim rakom dojke, pozitivnim na hormonske receptorje.
- Podaljšano adjuvantno zdravljenje invazivnega, hormonsko odvisnega raka dojke pri ženskah v pomenopavzi, ki so 5 let prejemale predhodno standardno adjuvantno zdravljenje s tamoksifenom.
- Zdravljenje prve izbire pri ženskah v pomenopavzi s hormonsko odvisnim napredovalim rakom dojke.
- Napredovali rak dojke po recidivu ali napredovanju bolezni pri ženskah z naravnim ali umetno povzročnim postmenopavznim endokrinim statusom, ki so se prej zdravile z antiestrogeni.
- Neoadjuvantno zdravljenje žensk v pomenopavzi, ki imajo HER-2 negativen rak dojke, pozitiven na hormonske receptorje, in pri katerih zdravljenje s kemoterapijo ni primerno, takojšen kirurški poseg pa ni indiciran.

Pri bolnicah z rakom dojke, negativnim na hormonske receptorje, učinkovitost ni bila dokazana.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Odrasle in starejše bolnice*

Priporočeni odmerek zdravila Femara je 2,5 mg enkrat na dan. Pri starejših bolnicah ni potrebno prilagajanje odmerka.

Pri bolnicah z napredovalim ali razsejanim rakom dojke je zdravljenje z zdravilom Femara smiselno nadaljevati, dokler ne gre za očitno napredovanje tumorja.

V okviru adjuvantnega in podaljšanega adjuvantnega zdravljenja je z uporabo zdravila Femara smiselno nadaljevati 5 let oziroma dokler ne pride do recidiva tumorja, kar od navedenega se zgodi prej.

V okviru adjuvantnega zdravljenja je mogoče razmišljati tudi o sekvenčnem razporedu zdravljenja (2 leti z letrozolom in nato 3 leta s tamoksifenom) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

V okviru neoadjuvantnega zdravljenja je mogoče zdravljenje z zdravilom Femara nadaljevati 4 do 8 mesecev, da bi s tem dosegli kar največje zmanjšanje tumorja. Če odziv ni zadosten, je treba zdravljenje z zdravilom Femara prekiniti in se z bolnico dogovoriti za kirurški poseg in/ali za druge možnosti zdravljenja.

#### *Pediatrična populacija*

Pri otrocih in mladostnikih uporaba zdravila Femara ni priporočena. Varnost in učinkovitost zdravila Femara pri otrocih in mladostnikih, starih največ 17 let, nista bili dokazani. Podatki, ki so na voljo, so omejeni in priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnicah s poslabšanim delovanjem ledvic z očistkom kreatinina  $\geq 10$  ml/min prilagajanje odmerkov zdravila Femara ni potrebno.

Za primere s poslabšanim delovanjem ledvic, pri kateri je očistek kreatinina manjši od 10 ml/min, ni na voljo dovolj podatkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnicah z blago do zmerno poslabšanim delovanjem jeter (Child-Pugh A ali B) ni potrebno prilagajanje odmerkov zdravila Femara. Za bolnice s hudo okvaro jeter ni na voljo dovolj podatkov. Bolnice s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) potrebujejo skrben zdravniški nadzor (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### Način uporabe

Zdravilo Femara je treba jemati peroralno, mogoče ga je jemati s hrano ali brez nje.

Izpuščeni odmerek naj bolnica vzame takoj, ko se spomni nanj. V primeru, da je že skoraj čas za naslednji odmerek (2-3 ure do odmerka), naj bolnica izpuščeni odmerek preskoči in nadaljuje z jemanjem zdravila po običajnem razporedu. Bolnica naj nikoli ne vzame dvojnega odmerka, saj so pri odmerjanju, ki presega priporočeni dnevni odmerek 2,5 mg, opažali več kot sorazmerno povečanje sistemske izpostavljenosti zdravilu (glejte poglavje 5.2).

### **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 z nejasnim menopavznim statusom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Femara izmeriti koncentracije luteinizirajočega hormona (LH), folikel stimulirajočega hormona (FSH) in/ali estradiola. Zdravilo Femara smejo prejemati samo ženske s postmenopavznim endokrinim statusom.

#### Okvara ledvic

Zdravila Femara niso raziskali pri zadostnem številu bolnic z očistkom kreatinina manj kot 10 ml/min. Pri takih bolnicah je treba pred uvedbo zdravila Femara skrbno pretehtati razmerje med možnimi tveganji in koristmi zdravljenja.

#### Okvara jeter

Pri bolnicah s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) je bila sistemska izpostavljenost zdravilu približno dvakrat večja, končni razpolovni čas pa je bil približno dvakrat daljši kot pri zdravih prostovoljkah. Pri

takšnih bolnicah je zato potreben skrben zdravniški nadzor (glejte poglavje 5.2).

#### Vpliv na kosti

Zdravilo Femara močno znižuje koncentracijo estrogenov. Ženskam z anamnezo osteoporoze in/ali zlomov kosti ali s povečanim tveganjem za osteoporozo je treba pred začetkom adjuvantnega ali podaljšanega adjuvantnega zdravljenja formalno izmeriti mineralno gostoto kosti in jo nato spremljati v času jemanja letrozola in po zaključku zdravljenja z njim. Po potrebi je treba pri bolnici uvesti zdravljenje osteoporoze ali preventivne ukrepe proti osteoporozi in stanje skrbno spremljati. Glede na varnostni profil pri posamezni bolnici je mogoče v okviru adjuvantnega zdravljenja razmišljati tudi o sekvenčnem razporedu zdravljenja (2 leti z letrozolom in nato 3 leta s tamoksifenom) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1).

#### Tendinitis in pretrganje kite

Pojavita se lahko tendinitis in pretrganje kite (redko). Potrebno je skrbno spremljanje bolnika in uvedba ustreznih ukrepov na prizadeti kiti (npr. imobilizacija) (glejte poglavje 4.8).

#### Druga opozorila

Sočasni uporabi zdravila Femara s tamoksifenom, z drugimi antiestrogeni ali z zdravili, ki vsebujejo estrogen, se je treba izogibati, saj navedena zdravila lahko zmanjšajo farmakološko delovanje letrozola (glejte poglavje 4.5).

#### Zdravilo Femara vsebuje laktozo

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### Zdravilo Femara vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Metabolizem letrozola se deloma odvija s pomočjo encimov CYP2A6 in CYP3A4. Cimetidin, ki je šibek in nespecifičen zaviralec encima CYP450, ni vplival na koncentracijo letrozola v plazmi. Vpliv močnih zaviralcev encima CYP450 ni znan.

Doslej nimamo kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Femara v kombinaciji z estrogeni ali z drugimi zdravili proti raku, razen s tamoksifenom. Tamoksifen, drugi antiestrogeni ali zdravila, ki vsebujejo estrogene, lahko zmanjšajo farmakološko delovanje letrozola. Poleg tega so dokazali, da sočasna uporaba tamoksifena in letrozola bistveno zniža koncentracijo letrozola v plazmi. Sočasni uporabi letrozola s tamoksifenom, z drugimi antiestrogeni ali z estrogeni se je treba izogibati.

Letrozol *in vitro* zavira izoencima citokroma P450, in sicer izoencim 2A6 in zmerno tudi izoencim 2C19, vendar klinični pomen tega pojava ni znan. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi letrozola in zdravil, ki se izločajo večinoma s pomočjo navedenih dveh izoencimov in imajo hkrati nizek terapevtski indeks (na primer fenitoina in klopidogetela).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske s perimenopavznim statusom ali v rodni dobi

Zdravilo Femara smejo uporabljati samo ženske z jasno ugotovljenim postmenopavznim statusom (glejte poglavje 4.4). Obstajajo poročila o ženskah, pri katerih se je v času zdravljenja z zdravilom Femara ponovno vzpostavilo delovanje jajčnikov kljub jasnemu postmenopavznemu statusu na začetku zdravljenja, zato se mora zdravnik z bolnico pogovoriti o ustrezni kontracepciji, kadar je to potrebno.

#### Nosečnost

Na podlagi izkušenj pri ljudeh, ki vključujejo tudi posamezne primere prirojenih okvar (zraščene male sramne ustnice, neopredeljene genitalije glede spola), lahko zdravilo Femara povzroča kongenitalne

malformacije, če ga jemljejo nosečnice. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Femara je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

#### Dojenje

Ni znano, ali se letrozol in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Zdravilo Femara je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

#### Plodnost

Letrozol farmakološko deluje tako, da z zaviranjem aromataze zmanjšuje nastajanje estrogenov. Pri ženskah pred menopavzo zaviranje sinteze estrogenov povzroči povratno zvišanje koncentracije gonadotropinov (LH, FSH). Zvišana koncentracija FSH pa nato spet stimulira rast foliklov in lahko sproži ovulacijo.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Femara ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Ker so pri uporabi zdravila Femara opažali utrujenost in omotičnost, občasno pa so poročali tudi o somnolenci, je pri vožnji in upravljanju s stroji priporočena previdnost.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Pogostnosti neželenih učinkov zdravila Femara večinoma temeljijo na podatkih, ki so jih pridobili v kliničnih preskušanjih.

Do neželenih učinkov je prišlo pri približno eni tretjini bolnic, ki so prejemale zdravilo Femara za zdravljenje razsejanega raka, in pri približno 80 % bolnic v okviru adjuvantnega in podaljšanega adjuvantnega zdravljenja. Do večine neželenih učinkov je prišlo v prvih nekaj tednih zdravljenja.

Neželeni učinki, o katerih so v kliničnih študijah najbolj pogosto poročali, so bili vročinski oblivi, hiperholesterolemija, artralgijska, utrujenost, povečano znojenje in navzea.

Drugi pomembni neželeni učinki, do katerih lahko pride pri uporabi zdravila Femara, so: skeletni dogodki, kot so osteoporoza in/ali zlomi kosti, ter kardiovaskularni dogodki (vključno s cerebrovaskularnimi in trombemboličnimi dogodki). Kategorije pogostnosti za te neželene učinke so navedene v preglednici 1.

#### Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Pogostnosti neželenih učinkov zdravila Femara večinoma temeljijo na podatkih, ki so jih pridobili v kliničnih preskušanjih.

O neželenih učinkih zdravila, ki so naštetih v preglednici 1, so poročali v kliničnih študijah in na podlagi izkušenj z zdravilom Femara po njegovem prihodu na trg.

#### **Preglednica 1**

Neželeni učinki so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, pri čemer je uporabljen naslednji dogovor: 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 (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>
občasni: okužba sečil
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>
občasni: tumorska bolečina <sup>1</sup>

**Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

občasni: levkopenija

**Bolezni imunskega sistema**

pogostnost anafilaktična reakcija

neznana:

**Presnovne in prehranske motnje**

zelo pogosti: hiperholesterolemija

pogosti: zmanjšan apetit, povečan apetit

**Psihiatrične motnje**

pogosti: depresija

občasni: tesnoba (vključno z nervoznostjo), razdražljivost

**Bolezni živčevja**

pogosti: glavobol, omotičnost

občasni: somnolenca, nespečnost, motnje spomina, disestezija (vključno s parestezijami in hipestezijo), disgevizija, cerebrovaskularni zaplet, sindrom karpalnega kanala

**Očesne bolezni**

občasni: katarakta, vnetje očesa, zamegljen vid

**Srčne bolezni**

pogosti: palpitacije<sup>1</sup>

občasni: tahikardija, ishemični srčni dogodki (vključno z razvojem nove ali s poslabšanjem obstoječe angine pektoris, z angino pektoris, pri kateri je potreben kirurški poseg, z miokardnim infarkt in z ishemijo miokarda)

**Žilne bolezni**

zelo pogosti: vročinski obliv

pogosti: hipertenzija

občasni: tromboflebitis (vključno s površinskim in globokim tromboflebitisom)

redki: pljučna embolija, arterijska tromboza, možganska kap

**Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora**

občasni: dispneja, kašelj

**Bolezni prebavil**

pogosti: navzea, dispepsija<sup>1</sup>, obstipacija, bolečine v trebuhu, diareja, bruhanje

občasni: suha usta, stomatitis<sup>1</sup>

**Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

občasni: zvišana vrednost jetrnih encimov, hiperbilirubinemija, zlatenica

pogostnost hepatitis

neznana:

**Bolezni kože in podkožja**

zelo pogosti: hiperhidroza

pogosti: alopecija, izpuščaj (vključno z eritematoznim, makulopapularnim, psoriaziformnim in vezikularnim izpuščajem), suha koža

občasni: srbenje, urtikarija

pogostnost angioedem, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem

neznana:

**Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva**

zelo pogosti: artralgijska

pogosti: mialgijska, bolečine v kosteh<sup>1</sup>, osteoporoza, zlomi kosti, artritis

občasni: tendinitis

redki: pretrganje kite

pogostnost

neznana: sprožilni prst

**Bolezni sečil**

občasni: polakisurija

**Motnje reprodukcije in dojk**

pogosti: krvavitev iz nožnice

občasni: izcedek iz nožnice, suhost vulve in nožnice, bolečine v dojkah

**Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije**

zelo pogosti: utrujenost (vključno z astenijo in splošnim slabim počutjem)  
 pogosti: periferni edemi, bolečine v prsnem košu  
 občasni: generalizirani edemi, suhost sluznic, žeja, zvišana telesna temperatura

**Preiskave**

pogosti: povečanje telesne mase  
 občasni: zmanjšanje telesne mase

<sup>1</sup> neželeni učinki, o katerih so poročali samo v okviru zdravljenja razsejanega raka

O nekaterih neželenih učinkih so v okviru adjuvantnega zdravljenja poročali z bistveno drugačno pogostnostjo. V naslednjih preglednicah so navedeni podatki o pomembnih razlikah pri zdravljenju z zdravilom Femara v primerjavi z monoterapijo s tamoksifenom ter s sekvenčnim zdravljenjem z zdravilom Femara in tamoksifenom:

**Preglednica 2 Adjuvantno zdravljenje z monoterapijo z zdravilom Femara v primerjavi z monoterapijo s tamoksifenom – neželeni dogodki, katerih pogostnost se pomembno razlikuje**

	Femara, pogostnost		tamoksifen, pogostnost	
	N=2448		N=2447	
	med zdravljenjem (mediana 5 let)	kadar koli po randomizaciji (mediana 8 let)	med zdravljenjem (mediana 5 let)	kadar koli po randomizaciji (mediana 8 let)
zlom kosti	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
osteoporoza	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
trombembolični dogodki	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
miokardni infarkt	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
hiperplazija endometrija / rak endometrija	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %

Opomba: »med zdravljenjem« vključuje obdobje do 30 dni po zadnjem odmerku. »kadar koli« vključuje obdobje spremljanja po zaključku ali prekinitvi študijskega zdravljenja. Razlike temeljijo na razmerju tveganj in 95 % intervalu zaupanja.

**Preglednica 3 Sekvenčno zdravljenje v primerjavi z monoterapijo z zdravilom Femara – neželeni dogodki, katerih pogostnost se pomembno razlikuje**

	Femara monoterapija	Femara->tamoksifen	tamoksifen->Femara
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 let	2 leti-> 3 leta	2 leti-> 3 leta
zlomi kosti	10,0 %	7,7 % *	9,7 %
proliferativne spremembe endometrija	0,7 %	3,4 % **	1,7 % **
hiperholesterolemija	52,5 %	44,2 % *	40,8 % *
vročinski oblivi	37,6 %	41,7 % **	43,9 % **
krvavitev iz nožnice	6,3 %	9,6 % **	12,7 % **

\* bistveno manj pogosto kot pri monoterapiji z zdravilom Femara  
 \*\* bistveno bolj pogosto kot pri monoterapiji z zdravilom Femara  
 Opomba: Obdobje poročanja vključuje obdobje zdravljenja in 30 dni po zaključku zdravljenja.

Opis izbranih neželenih učinkov*Srčni neželeni dogodki*

V okviru adjuvantnega zdravljenja so poleg podatkov, ki so prikazani v preglednici 2, poročali še o naslednjih neželenih dogodkih zdravila Femara oziroma tamoksifena (v obdobju medianega trajanja

zdravljenja 60 mesecev in dodatnih 30 dni): angina pektoris, pri kateri je potreben kirurški poseg (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/transzitorna ishemična ataka (2,1 % v primerjavi z 1,9 %).

V okviru podaljšanega adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Femara (z mediano vrednostjo trajanja zdravljenja 5 let) oziroma s placebom (z mediano vrednostjo trajanja zdravljenja 3 leta) so poročali o naslednjih dogodkih: angina pektoris, pri kateri je potreben kirurški poseg (0,8 % v primerjavi z 0,6 %); razvoj nove ali poslabšanje obstoječe 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 %); možganska kap/transzitorna ishemična ataka\* (1,5 % v primerjavi z 0,8 %).

Pri dogodkih, označenih z \*, je bila razlika med zdravljenima skupinama statistično značilna.

#### *Skeletni neželeni učinki*

Za podatke o varnosti zdravila glede skeleta v okviru adjuvantnega zdravljenja glejte preglednico 2. V okviru podaljšanega adjuvantnega zdravljenja je prišlo do zlomov kosti ali do osteoporoze pri bistveno več bolnicah, ki so jemale zdravilo Femara, (zlomi kosti pri 10,4 % in osteoporoza pri 12,2 %) v primerjavi z bolnicami iz skupine s placebom (5,8 % oziroma 6,4 %). Mediana vrednost trajanja zdravljenja je bila pri zdravilu Femara 5 let v primerjavi s 3 leti pri placebu.

#### 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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročali so o posameznih primerih prevelikega odmerjanja zdravila Femara.

Specifično zdravljenje prevelikega odmerjanja 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: L02BG04.

#### Farmakodinamični učinki

V primerih, v katerih je rast tumorskega tkiva odvisna od prisotnosti estrogenov in se uporablja endokrino zdravljenje, je ukinitiv spodbujanja rasti, ki ga posredujejo estrogeni, predpogoj za odziv tumorja. Pri ženskah v pomenopavzi nastajajo estrogeni predvsem z delovanjem encima aromataze, ki pretvori androgene hormone iz nadledvične žleze, predvsem androstendion in testosteron, v estron in estradiol. Zaviranje biosinteze estrogenov v perifernih tkivih in v rakastem tkivu samem je torej mogoče doseči s specifičnim zaviranjem encima aromataze.

Letrozol je nesteroidni zaviralec aromataze. Aromatazo zavira tako, da se kompetitivno veže na hem



encimske podenote citokroma P450, kar ima za posledico zmanjšanje biosinteze estrogenov v vseh tkivih, v katerih sicer poteka.

Pri zdravih ženskah v pomenopavzi posamezni odmerki 0,1 mg, 0,5 mg in 2,5 mg letrozola znižajo koncentracije estrona in estradiola v serumu za 75 %, 78 % in 78 % od izhodiščne vrednosti. Najvišjo raven zaviranja doseže zdravilo v 48-78 urah.

Pri bolnicah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke so dnevni odmerki od 0,1 mg do 5 mg pri vseh zdravljenih bolnicah znižali koncentracije estradiola, estrona in estron sulfata za 75-95 % od izhodiščne vrednosti. Pri odmerkih 0,5 mg ali višjih so bile vrednosti estrona in estron sulfata pri testiranjih pogosto pod mejo merljivosti, kar kaže, da je s takimi odmerki mogoče doseči močnejšo supresijo estrogenov. Supresija estrogenov je bila pri vseh teh bolnicah ohranjena ves čas zdravljenja.

Letrozol zelo specifično zavira aktivnost aromataze. Motenj nastajanja steroidov v nadledvičnih žlezah niso opažali. Pri bolnicah v pomenopavzi, ki so jih zdravili z dnevnim odmerkom 0,1 do 5 mg letrozola, niso opažali klinično pomembnih sprememb v koncentracijah kortizola, aldosterona, 11-deoksikortizola, 17-hidroksiprogesterona in ACTH v plazmi ali sprememb aktivnosti renina v plazmi. Rezultati testa stimulacije z ACTH, ki so ga izvajali po 6 in 12 tednih zdravljenja z dnevnimi odmerki 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg ali 5 mg, niso pokazali, da bi bilo nastajanje aldosterona ali kortizola kakorkoli zmanjšano. Dodajanje glukokortikoidov in mineralokortikoidov zato ni potrebno.

Pri zdravih ženskah v pomenopavzi, ki so prejele enkratne odmerke 0,1 mg, 0,5 mg ali 2,5 mg letrozola, niso opažali nobenih sprememb v koncentracijah androgenov (androstendiona in testosterona) v plazmi. Tudi pri postmenopavznih bolnicah, ki so prejemale dnevne odmerke od 0,1 mg do 5 mg, niso opažali sprememb v koncentraciji androstendiona v plazmi. To kaže, da preprečevanja biosinteze estrogenov ne povzroča kopičenja prekurzorjev androgenih hormonov. Letrozol pri bolnicah ne vpliva niti na ravni LH in FSH v plazmi niti na delovanje ščitnice, ocenjeno z meritvijo vrednosti TSH in T4 ter testom privzema T3.

#### Adjuvantno zdravljenje

##### Študija BIG 1-98

Študija BIG 1-98 je bila multicentrična, dvojno slepa študija, v kateri so več kot 8.000 žensk v pomenopavzi z zgodnjim rakom dojke, pozitivnim na hormonske receptorje, randomizirali tako, da so prejemale eno od naslednjih shem zdravljenja: A. tamoksifen 5 let; B. zdravilo Femara 5 let; C. 2 leti tamoksifen, nato 3 leta zdravilo Femara; D. 2 leti zdravilo Femara, nato 3 leta tamoksifen.

Primarni cilj opazovanja je bilo preživetje brez ponovitve bolezni (disease free survival -DFS), sekundarni cilji opazovanja pa so bili čas do pojava oddaljenih metastaz (time to distant metastasis -TDM), preživetje brez oddaljene ponovitve bolezni (distant disease free survival -DDFS), celokupno preživetje, preživetje brez generalizacije bolezni (systemic disease-free survival -SDFS), invazivni rak kontralateralne dojke in čas do ponovitve raka dojke.

##### *Rezultati glede učinkovitosti po medianem trajanju spremljanja 26 in 60 mesecev*

Podatki v preglednici 4 kažejo rezultate primarne osrednje analize podatkov iz skupin bolnic, ki so prejemale monoterapijo (skupin A in B), in skupin bolnic, ki so prejemale eno zdravilo za drugim (skupin C in D) po medianem trajanju zdravljenja 24 mesecev in medianem trajanju spremljanja bolnic 26 mesecev oziroma po medianem trajanju zdravljenja 32 mesecev in medianem trajanju spremljanja bolnic 60 mesecev.

Delež bolnic s 5-letnim preživetjem brez ponovitve bolezni je bil v skupini z zdravilom Femara 84 % , v skupini s tamoksifenom pa 81,4 % .

**Preglednica 4 Primarna osrednja analiza: preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje po medianem trajanju spremljanja 26 mesecev oziroma 60 mesecev (populacija z namenom zdravljenja – intention to treat (ITT))**

	Primarna osnovna analiza					
	mediano trajanje spremljanja 26 mesecev			mediano trajanje spremljanja 60 mesecev		
	Femara N=4.003	tamo- ksifen N=4.007	HR <sup>1</sup> (95 % IZ) P	Femara N=4.003	tamoksifen N=4.007	HR <sup>1</sup> (95 % IZ) P
preživetje brez ponovitve bolezni (primarni cilj opazovanja) - dogodki (opredeljeni v protokolu <sup>2</sup> )	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
celokupno preživetje (sekundarni cilj opazovanja) število umrlih	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

HR = razmerje ogroženosti, hazard ratio; IZ = interval zaupanja

<sup>1</sup> test log rank, s stratifikacijo na izbor pri randomizaciji in uporabo kemoterapije (možnosti da/ne)

<sup>2</sup> dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni: lokalni recidiv, oddaljene metastaze, invazivni rak kontralateralne dojke, pojav drugega primarnega raka (izven področja dojk), smrt iz kateregakoli vzroka brez predhodnega dogodka, ki bi bil povezan z rakom

*Rezultati po medianem trajanju spremljanja 96 mesecev (samo za skupine z monoterapijo)*

V preglednici 5 so prikazani dolgoročni rezultati učinkovitosti monoterapije z zdravilom Femara v primerjavi z monoterapijo s tamoksifenom (po medianem trajanju adjuvantnega zdravljenja 5 let) na osnovi analize podatkov bolnic iz skupin z monoterapijo.

**Preglednica 5 Analiza podatkov bolnic iz skupin z monoterapijo: preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje po medianem trajanju spremljanja 96 mesecev (populacija ITT)**

	Femara N=2463	tamoksifen N=2459	razmerje ogroženosti <sup>1</sup> (95 % IZ)	vrednost P
dogodki za preživ. brez pon.bol. (prim. cilj op.) <sup>2</sup>	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
čas do pojava oddaljenih metastaz (sek. cilj op.)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
celokupno preživetje (sek. cilj op.) - umrli	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
analiza cenz. podatkov preživ. brez pon. bol. <sup>3</sup>	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
analiza cenz. podatkov celokupnega preživetja <sup>3</sup>	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

<sup>1</sup> test log rank, s stratifikacijo na izbor pri randomizaciji in uporabo kemoterapije (možnosti da/ne)

<sup>2</sup> dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni: lokalni recidiv, oddaljene metastaze, invazivni rak kontralateralne dojke, pojav drugega primarnega raka (izven področja dojk), smrt iz kateregakoli vzroka brez predhodnega dogodka, ki bi bil povezan z rakom.

<sup>3</sup> podatki v skupini s tamoksifenom so cenzurirani na dan selektivnega prehoda na letrozol

### Analiza sekvenčnega zdravljenja (sequential treatment analysis -STA)

Analiza sekvenčnega zdravljenja se nanaša na drugo glavno vprašanje v študiji BIG 1-98, in sicer ali je sekvenčno zdravljenje s tamoksifenom in letrozolom boljše od monoterapije. Podatki o preživetju brez ponovitve bolezni, celokupnem preživetju, preživetju brez generalizacije bolezni in preživetju brez oddaljene ponovitve bolezni se med skupinama z zamenjavo zdravil in skupinama z monoterapijo niso značilno razlikovali (preglednica 6).

**Preglednica 6 Analiza sekvenčnega zdravljenja: podatki o preživetju brez ponovitve bolezni pri uporabi letrozola kot prvega hormonskega zdravila (populacija s sekvenčno zamenjavo zdravil)**

	N	število dogodkov <sup>1</sup>	razmerje ogroženosti <sup>2</sup>	(97,5 % interval zaupanja)	Coxov model vrednost P
[letrozol →] tamoksifen	1.460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
letrozol	1.464	249			

1 po opredelitvi v protokolu, vključno z drugim primarnim rakom izven področja dojk, po zamenjavi zdravila / po več kot 2 letih

2 prilagojeno na uporabo kemoterapije

Pri parni primerjavi podatkov o preživetju brez ponovitve bolezni, celokupnem preživetju, preživetju brez generalizacije bolezni in preživetju brez oddaljene ponovitve bolezni se ti med bolnicami, ki so bile randomizirane v skupini z zamenjavo zdravil, niso značilno razlikovali (preglednica 7).

**Preglednica 7 Analiza sekvenčnega zdravljenja pri bolnicah, ki so bile randomizirane v tovrstne skupine (skupine STA-R): preživetje brez ponovitve bolezni (populacija ITT STA-R)**

	letrozol → tamoksifen	letrozol
število bolnic	1.540	1.546
število bolnic z dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni (po opredelitvi v protokolu)	330	319
razmerje ogroženosti <sup>1</sup> (99 % IZ)	1,04 (0,85, 1,27)	
	letrozol → tamoksifen	tamoksifen <sup>2</sup>
število bolnic	1.540	1.548
število bolnic z dogodki za določanje preživetja brez znakov bolezni (po opredelitvi v protokolu)	330	353
razmerje ogroženosti <sup>1</sup> (99 % IZ)	0,92 (0,75, 1,12)	

<sup>1</sup> prilagojeno na uporabo kemoterapije (možnosti da/ne)

<sup>2</sup> 626 (40%) bolnic iz skupine s tamoksifenom je selektivno prešlo na uporabo letrozola, ko so leta 2005 razkrili slepo zdravljenje

### Študija D2407

Študija D2407 je odprta, randomizirana, multicentrična študija varnosti zdravila po njegovi odobritvi, namenjena primerjavi vpliva adjuvantnega zdravljenja z letrozolom in tamoksifenom na mineralno gostoto kosti in na profil lipidov v serumu. Skupno so 262 bolnic randomizirali tako, da so bodisi 5 let prejemale letrozol ali pa 2 leti tamoksifen in nato 3 leta letrozol.

Po 24 mesecih je prišlo do statistično značilne razlike pri primarnem cilju opazovanja; mineralna gostota ledvenega dela hrbtenice (L2-L4) se je mediano zmanjšala za 4,1 % pri letrozolu v primerjavi z medianim povečanjem za 0,3 % pri tamoksifenu.

Pri nobeni bolnici z normalno mineralno gostoto kosti ob izhodišču po 2 letih ni prišlo do osteoporoze, do osteoporoze (po oceni centralnega pregledovalca) v času zdravljenja pa je prišlo samo pri 1 bolnici, ki je imela ob izhodišču osteopenijo (vrednost T -1,9).

Rezultati pri celokupni mineralni gostoti kolka so bili podobni kot pri mineralni gostoti ledvenega dela hrbtenice, le manj izraziti.

Pogostnost zlomov se med obema načinoma zdravljenja ni značilno razlikovala - v skupini z letrozolom je bila pogostnost 15 %, v skupini s tamoksifenom pa 17 %.

V skupini s tamoksifenom se je mediana koncentracija celokupnega holesterola po 6 mesecih znižala za 16 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. To znižanje se je do 24 mesecev ohranilo tudi pri naslednjih obiskih. V skupini z letrozolom je bila koncentracija celokupnega holesterola sorazmerno stabilna skozi čas, tako da je bila razlika med obema skupinama bolnic ob vsakem času opazovanja statistično značilna v korist tamoksifena.

#### Podaljšano adjuvantno zdravljenje (študija MA-17)

V multicentrični, dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji (MA-17) so več kot 5.100 bolnic v pomenopavzi s primarnim rakom dojke s pozitivnim ali neznanim receptorskim statusom po zaključenem adjuvantnem zdravljenju s tamoksifenom (4,5 do 6 let) randomizirali bodisi v skupino z zdravilom Femara ali v skupino s placebom za 5 let.

Primarni cilj opazovanja je bilo preživetje brez ponovitve bolezni, ki je bilo opredeljeno kot interval med randomizacijo in prvim pojavom lokalnega recidiva bolezni, oddaljenih metastaz ali raka na kontralateralni dojki.

Prva načrtovana vmesna analiza po medianem trajanju spremljanja približno 28 mesecev (25 % bolnic so spremljali najmanj 38 mesecev) je pokazala, da je zdravilo Femara v primerjavi s placebom značilno zmanjšalo tveganje recidiva raka dojke za 42 % (razmerje ogroženosti 0,58; 95-odstotni IZ 0,45, 0,76;  $P=0,00003$ ). Korist v prid letrozolu so opazili ne glede na status bezgavk. Pri celokupnem preživetju ni prišlo do značilne razlike: v skupini z zdravilom Femara je umrlo 51 bolnic, v skupini s placebom pa 62; razmerje ogroženosti 0,82; 95-odstotni IZ 0,56, 1,19. Kasneje, po prvi vmesni analizi, so razkrili do tedaj slepo zdravljenje in nadaljevali z odprto študijo ter bolnicam iz skupine s placebom dovolili prehod na uporabo zdravila Femara za največ 5 let. Več kot 60 % bolnic, ki so bile primerne za zamenjavo zdravila (če v času razkritja niso imele ponovitve bolezni), se je odločilo za prehod na zdravilo Femara. V končno analizo je bilo vključenih 1.551 žensk, ki so z uporabe placeba prešle na uporabo zdravila Femara po mediano 31 mesecev (od 12 do 106 mesecev) od zaključenega adjuvantnega zdravljenja s tamoksifenom. Z zdravilom Femara so se po zamenjavi zdravila mediano zdravile 40 mesecev.

Rezultati končne analize po medianem trajanju spremljanja 62 mesecev so potrdili značilno zmanjšanje tveganja za ponovitev raka dojke pri uporabi zdravila Femara.

**Preglednica 8 Preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje (modificirana populacija ITT)**

	mediano trajanje spremljanja 28 mesecev			mediano trajanje spremljanja 62 mesecev		
	letrozol N=2.582	placebo N=2.586	HR (95 % IZ) <sup>2</sup> vrednost <i>P</i>	letrozol N=2.582	placebo N=2.586	HR (95 % IZ) <sup>2</sup> vrednost <i>P</i>
<b>Preživetje brez ponovitve bolezni<sup>3</sup></b>						
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-letno preživ. brez pon. bol.	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
<b>Preživetje brez ponovitve bolezni, z upoštevanjem smrti iz kateregakoli vzroka<sup>3</sup></b>						
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-letno preživ. brez pon. bol.	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)
<b>Celokupno preživetje</b>						
umrli	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95, 1,36)
umrli <sup>4</sup>	--	--	--	236 <sup>5</sup> (9,1 %)	170 <sup>6</sup> (6,6 %)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = razmerje ogroženosti, hazard ratio; IZ = interval zaupanja

<sup>1</sup> Ko so leta 2003 razkrili podatke iz slepe študije, je 1.551 bolnic, ki so bile randomizirane v skupino s placebom, (60 % tistih, ki so bile primerne za zamenjavo zdravila, kar pomeni, da niso imele ponovitve bolezni), prešlo na zdravljenje z letrozolom po mediano 31 mesecih po randomizaciji. Prikazani so rezultati analize, v kateri niso upoštevali te selektivne zamenjave zdravil.

<sup>2</sup> s stratifikacijo na receptorski status, status bezgavk in predhodno adjuvantno kemoterapijo.

<sup>3</sup> dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni po protokolu: lokalni recidiv, oddaljene metastaze ali pojav raka na kontralateralni dojki.

<sup>4</sup> eksploratorna analiza s cenzuriranjem časa spremljanja bolnic iz skupine s placebom na datum zamenjave zdravila (če je do nje prišlo).

<sup>5</sup> mediano trajanje spremljanja 62 mesecev

<sup>6</sup> mediano trajanje spremljanja do zamenjave zdravila (če je do nje prišlo) 37 mesecev

V podštudiji dogodkov na kosteh v okviru študije MA-17 so bolnicam sočasno dajali še kalcij in vitamin D. Pri tem je pri uporabi zdravila Femara prišlo do večjega zmanjšanja mineralne gostote kosti od izhodiščne vrednosti kot pri uporabi placeba. Do edine statistično značilne razlike je prišlo po 2 letih, in sicer pri celokupni mineralni gostoti kolka (pri uporabi letrozola je prišlo do medianega zmanjšanja za 3,8 % v primerjavi z medianim zmanjšanjem za 2,0 % pri uporabi placeba).

V podštudiji lipidov v okviru študije MA-17 ni prišlo do nobene značilne razlike med letrozolom in placebom kar zadeva koncentracijo celotnega holesterola ali koncentracije lipidnih frakcij.

V podštudiji kakovosti življenja ni prišlo do nobene značilne razlike med obema načinoma zdravljenja niti pri skupni oceni telesne komponente niti pri skupni oceni duševne komponente ali pri kateri od ocen po področjih na lestvici SF-36. Pri vprašalniku o kakovosti življenja, ki je specifičen za obdobje po menopavzi (Menopause-specific quality life questionnaire, MENQOL) se je pokazalo, da so bistveno več žensk iz skupine z zdravilom Femara (večinoma v prvem letu zdravljenja) zelo motili simptomi, ki jih povzročajo estrogenska deprivacija – vročinski oblivi in suhost nožnice. Simptomi, ki so motili večino bolnic v obeh zdravljenih skupinah, so bili bolečine v mišicah, in sicer s statistično značilno razliko v prid placebu.

### Neoadjuvantno zdravljenje

Dvojno slepo preskušanje (P024) so izvajali pri 337 bolnicah v pomenopavzi z rakom dojke, ki so jih naključno razporedili bodisi v skupino, v kateri so bolnice 4 mesece prejemale zdravilo Femara v odmerku 2,5 mg, ali pa v skupino, v kateri so 4 mesece prejemale tamoksifen. Ob izhodišču so imele vse bolnice tumorski stadij T2-T4c, N0-2, M0, in ER in/ali PgR pozitiven receptorski status, nobena od bolnic pa ni bila primerna za konzervirajoče kirurško zdravljenje dojke. Na podlagi klinične ocene je pri 55 % bolnic iz skupine z zdravilom Femara prišlo do objektivnega odziva na zdravilo v primerjavi s 36 % bolnic iz skupine s tamoksifenom ( $P<0,001$ ). Ta rezultat so potrdili tudi pri preiskavi z ultrazvokom (pri 35 % bolnic iz skupine z zdravilom Femara in pri 25 % bolnic s tamoksifenom,  $P=0,04$ ) ter pri mamografiji (pri 34 % bolnic iz skupine z zdravilom Femara in pri 16 % bolnic s tamoksifenom,  $P<0,001$ ). Pri skupno 45 % bolnic iz skupine z zdravilom Femara so lahko izvedli konzervirajoče zdravljenje dojke v primerjavi s 35 % bolnic iz skupine s tamoksifenom ( $P=0,02$ ). V obdobju 4 mesecev predoperativnega zdravljenja so pri kliničnem pregledu ugotovili napredovanje bolezni pri 12 % bolnic, ki so prejemale zdravilo Femara in pri 17 % bolnic, ki so prejemale tamoksifen.

### Zdravilo prvega izbora

V kontroliranem dvojno slepem preskušanju so primerjali primernost zdravila Femara (letrozol) v odmerku 2,5 mg s primernostjo tamoksifena v odmerku 20 mg za začetek zdravljenja pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke. Pri 907 ženskah je bil letrozol boljši od tamoksifena glede časa do napredovanja (kar je bil primarni cilj opazovanja) in celotnega objektivnega odziva, časa do prenehanja učinkovitosti zdravljenja in kliničnih koristi.

Rezultati so povzeti v preglednici 9:

**Preglednica 9 Rezultati po medianem trajanju spremljanja 32 mesecev**

<b>spremenljivka</b>	<b>statistična mera</b>	<b>Femara N=453</b>	<b>tamoksifen N=454</b>
<b>čas do napredovanja</b>	mediana	9,4 meseca	6,0 meseca
	(95 % IZ za mediano)	(8,9, 11,6 meseca)	(5,4, 6,3 meseca)
	razmerje ogroženosti (HR)		0,72
	(95 % IZ za HR)		(0,62, 0,83)
			$P<0,0001$
<b>delež bolnic z objektivnim odzivom</b>	CR+PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95 % IZ za delež)	(28, 36 %)	(17, 25 %)
	razmerje obetov		1,78
	(95 % IZ za razmerje obetov)		(1,32, 2,40)
			$P=0,0002$

V skupini z letrozolom je bil čas do napredovanja značilno daljši, delež bolnic z odzivom pa značilno večji ne glede na to, ali je bolnica prejemala adjuvantno antiestrogensko zdravljenje ali ne. V skupini z letrozolom je bil čas do napredovanja bolezni statistično značilno daljši ne glede na dominantno mesto zasevanja. Pri bolnicah z zasevki v mehkih tkivih je bil mediani čas do napredovanja bolezni 12,1 meseca pri uporabi zdravila Femara, 6,4 meseca pri uporabi tamoksifena, pri bolnicah z visceralnimi zasevki pa je bil mediani čas do napredovanja bolezni 8,3 meseca pri uporabi zdravila Femara, 4,6 meseca pa pri uporabi tamoksifena.

Zasnova študije je dovoljevala, da so bolnice po napredovanju bolezni lahko zamenjale zdravilo ali prekinile sodelovanje v študiji. Približno 50 % bolnic je prešlo na uporabo drugega zdravila, prehod iz ene zdravljenе skupine v drugo pa je bil do konca 36. tedna praktično zaključen. Mediani čas do zamenjave zdravila je bil 17 mesecev za prehod z uporabe zdravila Femara na uporabo tamoksifena oziroma 13 mesecev za prehod z uporabe tamoksifena na uporabo zdravila Femara.

Pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Femara kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje napredovelega raka dojke, je mediano celokupno preživetje trajalo 34 mesecev v primerjavi s 30 meseci pri bolnicah, ki so začele zdravljenje s tamoksifenom (vrednost  $P$  za test logrank ni značilna,  $P=0,53$ ). Dejstvo, da uporaba zdravila Femara ni pomenila prednosti za celokupno preživetje, je mogoče razložiti z navzkrižno zasnovano študije.

#### Zdravilo drugega izbora

Izvedli so dve dobro kontrolirani klinični preskušanja, v katerih so pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke, ki so že prejemale antiestrogene, primerjali dva odmerka letrozola (0,5 mg in 2,5 mg) z uporabo megestrol acetata oziroma aminoglutetimida.

Čas do napredovanja bolezni se med skupinama bolnic (skupino z letrozolom 2,5 mg in skupino z megestrol acetatom) ni značilno razlikoval ( $P=0,07$ ). Statistično značilno razliko v prid letrozolu 2,5 mg v primerjavi z megestrol acetatom pa so opažali pri deležu bolnic z objektivnim celokupnim odzivom tumorja (24 % v primerjavi s 16 %,  $P=0,04$ ) in pri času do prenehanja učinkovitosti zdravljenja ( $P=0,04$ ). Celokupno preživetje se med obema skupinama bolnic ni statistično značilno razlikovalo ( $P=0,2$ ).

V drugi študiji se delež bolnic z odzivom ni značilno razlikoval med skupino z letrozolom 2,5 mg in skupino z aminoglutetimidom ( $P=0,06$ ). Letrozol v odmerku 2,5 mg je bil statistično boljši od aminoglutetimida glede časa do napredovanja bolezni ( $P=0,008$ ), časa do prenehanja učinkovitosti zdravljenja ( $P=0,003$ ) in celokupnega preživetja ( $P=0,002$ ).

#### Rak dojke pri moških

Uporabe zdravila Femara pri moških z rakom dojke niso proučevali.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Letrozol se hitro in v celoti absorbira iz prebavil (povprečna absolutna biološka uporabnost: 99,9 %). Hrana rahlo zmanjša hitrost absorpcije (mediana vrednost  $t_{max}$  na tešče je 1 ura v primerjavi z 2 urama pri zaužitju po obroku; povprečna  $C_{max}$  na tešče je  $129 \pm 20,3$  nmol/l v primerjavi z  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l pri zaužitju po obroku), vendar se obseg absorpcije (AUC) ne spremeni. Manjši vpliv na hitrost absorpcije verjetno nima kliničnega pomena, zato lahko bolnice jemljejo letrozol ne glede na čas obrokov.

### Porazdelitev

Letrozol se v približno 60 % veže na beljakovine v plazmi, predvsem na albumine (v 55 %). Koncentracija letrozola v eritrocitih je približno 80 % koncentracije 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 volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je približno  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

### Biotransformacija

Poglavitna pot odstranjevanja letrozola iz telesa je presnova v farmakološko neaktiven karbinolni presnovek (s presnovnim očistkom  $Cl_m = 2,1$  l/h), kar poteka razmeroma počasi v primerjavi s pretokom krvi skozi jetra (okrog 90 l/h). Ugotovili so, da letrozol v navedeni presnovek lahko presnovita izoencima citokroma P450 3A4 in 2A6. Nastajanje manj pomembnih neidentificiranih presnovkov in neposredno izločanje skozi ledvice in z blatom sta pri celokupnem odstranjevanju letrozola iz telesa manj pomembna. V 2 tednih po odmerjanju 2,5 mg letrozola, označenega s  $^{14}C$ , zdravim prostovoljkam v pomenopavzi so  $88,2 \pm 7,6$  % radioaktivnosti prestregli iz urina,  $3,8 \pm 0,9$  % pa iz blata. Najmanj 75 % radioaktivnosti, ki so jo prestregli iz urina največ 216 ur po odmerjanju ( $84,7 \pm 7,8$  % odmerka), so pripisali glukuronidu karbinolnega presnovka, približno 9 % dvema neidentificiranima presnovkoma, 6 % pa nespremenjenemu letrozolu.

### Izločanje

Navidezni končni razpolovni čas v plazmi je približno 2 do 4 dni. Po odmerjanju 2,5 mg dnevno pride do stanja dinamičnega ravnovesja v 2 do 6 tednih. V stanju dinamičnega ravnovesja je koncentracija v plazmi približno 7-krat višja od koncentracije po enkratnem odmerku 2,5 mg in 1,5- do 2-krat višja od koncentracije, ki bi jo za stanje dinamičnega ravnovesja napovedali glede na koncentracijo, izmerjeno po enkratnem odmerku, kar kaže na blago nelinearnost v farmakokinetiki letrozola pri odmerjanju 2,5 mg dnevno. Ker se koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja s časom ohranjajo, je mogoče sklepati, da ne prihaja do stalnega kopičenja letrozola.

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetične lastnosti letrozola so bile sorazmerne odmerku po prejemu enkratnih peroralnih odmerkov do 10 mg (razpon odmerkov od 0,01 do 30 mg) in po vsakodnevnih odmerkih do 1,0 mg (razpon odmerkov od 0,1 do 5 mg). Po enkratnem peroralnem odmerku 30 mg je prišlo do povečanja vrednosti AUC, ki je bilo nekoliko večje od sorazmernega glede na odmerek. Tako povečanje vrednosti AUC, ki je večje od sorazmernega, je verjetno posledica zasičenja presnovnega procesa izločanja. Stabilne vrednosti so se pri vseh raziskovanih režimih odmerjanja (od 0,1 do 5,0 mg na dan) vzpostavile po 1 do 2 mesecih.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejše osebe*

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), po enkratnem odmerku 2,5 mg niso opazili vpliva na farmakokinetiko letrozola. Poleg zgoraj navedene študije so za oceno vpliva okvare ledvic na letrozol izvedli še kovariatno analizo podatkov iz dveh ključnih študij (študije AR/BC2 in študije AR/BC3). Izračunan očistek kreatinina (CL<sub>Cr</sub>) [v študiji AR/BC2 v razponu od 19 do 187 ml/min; v študiji AR/BC3 v razponu od 10 do 180 ml/min] ni pokazal statistično značilne povezanosti z najnižjimi koncentracijami letrozola v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja (C<sub>min</sub>). Razen tega tudi podatki iz študij AR/BC2 in AR/BC3 pri bolnicah z metastatskim rakom dojke in uporabo letrozola kot zdravila drugega izbora ne kažejo na neugodno delovanje letrozola na očistek kreatinina oziroma na okvaro ledvične funkcije. Iz navedenih razlogov pri bolnicah z okvaro ledvic (z očistkom kreatinina  $\geq 10$  ml/min) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnicah s hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina  $< 10$  ml/min) je na voljo le malo podatkov.

#### *Okvara jeter*

V podobni študiji z osebami z različnimi stopnjami delovanja jeter so bile pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) povprečne vrednosti AUC za 37 % večje kot pri zdravih osebah, a še vedno v okviru meja, ki veljajo za osebe brez okvarjenega delovanja jeter. V študiji, v kateri so primerjali farmakokinetiko letrozola po enem samem peroralnem odmerku pri osmih osebah moškega spola s cirozo jeter in hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) s farmakokinetiko pri zdravih prostovoljkah (N = 8), je bila AUC večja za 95 %, t<sub>1/2</sub> pa daljši za 187 %. Zato je treba zdravilo Femara pri bolnicah s hudo okvaro jeter uporabljati previdno in prej pretehtati razmerje med tveganji in koristmi za posamezno bolnico.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri vrsti predkliničnih študij varnosti, opravljenih na običajnih živalskih vrstah, niso opazili nikakršnih znakov sistemske toksičnosti ali toksičnosti za tarčne organe.

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

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so jih izvajali na podganah in psih in so trajale največ 12 mesecev, je mogoče glavne izsledke pripisati farmakološkemu delovanju spojine. Koncentracija brez neželenih učinkov je bila pri obeh vrstah 0,3 mg/kg.



Peroralno dajanje letrozola podganjim samicam je povzročilo znižanje razmerij parjenja in nosečnosti ter povečano število smrti zarodka pred implantacijo.

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

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

V 104-tedenski študiji kancerogenosti na miših, pri mišjih samcih niso našli z zdravilom povezanih tumorjev. Pri samicah miši so pri vseh raziskovanih odmerkih letrozola ugotavljali večinoma od odmerka odvisno povečanje pogostnosti benignih ovarijskih granulosa-teka celičnih tumorjev. Ti tumorji so domnevno povezani s farmakološkim zaviranjem tvorbe estrogenov in so lahko posledica zvišanih vrednosti LH, do katerih pride zaradi znižane koncentracije estrogenov v krvnem obtoku.

Pri brejih podganah in kuncih je letrozol po peroralnem vnosu odmerkov, ki ustrezajo kliničnim, deloval embriotoksično in fetotoksično. Pri podganah, ki so imele živ plod, je prišlo do povečane pogostnosti malformacij ploda, vključno s kupolasto obliko glave in zraščenim vratnim/osrednjim delom vretenc. Pri kuncih niso opažali povečane pogostnosti malformacij ploda. Ni jasno, ali gre za posreden vpliv farmakoloških lastnosti zdravila (zaviranja biosinteze estrogenov) ali za neposredno delovanje zdravila (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Predklinična opazovanja so bila omejena na tista, ki so povezana z znanim farmakološkim delovanjem, ki je edino pomembno vprašanje glede varnosti za uporabo pri ljudeh, ki izhajajo iz študij na živalih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, koruzni škrob, natrijev karboksimetilni škrob, magnezijev stearat in koloidni brezvodni silicijev dioksid.

Obloga tablete: hipromeloza (E464), smukec, makrogol 8000, titanov dioksid (E171) in rumeni železov oksid (E172).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

PVC/PE/PVDC/Alu pretisni omoti

Pakiranja po 10 (1x10), 14 (1x14), 28 (2x14), 30 (3x10), 100 (10x10) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

#### **Dodatne informacije**

Za vse morebitne dodatne informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo proizvajalca:

Novartis Pharma Services Inc.  
Podružnica v Sloveniji  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/03/00606/001-005

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18. julij 2003  
Datum zadnjega podaljšanja: 25. november 2016

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

25. januar 2021