

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Lotestrol 2,5 mg filmsko obložene tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2,5 mg letrozola.

Pomožna snov: ena tableta vsebuje 61,5 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumene, filmsko obložene, okrogle bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako L900 na eni strani in 2.5 na drugi strani.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Adjuvantno zdravljenje žensk v pomenopavzi z zgodnjim rakom dojke, pozitivnim na hormonske receptorje.

- Podaljšano adjuvantno zdravljenje zgodnjega raka dojke, pozitivnega na hormonske receptorje, pri ženskah v pomenopavzi, ki so predhodno 5 let dobivale standardno adjuvantno zdravljenje s tamoksifenom.
- Zdravljenje prve izbire napredovalega raka dojke, pozitivnega na hormonske receptorje, pri ženskah v pomenopavzi.
- Napredovali rak dojke po recidivu ali napredovanju bolezni pri ženskah z naravnim ali umetno povzročenim stanjem pomenopavze, ki so predhodno dobivale antiestrogene.

Učinkovitost ni dokazana pri bolnicah z rakom dojke, negativnim na hormonske receptorje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasle in starejše bolnice

Priporočeni odmerek letrozola je 2,5 mg enkrat na dan. Starejšim bolnicam odmerka ni potrebno prilagajati.

Adjuvantno zdravljenje je priporočljivo nadaljevati 5 let ali do recidiva tumorja. Klinične izkušnje so na voljo za 2-letno obdobje adjuvantne uporabe (mediano trajanje zdravljenja je bilo 25 mesecev).

Med podaljšano adjuvantno uporabo so klinične izkušnje na voljo za 4-letno obdobje (mediano trajanje zdravljenja).

Pri bolnicah z napredovalo ali metastatsko boleznijo je treba zdravljenje z letrozolom nadaljevati, dokler se ne pokaže napredovanje tumorja.

Otroci

Navedba smiselno ni potrebna.

Bolnice z okvaro jeter in/ali ledvic

Bolnicam z insuficienco ledvic in očistkom kreatinina več kot 30 ml/min odmerka ni potrebno prilagajati.

Za bolnice z insuficienco ledvic in očistkom kreatinina manjšim od 30 ml/min ali za bolnice s hudo insuficienco jeter ni dovolj podatkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Letrozol je kontraindiciran pri:

- bolnicah z znano preobčutljivostjo za letrozol ali katerokoli pomožno snov.
- predmenopavzalnem endokrinem statusu, nosečnosti, dojenju (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če postmenopavzalni status bolnice ni jasen, je treba pred uvedbo zdravljenja za jasno opredelitev menopavzalnega statusa določiti vrednosti LH, FSH in/ali estradiola.

Okvara ledvic

Letrozol ni raziskan pri zadostnem številu bolnic z očistkom kreatinina, manjšim od 10 ml/min. Pri takšnih bolnicah je treba pred uporabo letrozola natančno pretehtati možne koristi in tveganja.

Okvara jeter

Letrozol je raziskan le pri omejenem številu bolnic brez metastaz in z različnimi stopnjami delovanja jeter: blago do zmerno ter hudo insuficienco jeter. Pri moških prostovoljcih brez raka in s hudo okvaro jeter (ciroza jeter in stopnja C po Child-Pugh) sta bila sistemska izpostavljenost in terminalni razpolovni čas 2- do 3-krat večja oz. daljša kot pri zdravih prostovoljcih. Zato je treba letrozol pri takšnih bolnicah uporabljati previdno in le po natančni oceni možnih koristi in tveganj (glejte poglavje 5.2).

Učinki na kosti

Letrozol močno znižuje estrogen. Mediano spremljanje med adjuvantno (30 mesecev) in podaljšano adjuvantno (49 mesecev) uporabo ne zadošča za popolno oceno tveganja zlomov, povezanega z dolgotrajno uporabo letrozola. Ženske z anamnezo osteoporoze in/ali zlomov in ženske s povečanim tveganjem osteoporoze morajo pred začetkom adjuvantnega in podaljšanega adjuvantnega

zdravljenja opraviti formalno oceno mineralne gostote kosti z denzitometrijo kosti, med zdravljenjem z letrozolom in po takšnem zdravljenju pa jih je treba kontrolirati glede razvoja osteoporoze. Zdravljenje ali profilakso osteoporoze je treba začeti, kot je ustrezno, in izvajati natančne kontrole (glejte poglavje 4.8).

Tablete letrozola vsebujejo laktozo. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Klinične študije medsebojnega delovanja s cimetidinom in varfarinom so pokazale, da sočasna uporaba letrozola in teh zdravil ne povzroči klinično pomembnih medsebojnih delovanj.

Poleg tega pregled podatkovne baze kliničnih preskušanj ni odkril dokazov o klinično pomembnih medsebojnih delovanjih z drugimi pogosto predpisovanimi zdravili.

Doslej ni kliničnih izkušenj z uporabo letrozola v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku.

In vitro letrozol zavira izoencim 2A6 in – zmerno – izoencim 2C19 citokroma P450. Zato je potrebna previdnost v primeru sočasne uporabe zdravil, katerih odstranjevanje je v glavnem odvisno od teh izoencimov in katerih terapevtski indeks je ozek.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ženske s perimenopavzalnim statusom ali v rodni dobi

Z ženskami, ki bi lahko zanosile (tj. ženskami v perimenopavzi oz. ženskami, ki so pred kratkim prešle v menopavzo) se mora zdravnik pogovoriti o potrebi po nosečnostnem testu pred uvedbo letrozola in po uporabi ustrezne kontracepcije, dokler postmenopavzalno stanje ni povsem potrjeno (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Nosečnost

Letrozol je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Dojenje

Letrozol je kontraindiciran v obdobju dojenja (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Med uporabo letrozola so opazili utrujenost in omotico, občasno pa so poročali o zaspanosti. Zato je med vožnjo in upravljanjem s stroji potrebna previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Bolnice so letrozol na splošno dobro prenašale v vseh študijah kot zdravilo prve izbire ali zdravilo druge izbire za zdravljenje napredovalega raka dojke in kot adjuvantno zdravilo za zgodnjega raka dojke. Neželeni učinki so se pojavili pri približno tretjini bolnic z metastazami, ki so dobivale letrozol, pri približno 70-75 % bolnic med adjuvantnim zdravljenjem (tako v kraku z letrozolom kot s tamoksifenom) in pri približno 40 % bolnic med podaljšanim adjuvantnim zdravljenjem (tako v kraku z letrozolom kot s placebom). Na splošno so opaženi neželeni učinki v glavnem blagi ali zmerni. Večino neželenih učinkov je mogoče pripisati normalnim farmakološkim posledicam odtegnitve estrogenov (npr. vročinski oblivi).

Najpogosteje opisani neželeni učinki v kliničnih študijah so bili vročinski oblivi, artralgijska bolečina, navzea in utrujenost. Številne neželene učinke je mogoče pripisati normalnim farmakološkim posledicam odtegnitve estrogenov (npr. vročinske oblike, alopecijo in vaginalne krvavitve).

Po standardni adjuvantni uporabi tamoksifena na podlagi mediano 28-mesečnega spremljanja so bili naslednji neželeni dogodki (ne glede na vzročnost) značilno pogostejši z letrozolom kot s placebom: vročinski oblivi (50,7 % proti 44,3 %), artralgijska/artritis (28,5 % proti 23,2 %) in mialgija (10,2 % proti 7,0 %). Večino teh neželenih dogodkov so opazili v prvem letu zdravljenja. Pri bolnicah, ki so dobivale letrozol, so ugotovili večjo, a neznatno pojavnost osteoporoze in zlomov kosti v primerjavi z bolnicami, ki so dobivale placebo (7,5 % osteoporoze pri letrozolu proti 6,3 % pri placebu ter 6,7 % zlomov pri letrozolu proti 5,9 % pri placebu).

V posodobljeni analizi med podaljšano adjuvantno uporabo, opravljeni po mediano 47-mesečnem zdravljenju z letrozolom in mediano 28-mesečnem prejemanju placeba, so bili naslednji neželeni učinki (ne glede na vzročnost) značilno pogostejši z letrozolom kot s placebom: vročinski oblivi (60,3 % proti 52,6 %), artralgijska/artritis (37,9 % proti 26,8 %) in mialgija (15,8 % proti 8,9 %). Večino teh neželenih učinkov so opazili v prvem letu zdravljenja. Pri bolnicah v kraku s placebom, ki so prešle na letrozol, so ugotavljali podoben vzorec splošnih učinkov. Med zdravljenjem z letrozolom so v primerjavi s placebom ugotovili večjo pojavnost osteoporoze in zlomov kosti kadarkoli po randomizaciji (12,3 % osteoporoze pri letrozolu proti 7,4 % pri placebu ter 10,9 % zlomov pri letrozolu proti 7,2 % pri placebu). Pri bolnicah, ki so prešle na letrozol, so novodiagnosticirano osteoporozo zabeležili v obdobju kadarkoli po prehodu pri 3,6 % bolnic, zlom v obdobju kadarkoli po prehodu pa pri 5,1 % bolnic.

Med adjuvantno uporabo so se naslednji neželeni dogodki (ne glede na vzročnost) pojavili kadarkoli po randomizaciji v skupini z letrozolom (prva vrednost) v primerjavi s skupino s tamoksifenom (druga vrednost): trombembolični dogodki (1,5 % proti 3,2 %, $p < 0,001$), angina pectoris (0,8 % proti 0,8 %), miokardni infarkt (0,7 % proti 0,4 %) in srčno popuščanje (0,9 % proti 0,4 %, $p = 0,006$).

O naslednjih neželenih učinkih, navedenih v preglednici 1, so poročali v kliničnih študijah in med postmarketinško uporabo letrozola.

Neželeni učinki so razvrščeni po oznakah pogostnosti, najpogostejši najprej, upoštevaje 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1:

<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	
Občasni:	okužba sečil
<u>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</u>	
Občasni:	tumorske bolečine (ne pride v poštev pri adjuvantni in podaljšani adjuvantni uporabi)
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>	
Občasni:	levkopenija
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>	
Pogosti:	anoreksija, povečanje apetita, hiperholesterolemija
Občasni:	splošni edemi

Pshiatrične motnje

Pogosti: depresija

Občasni: anksioznost (vključno z živčnostjo), razdražljivost

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, omotica

Občasni: zaspanost, nespečnost, okvare spomina, dizestezije (vključno s parestezijami in hipestezijo), motnje okušanja, cerebrovaskularni incident

Očesne bolezni

Občasni: katarakta, draženje oči, zamegljen vid

Srčne bolezni

Občasni: palpitacije, tahikardija

Žilne bolezni

Občasni: tromboflebitis (vključno s povrhnjim in globokim tromboflebitisom), hipertenzija, ishemični srčni dogodki

Redki: pljučna embolija, arterijska tromboza, cerebrovaskularni infarkt

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja, kašelj

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea, bruhanje, dispepsija, zaprtost, driska

Občasni: bolečine v trebuhu, stomatitis, suha usta.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: Povišanje vrednosti jetrnih encimov

Neznano: hepatitis

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: močnejše znojenje

Pogosti: alopecija, izpuščaj (vključno z eritematoznim, makulopapuloznim, psoriaziformnim in vezikuloznim izpuščajem)

Občasni: srbenje, suha koža, urtikarija

Neznano: anafilaktična reakcija, angioedem, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo pogosti: artralgijs

Pogosti: mialgijs, bolečine v kosteh, osteoporoza, zlomi kosti

Občasni: artritis

Bolezni sečil

Občasni: pogostejše uriniranje

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: krvavitev iz nožnice, izcedek iz nožnice, suhost nožnice, bolečine v dojkah

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: vročinski oblivi, utrujenost, vključno z astenijo

Pogosti: splošno slabo počutje, periferni edemi

Občasni: pireksija, suhost sluznic, žeja

<u>Preiskave</u>	
Pogosti:	povečanje telesne mase
Občasni:	zmanjšanje telesne mase

4.9 Preveliko odmerjanje

Opisani so posamezni primeri prevelikega odmerjanja letrozola.

Specifično zdravljenje prevelikega odmerjanja ni znano. Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno.

5. Farmakološke lastnosti

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci encimov

Oznaka ATC: L02B G04

Nesteroidni zaviralec aromataze (zaviralec biosinteze estrogenov), zdravila z delovanjem na novotvorbe.

Farmakodinamski učinki

Odprava z estrogenom posredovane stimulacije rasti je pogoj za odziv tumorja, kadar je rast tumorskega tkiva odvisna od prisotnosti estrogenov in se uporablja endokrinološko zdravljenje. Pri ženskah v pomenopavzi estrogeni nastajajo zlasti zaradi delovanja encima aromataze, ki spreminja adrenalne androgene (predvsem androstendion in testosteron) v estron in estradiol. Supresijo biosinteze estrogenov v perifernih tkivih in rakavem tkivu je tako mogoče doseči s specifičnim zavrtjem encima aromataze.

Letrozol je nesteroiden zaviralec aromataze. Aromatazo zavira s kompetitivno vezavo na hem aromataze citokroma P450; to zmanjša biosintezo estrogenov v vseh tkivih, v katerih je prisotna.

Pri zdravih ženskah v pomenopavzi enkratni odmerki 0,1, 0,5 in 2,5 mg letrozola zmanjšajo estron v serumu za 75-78 % in estradiol za 78 % v primerjavi z izhodiščem. Največja supresija je dosežena v 48 do 78 urah.

Pri bolnicah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke dnevni odmerki od 0,1 do 5 mg zmanjšajo koncentracijo estradiola, estrona in estronsulfata v plazmi za 75 do 95 % v primerjavi z izhodiščem pri vseh zdravljenih bolnicah. Z odmerki 0,5 mg in večjimi so številne vrednosti estrona in estronsulfata v laboratorijskih preizkusih pod mejo zaznave, kar kaže, da je s takšnimi odmerki dosežena večja supresija estrogenov. Supresija estrogenov se je pri vseh bolnicah ohranila med celotnim zdravljenjem.

Letrozol zavira delovanje aromataze zelo specifično. Okvarjene adrenalne steroidogeneze niso opažali. Pri ženskah v pomenopavzi, zdravljenimi z dnevnim odmerkom letrozola od 0,1 do 5 mg, niso ugotovili pomembnih sprememb plazemskih koncentracij kortizola, aldosterona, 11-deoksikortizola, 17-hidroksiprogesterona in ACTH ali plazemske aktivnosti renina. Stimulacijski test ACTH po 6 in 12 tednih zdravljenja z dnevnimi odmerki 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2,5 in 5 mg ni pokazal zavrtja nastajanja aldosterona ali kortizola. Zato dodajanje glukokortikoidov in mineralokortikoidov ni potrebno.

Pri zdravih ženskah, ki so dobile enkratne odmerke letrozola 0,1, 0,5 in 2,5 mg, niso ugotovili spremenjene koncentracije androgenov (androstendiona in testosterona) v plazmi; prav tako niso odkrili spremenjene koncentracije androstendiona v plazmi pri ženskah v pomenopavzi, ki so dobivale dnevne odmerke od 0,1 do 5 mg. To kaže, da blokada biosinteze estrogenov ne povzroči kopičenja androgenskih prekurzorjev. Letrozol pri bolnicah ne vpliva na koncentracijo LH in FSH v plazmi, prav tako ne vpliva na delovanje ščitnice, vrednoteno s TSH in privzemom T3 in T4.

Adjuvantno zdravljenje

V multicentrični, dvojno slepi študiji so več kot 8000 žensk v pomenopavzi z reseciranim zgodnjim rakom dojke s pozitivnimi receptorji randomizirali na eno od naslednjih alternativ:

Alternativa 1:

- A. tamoksifen 5 let
- B. letrozol 5 let

- C. tamoksifen 2 leti in nato letrozol 3 leta
- D. letrozol 2 leti in nato tamoksifen 3 leta

Alternativa 2:

- A. tamoksifen 5 let
- B. letrozol 5 let

Podatki v preglednici 2 prikazujejo rezultate na podlagi podatkov iz spremljevalnih krakov vsake randomizacijske alternative in podatkov iz dveh krakov s prehodom do 30 dni po prehodu. Analiza monoterapije v primerjavi z zaporedjem endokrinoloških zdravljenj bo opravljena, ko bo doseženo potrebno število dogodkov.

Bolnice so spremljali mediano 26 mesecev, 76 % bolnic več kot 2 leti in 16 % (1252 bolnic) 5 let ali več.

Primarna končna točka preskušanja je bilo preživetje brez bolezni (DFS), ki je bilo ocenjeno kot čas od randomizacije do najzgodnejšega dogodka lokoregionalnega ali oddaljenega recidiva (metastaze) primarne bolezni, razvoja invazivnega kontralateralnega raka dojke, pojava drugega primarnega raka (ki ni rak dojke) ali smrt zaradi kateregakoli vzroka brez predhodnega z rakom povezanega dogodka. Letrozol je v primerjavi s tamoksifenom zmanjšal tveganje recidiva za 19 % (razmerje ogroženosti 0,81, $p = 0,003$). Petletni delež DFS je bil z letrozolom 84,0 % in s tamoksifenom 81,4 %. Izboljšanje DFS je z letrozolom opazno že po 12 mesecih in se ohrani več kot 5 let. Letrozol je značilno zmanjšal tudi tveganje v primerjavi s tamoksifenom, ne glede na to, ali je bila predhodno uporabljena adjuvantna kemoterapija (razmerje ogroženosti 0,72, $p = 0,018$) ali ne (razmerje ogroženosti 0,84, $p = 0,044$).

Glede sekundarne končne točke celotnega preživetja je bilo zabeleženih 358 smrti (166 z letrozolom in 192 s tamoksifenom). Celotno preživetje se med zdravljenjema ni značilno razlikovalo (razmerje ogroženosti 0,86, $p = 0,15$). Preživetje brez oddaljene bolezni (oddaljenih metastaz), ki je nadomestek za celotno preživetje, se je značilno razlikovalo v celoti (razmerje ogroženosti 0,73, $p = 0,001$) in po vnaprej specificiranih stratifikacijskih podskupinah. Letrozol je v primerjavi s tamoksifenom značilno zmanjšal tveganje sistemske odpovedi za 17 % (razmerje ogroženosti 0,83, $p = 0,02$).

Pojavljanje kontralateralnega raka dojke je bilo sicer v korist letrozola, a razlika ni bila značilna (razmerje ogroženosti 0,61, $p = 0,09$). Eksploratorna analiza DFS glede na status bezgavk je pokazala

značilno superiornost letrozola pred tamoksifenom, kar zadeva zmanjšanje tveganja recidiva pri bolnicah z boleznijo s pozitivnimi bezgavkami (HR 0,71; 95 % CI 0,59, 0,85; $p = 0,0002$), medtem ko pri bolnicah z boleznijo z negativnimi bezgavkami razlika med zdravljenjema ni bila značilna (HR 0,98; 95 % CI 0,77, 1,25; $p = 0,89$). To manjšo korist pri bolnicah z negativnimi bezgavkami je potrdila eksplanatorna interakcijska analiza ($p = 0,03$).

Bolnice, ki so prejemale letrozol, so imele manj drugih malignomov (1,9 %) kot bolnice, ki so prejemale tamoksifen (2,4 %). Zlasti pojavnost endometrijskega raka je bila z letrozolom manjša kot s tamoksifenom (0,2 % v prim. z 0,4 %).

Preglednici 2 in 3 povzemata rezultate. Analize, povzete v preglednici 4, ne vključujejo 2 zaporednih krakov randomizacijske alternative 1, tj. upoštevajo le krake z monoterapijo.

Preglednica 2: Preživetje brez bolezni in celotno preživetje (populacija ZNZ)

	letrozol n = 4003	tamoksife n = 4007	razmerje ogroženosti (95 % CI)¹	vrednost p²
Preživetje brez bolezni (primarni)				
- dogodki (definicija po protokolu, skupaj)	351	428	0,81 (0,70, 0,93)	0,0030
Preživetje brez oddaljene bolezni (metastaz) (sekundarni)	184	249	0,73 (0,60, 0,88)	0,0012
Celotno preživetje (sekundarni)				
- število smrti (skupaj)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	0,1546
Preživetje brez sistemske bolezni (sekundarni)	323	383	0,83 (0,72, 0,97)	0,0172
Kontralateralni rak dojke (invazivni) (sekundarni)	19	31	0,61 (0,35, 1,08)	0,0910

¹ CI: interval zaupanja (confidence interval)

² Log-rang test, stratifikacija po randomizacijski alternativni in uporabi predhodne adjuvantne kemoterapije

Preglednica 3: Preživetje brez bolezni in celotno preživetje po statusu bezgavk in predhodni adjuvantni kemoterapiji (populacija ITT)

	razmerje ogroženosti (95 % CI)¹	vrednost p²
Preživetje brez bolezni:		
Status bezgavk		
- pozitiven	0,71 (0,59, 0,85)	0,0002
- negativen	0,98 (0,77, 1,25)	0,8875
Predhodna adjuvantna kemoterapija		
- da	0,72 (0,55, 0,95)	0,0178

- ne	0,84 (0,71, 1,00)	0,0435
Celotno preživetje:		
Status bezgavk		
- pozitiven	0,81 (0,63, 1,05)	0,1127
- negativen	0,88 (0,59, 1,30)	0,5070
Predhodna adjuvantna kemoterapija		
- da	0,76 (0,51, 1,14)	0,1848
- ne	0,90 (0,71, 1,15)	0,3951
Preživetje brez oddaljene bolezni:		
Status bezgavk		
- pozitiven	0.67 (0.54, 0.84)	0,0005
- negativen	0.90 (0.60, 1.34)	0,5973
Predhodna adjuvantna kemoterapija		
- da	0.69 (0.50, 0.95)	0,0242
- ne	0.75 (0.60, 0.95)	0,0184

¹ CI: interval zaupanja

² Značilnost za Coxov model

Preglednica 4: Primarna temeljna analiza: Končne točke učinkovitosti glede na randomizacijsko alternativo; kraki z monoterapijo (populacija ITT)

končna točka	alternativa	statistika	letrozol	tamoksifen
Preživetje brez bolezni (primarni, definicija po protokolu)	1	Dogodki / n	100 / 1546	137 / 1548
		HR ¹ (95 % CI ²), <i>P</i> ³	0,73 (0,56, 0,94), 0,0159	
	2	Dogodki / n	177 / 917	202 / 911
		HR (95 % CI), <i>P</i>	0,85 (0,69, 1,04), 0,1128	
	Celotno	Dogodki / n	277 / 2463	339 / 2459
		HR (95 % CI), <i>P</i>	0,80 (0,68, 0,94), 0,0061	
Preživetje brez bolezni (izključujoč sekundarne malignome)	1	Dogodki / n	80 / 1546	110 / 1548
		HR (95 % CI), <i>P</i>	0,73 (0,54, 0,97), 0,0285	
	2	Dogodki / n	159 / 917	187 / 911
		HR (95 % CI), <i>P</i>	0,82 (0,67, 1,02) 0,0753	
	Celotno	Dogodki / n	239 / 2463	297 / 2459
		HR (95 % CI), <i>P</i>	0,79 (0,66, 0,93), 0,0063	
Preživetje brez oddaljene bolezni (sekundarni)	1	Dogodki / n	57 / 1546	72 / 1548
		HR (95 % CI), <i>P</i>	0,79 (0,56, 1,12) 0,1913	
	2	Dogodki / n	98 / 917	124 / 911
		HR (95 % CI), <i>P</i>	0,77 (0,59, 1,00), 0,0532	
	Celotno	Dogodki / n	155 / 2463	196 / 2459
		HR (95 % CI), <i>P</i>	0,78 (0,63, 0,96), 0,0195	
Celotno preživetje (sekundarni)	1	Dogodki / n	41 / 1546	48 / 1548
		HR (95 % CI), <i>P</i>	0,86 (0,56, 1,30), 0,4617	

2	Dogodki / n	98 / 917	116 / 911
	HR (95 % CI), <i>P</i>	0,84 (0,64, 1,10), 0,1907	
Celotno	Dogodki / n	139 / 2463	164 / 2459
	HR (95 % CI), <i>P</i>	0,84 (0,67, 1,06), 0,1340	

¹ HR = razmerje ogroženosti (hazard ratio)

² CI = interval zaupanja

³ Navedena vrednost *p* temelji na log-rang testu s stratifikacijo po adjuvantni kemoterapiji za vsako randomizacijsko alternativo ter po randomizacijski alternativni in adjuvantni kemoterapiji za celotno analizo

Mediano trajanje zdravljenja (populacija za varnost) je bilo 25 mesecev; 73 % bolnic je bilo zdravljenih več kot 2 leti in 22 % bolnic več kot 4 leta. Mediano spremljanje je bilo z letrozolom in s tamoksifenom 30 mesecev.

Neželeni učinki, za katere je obstajal sum, da so povezani z raziskovanim zdravilom, so bili zabeleženi pri 78 % bolnic, zdravljenih z letrozolom, in pri 73 % bolnic, zdravljenih s tamoksifenom. Najpogostejši neželeni dogodki med uporabo letrozola so bili vročinski oblivi, nočno znojenje, artralgijska bolečina, povečanje telesne mase in navzea. Od teh je bila le artralgijska bolečina značilno pogostejša z letrozolom kot s tamoksifenom (20 % v prim. s 13 % za tamoksifen). Zdravljenje z letrozolom je bilo povezano z večjim tveganjem za osteoporozo (2,2 % v prim. z 1,2 % s tamoksifenom). V celoti in ne glede na vzročnost so bili kardiovaskularni/cerebrovaskularni dogodki v obdobju kadarkoli po randomizaciji zabeleženi v enakih deležih pri bolnicah v obeh terapevtskih krakih (10,8 % za letrozol, 12,2 % za tamoksifen). Med temi so o tromboemboličnih dogodkih poročali značilno manj pogosto z letrozolom (1,5 %) kot s tamoksifenom (3,2 %) (*p* < 0,001), o srčnem popuščanju pa so pri letrozolu poročali značilno pogosteje (0,9 %) kot pri tamoksifenu (0,4 %) (*p* = 0,006). Med bolnicami, ki so imele izhodiščno vrednost celotnega holesterola v serumu v normalnem območju, se je zvišanje celotnega holesterola v serumu na več kot 1,5-kratno ULN pojavilo pri 5,4 % bolnic v kraku z letrozolom, in pri 1,1 % bolnic v kraku s tamoksifenom.

Podaljšano adjuvantno zdravljenje

V multicentrični, dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji, ki je zajela več kot 5100 bolnic po menopavzi s primarnim rakom dojke, ki je imel pozitivne receptorje ali neznan status, so tiste bolnice, ki so ostale brez bolezni po dokončanju adjuvantnega zdravljenja s tamoksifenom (4,5 do 6 let) randomizirali na letrozol ali placebo.

Primarna analiza po mediano približno 28-mesečnem spremljanju (25 % bolnic od bolnic, spremljanih vsaj 38 mesecev) je pokazala, da je letrozol v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje recidiva za 42 % (razmerje ogroženosti 0,58, $p = 0,00003$). Statistično značilno korist glede DFS v korist letrozola so opazili ne glede na status bezgavk: negativne bezgavke – razmerje ogroženosti 0,48 ($p = 0,002$), pozitivne bezgavke – razmerje ogroženosti 0,61 ($p = 0,002$).

Glede sekundarne končne točke celotnega preživetja (OS=overall survival) so poročali o 113 smrtih (51 z letrozolom in 62 s placebom). V celoti se OS med zdravljenjema ni značilno razlikovalo (razmerje ogroženosti 0,82, $p = 0,29$).

Potem se je študija nadaljevala kot neslepa in bolnice iz kraka s placebom so lahko prešle na letrozol, če so želele. Po razslepitvi študije se je več kot 60 % bolnic v kraku s placebom, primernih za prehod, odločilo za prehod na letrozol (tj. pozna podaljšana adjuvantna populacija). Bolnice, ki so s placeba prešle na letrozol, tamoksifena niso prejemale mediano 31 mesecev (razpon: od 14 do 79 mesecev).

Posodobljene analize z-namenom-zdravljenja so bile opravljene po mediano 49-mesečnem spremljanju. V kraku z letrozolom je vsaj 30 % bolnic dokončalo 5 let in 59 % jih je dokončalo vsaj 4 leta spremljanja. V posodobljeni analizi DFS je letrozol značilno zmanjšal tveganje recidiva raka dojke v primerjavi s placebom (razmerje ogroženosti 0,68; 95 % CI 0,55, 0,83; $p = 0,0001$). Letrozol je tudi značilno zmanjšal obete novega invazivnega kontralateralnega raka za 41 % v primerjavi s placebom (razmerje obetov 0,59; 95 % CI 0,36, 0,96; $p = 0,03$). V preživetju brez oddaljene bolezni in celotnem preživetju ni bilo značilnih razlik.

Posodobljeni rezultati (mediano trajanje spremljanja je bilo 40 mesecev) podštudije mineralne gostote kosti (BMD=bone mineral density) (zajela je 226 bolnic) so pokazali, da je bil po 2 letih v primerjavi z izhodiščem letrozol povezan z večjim zmanjšanjem BMD v celotnem kolku (mediano zmanjšanje 3,8 % v BMD kolka v primerjavi z medianim zmanjšanjem 2,0 % v skupini s placebom ($p = 0,012$, korigirano za uporabo bisfosfonatov $p = 0,018$). Prejemnicam letrozola se je BMD v ledveni hrbtenici bolj zmanjšala, čeprav razlika ni bila značilna.

V podštudiji BMD je bilo obvezno sočasno dodajanje kalcija in vitamina D.

Posodobljeni rezultati (mediano trajanje spremljanja je bilo 50 mesecev) podštudije lipidov (zajela je 347 bolnic) med krakom z letrozolom in krakom s placebom ne kažejo značilnih razlik v celotnem holesterolu ali kateri od lipidnih frakcij.

Posodobljena analiza temeljne študije je med obdobjem zdravljenja poročala o neželenih kardiovaskularnih dogodkih pri 11,1 % bolnic v kraku z letrozolom in pri 8,6 % v kraku s placebom (do

prehoda). Med temi dogodki so bili miokardni infarkt (letrozol 1,3 %, placebo 0,9 %), angina pectoris, ki je zahtevala kirurško ukrepanje (letrozol 1,0 %, placebo 0,8 %), novonastala angina pectoris ali poslabšanje angine pectoris (letrozol 1,7 %, placebo 1,2 %), trombembolični dogodki (letrozol 1,0 %, placebo 0,6 %) in cerebrovaskularni dogodek (letrozol 1,7 %, placebo 1,3 %).

Globalne skupne ocene telesnega in duševnega stanja niso pokazale značilnih razlik, kar kaže, da letrozol v celoti gledano ni poslabšal kakovosti življenja v primerjavi s placebom.

Razlike v zdravljenju v korist placeba so bile opazne pri ocenah bolnic, zlasti v zvezi z merami telesnega delovanja, telesnih bolečin, vitalnosti, spolnosti in vazomotorike. Te razlike so bile sicer statistično značilne, vendar niso bile ocenjene kot klinično pomembne.

Zdravljenje prve izbire

Eno kontrolirano, dvojno slepo preskušanje je primerjalo 2,5 mg letrozola z 20 mg tamoksifena kot zdravila prve izbire pri ženskah po menopavzi z napredujočim rakom dojke. Pri 907 ženskah je bil letrozol superioren tamoksifenu, kar zadeva čas do napredovanja (primarna končna točka) in celotni objektivni odziv, čas do neuspeha zdravljenja in klinično korist.

Rezultate povzema preglednica 5.

Preglednica 5: Rezultati po mediano 32 mesecih spremljanja

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 ogroženosti (HR)	0,72	
	(95 % CI za HR)	(0,62, 0,83)	
	<i>p</i>	< 0,0001	

Objektivni delež odziva (ORR)	Popolni odziv + delni odziv	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95 % CI za delež)	(28, 36 %)	(17, 25 %)
	Razmerje obetov	1,78	
	(95 % CI za razmerje obetov)	(1,32, 2,40)	
	<i>p</i>	0,0002	
Celotni delež klinične koristi	Popolni odziv + delni odziv + brez spremembe ≥ 24 tednov	226 (50 %)	173 (38 %)
	Razmerje obetov	1,62	
	(95 % CI za razmerje obetov)	(1,24, 2,11)	
	<i>p</i>	0,0004	
Čas do neuspeha zdravljenja	Mediana	9,1 meseca	5,7 meseca
	(95 % za mediano)	(8,6, 9,7 meseca)	(3,7, 6,1 meseca)
	Razmerje ogroženosti	0,73	
	(95 % CI za HR)	(0,64, 0,84)	
	<i>p</i>	< 0,0001	

Pri bolnicah z neznanim statusom receptorjev in bolnicah s pozitivnim statusom receptorjev je bil čas do napredovanja z letrozolom značilno daljši in delež odziva značilno večji kot s tamoksifonom. Podobno je bil čas do napredovanja z letrozolom značilno daljši in delež odziva značilno večji ne glede na to, ali je bilo uporabljeno adjuvantno antiestrogensko zdravljenje ali ne. Čas do napredovanja je bil z letrozolom značilno daljši ne glede na dominantno mesto bolezni. Mediani čas do napredovanja je bil pri bolnicah, ki so imele samo bolezen mehkih tkiv, z letrozolom skoraj dvakrat daljši (mediano 12,1 meseca za letrozol in 6,4 meseca za tamoksifen), prav tako pri bolnicah z visceralnimi metastazami (mediano 8,3 meseca za letrozol in 4,6 meseca za tamoksifen). Delež odziva je bil pri bolnicah, ki so imele samo bolezen mehkih tkiv, z letrozolom značilno večji (50 % letrozol, 34 % tamoksifen), prav tako pri bolnicah z visceralnimi metastazami (28 % letrozol, 17 % tamoksifen).

Načrt študije je v primeru napredovanja bolezni dopuščal *prehod* bolnic na drugo zdravljenje ali izstop iz študije. Približno 50 % bolnic je *prešlo* v drugi krak zdravljenja in prehod je bil do 36. meseca praktično popoln. Mediani čas do *prehoda* je bil 17 mesecev (letrozol na tamoksifen) in 13 mesecev (tamoksifen na letrozol).

Letrozol je kot zdravilo prve izbire za napredovalega raka dojke dosegel mediano celotno preživetje 34 mesecev v primerjavi s 30 meseci za tamoksifen (log-rang test $p = 0,53$, neznačilno). Boljše preživetje je spremljalo letrozol vsaj do 24 mesecev. Delež preživetja je bil po 24 mesecih v skupini z letrozolom 64 % in v skupini s tamoksifenom 58 %. Dejstvo, da ni bilo opazne prednosti letrozola glede celotnega preživetja, je mogoče pojasniti z navzkrižnim načrtom študije.

Celotno trajanje endokrinološkega zdravljenja (čas do kemoterapije) je bilo z letrozolom značilno daljše (mediano 16,3 meseca, 95 % CI od 15 do 18 mesecev) kot s tamoksifenom (mediano 9,3 meseca, 95 % CI od 8 do 12 mesecev) (log-rang $p = 0,0047$).

Zdravljenje druge izbire

Opravljeni sta bili dve dobro kontrolirani klinični preskušnji, ki sta primerjali dva odmerka letrozola (0,5 mg in 2,5 mg), in sicer prva z megestrolacetatom in druga z aminoglutetimidom; preskušnji sta zajeli ženske v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke, zdravljene z antiestrogeni.

Čas do napredovanja se med letrozolom 2,5 mg in megestrolacetatom ni značilno razlikoval ($p = 0,07$). Statistično značilne razlike v korist 2,5 mg letrozola so bile v primerjavi z megestrolacetatom opazne v celotnem deležu objektivnega odziva tumorja (24 % v primerjavi s 16 %, $p = 0,04$) in v času do neuspeha zdravljenja ($p = 0,04$). Celotno preživetje se med krakoma ni značilno razlikovalo ($p = 0,2$).

V drugi študiji se delež odziva med 2,5 mg letrozola in aminoglutetimidom ni značilno razlikoval ($p = 0,06$). Letrozol 2,5 mg je bil statistično superioren aminoglutetimidu, kar zadeva čas do napredovanja ($p = 0,008$), čas do neuspeha zdravljenja ($p = 0,003$) in celotno preživetje ($p = 0,002$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Letrozol se hitro in popolnoma absorbira iz prebavil (povprečna absolutna biološka uporabnost: 99,9 %). Hrana rahlo zmanjša hitrost absorpcije (mediani t_{max} je 1 uro na tešče in 2 uri na poln želodec,

povprečni $C_{\max}$ pa $129 \pm 20,3$ nmol/liter na tešče in $98,7 \pm 18,6$ nmol/liter na poln želodec), toda obseg absorpcije (AUC) se ne spremeni. Majhna sprememba hitrosti absorpcije ne velja za klinično pomembno, zato je letrozol mogoče jemati ne glede na obroke.

Porazdelitev

Vezava letrozola na beljakovine v plazmi je približno 60 %, predvsem na albumin (55 %). Koncentracija letrozola v eritrocitih je približno 80 % koncentracije v plazmi. Po uporabi $2,5 \text{ mg s } ^{14}\text{C}$ označenega letrozola je približno 82 % radioaktivnosti v plazmi predstavljala nespremenjena spojina. Sistemska izpostavljenost presnovkom je torej majhna. Letrozol se hitro in obsežno porazdeli v tkiva. Njegov navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je približno $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Presnova in odstranjevanje

Presnovni očistek v farmakološko neaktivni karbinolni presnovek je glavna pot odstranjevanja letrozola ($CL_m = 2,1$ l/h), a je razmeroma počasen v primerjavi z jetrnim pretokom krvi (približno 90 l/h). Ugotovljeno je, da lahko izoencima 3A4 in 2A6 citokroma P450 letrozol pretvorita v ta presnovek. Nastajanje manj pomembnih, neidentificiranih presnovkov ter neposredno izločanje skozi ledvice in v blatu igrajo le majhno vlogo pri celotnem odstranjevanju letrozola. V 2 tednih po uporabi $2,5 \text{ mg s } ^{14}\text{C}$ označenega letrozola pri zdravih prostovoljkah po menopavzi se je $88,2 \pm 7,6$ % radioaktivnosti pojavilo v urinu in $3,8 \pm 0,9$ % v blatu. Vsaj 75 % radioaktivnosti, ki se je pojavila v urinu v 216 urah ($84,7 \pm 7,8$ % odmerka), je šlo na račun glukuronida karbinolnega presnovka, približno 9 % na račun dveh neidentificiranih presnovkov in 6 % na račun nespremenjenega letrozola.

Navidezni terminalni eliminacijski razpolovni čas v plazmi je približno 2 dni. Po vsakodnevni uporabi $2,5 \text{ mg}$ je koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 2 do 6 tednih. Koncentracije v plazmi so v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7-krat večje od koncentracij, izmerjenih po enkratnem odmerku $2,5 \text{ mg}$, ter 1,5- do 2-krat večje kot vrednosti v stanju dinamičnega ravnovesja, napovedane na podlagi koncentracij, izmerjenih po enem odmerku. To kaže na rahlo nelinearnost farmakokinetike letrozola med dnevno uporabo $2,5 \text{ mg}$. Ker se stanje dinamičnega ravnovesja ohrani skozi čas, je mogoče sklepati, da ne pride do stalnega kopičenja letrozola.

Starost ne vpliva na farmakokinetiko letrozola.

Posebne populacije

V študiji 19 prostovoljcev z različnimi stopnjami delovanja ledvic (24-urni očistek kreatinina od 9 do 116 ml/min) po enem odmerku $2,5 \text{ mg}$ niso ugotovili vpliva na farmakokinetiko letrozola. V podobni študiji oseb z različno stopnjo delovanja jeter so bile povprečne vrednosti AUC pri prostovoljcih z zmerno okvaro jeter (stopnja B po Child-Pughu) 37 % večje kot pri zdravih osebah, vendar še vedno

znotraj območja, ugotovljenega pri osebah z okvarjenim delovanjem. V študiji, ki je primerjala farmakokinetiko letrozola po enem samem peroralnem odmerku pri osmih moških s cirozo jeter in hudo okvaro jeter (stopnja C po Child-Pughu) in zdravih prostovoljcih ($n = 8$), se je AUC povečala za 95 % in $t_{1/2}$ za 187 %. Zato je treba letrozol pri takšnih bolnicah uporabljati previdno in po oceni možnih koristi in tveganj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V številnih predkliničnih študijah varnosti, opravljenih na standardnih živalskih vrstah, niso ugotovili znakov sistemske toksičnosti ali toksičnosti za ciljne organe.

Letrozol je imel majhno akutno toksičnost pri glodalcih, izpostavljenih do 2000 mg/kg. Pri psih je letrozol povzročil znake zmerne toksičnosti pri 100 mg/kg.

V študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov na podganah in psih v obdobju do 12 mesecev je bilo mogoče glavne ugotovljene izsledke pripisati farmakološkemu delovanju spojine. Pri obeh živalskih vrstah je bila raven brez ugotovljenih toksičnih učinkov 0,3 mg/kg.

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

V 104-tedenski študiji kancerogenosti na podganah pri samcih niso ugotovili z zdravljenjem povezanih tumorjev. Pri podganjih samicah so pri vseh odmerkih letrozola ugotovili manjšo pojavnost benignih in malignih mamarnih tumorjev.

Peroralna uporaba letrozola pri brejih podganah je rahlo povečala pojavnost nepravilnosti pri plodovih živali, ki so dobivale zdravilo. Vendar ni bilo mogoče ugotoviti, ali je bila to posredna posledica farmakoloških lastnosti (zavrtja biosinteze estrogenov) ali neposrednega vpliva letrozola samega (glejte priporočila v poglavjih 4.3 in 4.6).

Predklinična opažanja so bila omejena na tista, ki so povezana z znanim farmakološkim delovanjem, kar je edini varnostni pomislek pri ljudeh, ugotovljen v študijah na živalih.

6 Farmacevtski podatki

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza (E460)

predgelirani koruzni škrob

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

magnezijev stearat (E572)

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

Filmska obloga

makrogol 8000

smukec (E553b)

hipromeloza (E464)

titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (E172)

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

PVC/aluminijski pretisni omoti.

Velikosti pakiranj: 10, 14, 28, 30, 100, 120 tablet na kartonsko škatlo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7 Imetnik dovoljenja za promet

sanofi-aventis d.o.o.

Dunajska cesta 151

1000 Ljubljana

8 Številka (številke) dovoljenja (dovoljenj) za promet

5363-I-2603/10

9 Datum pridobitve/podaljšanja dovoljenja za promet

03.12.2010

10 Datum zadnje revizije besedila

2.11.2011