

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Letrozol Teva 2,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilna učinkovina je letrozol.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg letrozola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 61,5 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

2. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Rumena, okrogla, na obeh straneh izbočena in gladka filmsko obložena tableta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Adjuvantno zdravljenje invazivnega zgodnjega raka dojke pri ženskah, pozitivnih na hormonske receptorje, v pomenopavzi.
- Podaljšano adjuvantno zdravljenje hormonsko odvisnega invazivnega raka dojke pri ženskah v pomenopavzi, ki so predhodno 5 let prejemale standardno adjuvantno zdravljenje s tamoksifenom.
- Zdravljenje prve izbire pri ženskah v pomenopavzi s hormonsko odvisnim napredujočim rakom dojke.
- Napredovali rak dojke po recidivu ali napredovanju bolezni, pri ženskah z naravnim ali umetno povzročenim pomenopavzalnim endokrinim statusom, ki so se prej zdravile z antiestrogeni.
- Neoadjuvantno zdravljenje žensk po menopavzi 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, učinkovitost ni bila dokazana.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasle in starejše bolnice

Priporočeni odmerek zdravila Letrozol Teva je 2,5 mg enkrat na dan. Za starejše bolnice prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pri bolnicah z napredujočo boleznijo ali zasevki naj se zdravljenje z zdravilom Letrozol Teva nadaljuje, dokler napredovanje tumorja ne postane očitno.

V okviru adjuvantnega in podaljšanega adjuvantnega zdravljenja z zdravilom Letrozol Teva naj se zdravljenje nadaljuje 5 let ali dokler ne nastopi recidiv tumorja, kar nastopi prej.

V okviru podaljšanega adjuvantnega zdravljenja, bi lahko prišlo v poštev zaporedno zdravljenje (2 leti uporabe letrozola in nato 3 leta tamoksifena) (glejte poglavje 4.4 in 5.1).

V okviru neoadjuvantnega zdravljenja se lahko uporaba zdravila Letrozol Teva nadaljuje 4 do 8 mesecev, da se doseže optimalno zmanjšanje tumorja. Če odziv ni ustrezen, je treba ukiniti zdravljenje z zdravilom Letrozol Teva in naročiti bolnico na operacijo oziroma se z njo pogovoriti o možnostih nadaljnjega zdravljenja.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Letrozol Teva se pri otrocih in mladostnikih ne priporoča. Varnost in učinkovitost zdravila Letrozol Teva pri otrocih in mladostnikih, starih do 17 let, nista dokazani. Na voljo so omejeni podatki, zato ni mogoče podati priporočila za odmerjanje.

Okvara ledvic

Pri bolnicah z insuficienco ledvic, pri katerih je očistek kreatinina ≥ 10 ml/min, ni potrebno prilagajanje odmerjanja zdravila Letrozol Teva.

Za primere ledvične insuficience, pri katerih je očistek kreatinina manjši od 10 ml/min 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 zdravila Letrozol Teva. 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 Letrozol Teva se jemlje peroralno, lahko sočasno s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za 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 pomenopavznim statusom je treba za potrditev pomenopavznega statusa pred začetkom zdravljenja z zdravilom Letrozol Teva določiti raven luteinizirajočega hormona (LH), folikle stimulirajočega hormona (FSH) in/ali estradiola. Zdravilo Letrozol Teva smejo dobivati samo ženske s pomenopavznim endokrinim statusom.

Okvara ledvic

Zdravila Letrozol Teva niso raziskovali pri zadostnem številu žensk z očistkom kreatinina, manjšim od 10 ml/min. Razmerje med potencialnim tveganjem in koristjo pri takih bolnicah mora biti skrbno ovrednoteno pred začetkom zdravljenja z zdravilom Letrozol Teva.

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 večja kot pri zdravih prostovoljcih. Zato je treba take bolnice natančno nadzorovati (glejte poglavje 5.2).

Učinek na kosti

Zdravilo Letrozol Teva močno znižuje koncentracijo estrogena v krvi. Bolnicam, ki imajo v anamnezi osteoporozo in/ali zlome ali zvečano tveganje za razvoj osteoporoze, je treba pred začetkom adjuvantnega in podaljšane zdravljenja ustrezno oceniti njihovo mineralno kostno gostoto s kostno denzitometrijo ter med in po zdravljenju z letrozolom spremljati morebiten razvoj osteoporoze. Če je potrebno, uvedemo zdravljenje ali ukrepe za preprečevanje osteoporoze ter jih skrbno spremljamo. 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 zdravila Letrozol Teva s tamoksifenom, drugimi antiestrogeni ali zdravili, ki vsebujejo estrogen, se odsvetuje, ker bi te učinkovine lahko zmanjšale farmakološko delovanje letrozola (glejte poglavje 4.5).

Jemanje zdravila Letrozol Teva ni priporočeno pri bolnicah z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcije glukoze/galaktoze, ker tablete vsebujejo laktozo.

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 zdravila Letrozol Teva 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, klopidogetel).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v perimenopavzi in rodni dobi

Zdravilo Letrozol Teva 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 zdravilom Letrozol Teva 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, dvoumna spolovila), lahko zdravilo Letrozol Teva povzroči prirojene malformacije, če se uporablja med nosečnostjo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

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

Dojenje

Ni znano, ali se letrozol in njegovi presnovki izločajo z materinim mlekom. Tveganja za novorojenčke oziroma dojenčke ni mogoče izključiti.

V obdobju dojenja je uporaba zdravila Letrozol Teva 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

Zdravilo Letrozol Teva ima majhen učinek na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker so pri uporabi zdravila Letrozol Teva opazili utrujenost in omotico in ker redko poročajo o zaspanosti, priporočajo previdnost pri upravljanju motornih vozil in uporabi strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pogostost neželenih učinkov zdravila Letrozol Teva temelji predvsem na podatkih iz kliničnih preskušanj.

Neželeni učinki so se pojavili pri skoraj tretjini bolnic z metastazami, ki so se zdravile z zdravilom Letrozol Teva, 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, artralgija, utrujenost, povečano potenje in navzea.

Pomembni dodatni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med uporabo zdravila Letrozol Teva, so učinki na okostje, npr. osteoporoza in/ali zlomi kosti ter kardiovaskularni dogodki (vključno z možgansko-žilnimi in tromboemboličnimi dogodki). Kategorija pogostosti teh neželenih učinkov je opisana v Tabeli 1.

Seznam neželenih učinkov v obliki tabele

Pogostost neželenih učinkov zdravila Letrozol Teva temelji predvsem na podatkih iz kliničnih preskušanj.

O neželenih učinkih, ki so naštet v Tabeli 1, so poročali v kliničnih študijah in izkušnjah po začetku trženja zdravila Letrozol Teva.

Tabela 1

Neželeni učinki so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najprej najpogostejši, pri čemer je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 10\%$), pogosti ($\geq 1\%$ do $<10\%$), občasni ($\geq 0.1\%$ do $<1\%$), redki ($\geq 0.01\%$ do $<0.1\%$), zelo redki ($<0.01\%$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Infekcijske in parazitske bolezni	
Občasni	okužbe sečil
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
Občasni	tumorska bolečina ¹
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni	levkopenija
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	hiperholesterolemija
Pogosti	anoreksija, zvečan apetit
Psihiatrične motnje	

Pogosti	depresija
Občasni	anksioznost (vključno z živčnostjo), razdražljivost
Bolezni živčevja	
Pogosti	glavobol, vrtoglavost
Občasni	somnolenca, nespečnost, okvara spomina, dizestezija (vključno s parestezijo, hipestezijo), motnja čuta za okus, cerebrovaskularni incident
Očesne bolezni	
Občasni	katarakta, draženje oči, zamegljen vid
Srčne bolezni	
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)
Žilne bolezni	
Zelo pogosti	vročinski oblivi
Pogosti	hipertenzija
Občasni	tromboflebitis (vključno s površinskim in globokim venskim tromboflebitisom)
Redki	pljučna embolija, arterijska tromboza, cerebrovaskularni infarkt
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni	dispneja, kašelj
Bolezni prebavil	
Pogosti	navzeja, bruhanje, dispepsija ¹ , zaprtje, bolečine v trebuhu, driska
Občasni	stomatitis ¹ , suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni	zvišanje jetrnih encimov
Neznana pogostnost	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	zvečano znojenje
Pogosti	alopecija, izpuščaj (vključno z eritematoznim, makulopapularnim, psoriaziformnim in vezikularnim izpuščajem), suha koža
Občasni	pruritus, koprivnica
Neznana pogostnost	angioedem, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	artralgija
Pogosti	mialgija, bolečine v kosteh ¹ , osteoporoza, zlomi kosti
Občasni	artritis
Bolezni sečil	

Občasni	zvečana pogostnost uriniranja
Motnje reprodukcije in dojk	
Pogosti	krvavitev iz nožnice
Občasni	izcedek iz nožnice, suha nožnica, bolečine v dojkah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost (vključno z astenijo in slabim počutjem)
Pogosti	periferni edem
Občasni	splošni edem, zvišana telesna temperatura, suhe sluznice, žeja
Preiskave	
Pogosti	zvečanje telesne mase
Občasni	zmanjšanje telesne mase

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

Pri adjuvantnem zdravljenju je bila pogostost nekaterih neželenih učinkov opazno drugačna. V spodnjih tabelah so informacije o pomembnih razlikah med zdravilom Letrozol Teva in zdravljenjem s samim tamoksifenom ali zaporednim zdravljenjem z zdravilom Letrozol Teva in tamoksifenom.

Tabela 2

Adjuvantna monoterapija z zdravilom Letrozol Teva v primerjavi z monoterapijo s tamoksifenom – pomembne razlike med neželenimi učinki

	zdravilo Letrozol Teva, 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 pogostost dogodkov kadar koli po randomizaciji, vključno z obdobjem zdravljenja po študiji. Srednje trajanje spremljanja je bilo 73 mesecev.		

Tabela 3

Zaporedno zdravljenje v primerjavi z monoterapijo z zdravilom Letrozol Teva – pomembne razlike med neželenimi učinki

	Monoterapija z zdravilom Letrozol Teva	Zdravilo Letrozol Teva - tamoksifen	Tamoksifen - zdravilo Letrozol Teva
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 zdravilom Letrozol Teva. ** Pomembno več kot pri monoterapiji z zdravilom Letrozol Teva.			

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki na srce

Pri adjuvantnem zdravljenju so poleg učinkov, predstavljenih v Tabeli 2, poročali o naslednjih neželenih učinkih pri uporabi zdravila Letrozol Teva oziroma tamoksifena (pri srednjem trajanju zdravljenja 60 mesecev in 30 dodatnih dneh): angina pectoris, 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 infarkt/prehodni ishemični napad (2,1 % v primerjavi z 1,9 %).

Pri podaljšanem adjuvantnem zdravljenju z zdravilom Letrozol Teva (srednje trajanje zdravljenja 5 let) oziroma s placebom (srednje trajanje zdravljenja 3 leta) so poročali o naslednjem: angina pectoris, zaradi katere je bila potrebna operacija (0,8 % v primerjavi z 0,6 %); nastop ali poslabšanje angine pectoris (1,4 % v primerjavi z 1,0 %); miokardni infarkt (1,0 % v primerjavi z 0,7 %); tromboembolični 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 Tabeli 2.

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročajo o posameznih primerih prevelikega odmerjanja zdravila Letrozol Teva.

Specifičnega zdravljenja prevelikega odmerjanja ne poznamo; zdravljenje naj bo simptomatsko in podporno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: endokrino zdravljenje; hormonski antagonisti in sorodne učinkovine; zaviralci aromataze.

Oznaka ATC: L02BG04.

Farmakodinamični učinki

V primerih, v katerih je rast tumorskega tkiva odvisna od prisotnosti estrogenov in ukinitev spodbujanja rasti predpogoj za odziv tumorja, uporabljamo endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pomenopavzi izvirajo estrogeni predvsem iz delovanja encima aromataze, ki spreminja androgene nadledvičnice, predvsem androstendion in testosteron, v estron in estradiol. Zaviranje biosinteze estrogenov v perifernih tkivih in v rakastem tkivu samem lahko zato dosežemo tako, da specifično zavremo encim aromatazo.

Letrozol je nesteroiden zaviralec aromataze. Aromatazo zavira tako, da se kompetitivno veže na hem encimske podenote citokroma P450 ter posledično zmanjšuje biosintezo estrogenov v vseh tkivih, v

katerih je le-ta prisotna.

Posamezni odmerki po 0,1 mg, 0,5 mg in 2,5 mg letrozola pri zdravih ženskah v pomenopavzi zmanjšajo serumski estron oziroma estradiol za 75%, 78% oziroma 78% od izhodiščne vrednosti. Maksimalna supresija je dosežena v 48-78 urah.

Pri bolnicah v pomenopavzi z napredujočim rakom dojke dnevni odmerki po 0,1 mg do 5 mg pri vseh zdravljenih bolnicah zmanjšajo plazemsko koncentracijo estradiola, estrona in estronovega sulfata za 75-95% od izhodiščne vrednosti. Pri odmerkih po 0,5 mg in več so bile 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 vzdrževala ves čas zdravljenja.

Letrozol zavira aktivnost aromataze zelo specifično. Zavrtosti nastajanja steroidov v nadledvičnih niso opazili. Nikakršnih klinično pomembnih sprememb plazemskih koncentracij kortizola, aldosterona, 11-deoksikortizola, 17-hidroksiprogesterona in ACTH ali plazemske aktivnosti renina niso opazili pri bolnicah v pomenopavzi, zdravljenih z dnevnim odmerkom 0,1 do 5 mg letrozola. 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 kakršno koli 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 zaznali sprememb. Kar kaže, da zavrtost biosinteze estrogenov ne vodi v kopičenje androgenih prekurzorjev. Letrozol pri bolnicah ne vpliva niti na plazemske ravni LH in FSH niti na delovanje ščitnice, ki ga vrednotimo s TSH in 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 5 let; B. Letrozol Teva 5 let; C. tamoksifen 2 leti in nato Letrozol Teva 3 leta; D. Letrozol Teva 2 leti in nato tamoksifen 3 leta.

Primarni cilj raziskave je bil preživetje brez 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), celotno preživetje (*overall survival* - OS), preživetje brez generalizacije bolezni (*systemic disease-free survival* - SDFS), invazivni rak kontralateralne dojke in čas do ponovitve raka dojke.

Rezultati učinkovitosti po srednjem času spremljanja 26 in 60 mesecev

Podatki v Tabeli 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 DFS sta bili 84 % za zdravilo Letrozol Teva in 81,4 % za tamoksifen.

Tabela 4

Primarna temeljna analiza: Preživetje brez bolezni in celotno preživetje pri srednjem trajanju spremljanja 26 mesecev in srednjem trajanju spremljanja 60 mesecev (populacija z namenom zdravljenja - intention to treat (ITT))

Primarna temeljna analiza						
	Srednje trajanje spremljanja 26 mesecev			Srednje trajanje spremljanja 60 mesecev		
	zdravilo Letrozol Teva n=4003	tamoksifen n=4007	RT ¹ (95- odstotni IZ) p	zdravilo Letrozol Teva n=4003	tamoksifen n=4007	RT ¹ (95- odstotni IZ) p
Preživetje brez bolezni (primarni cilj opazovanja) – dogodki (opredeljeni v protokolu ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Celotno preživetje (sekundarni cilj opazovanja) število umrlih	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 DFS: lokalna ponovitev, metastaze na oddaljenem mestu, invaziven rak na drugi dojk, 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 Tabeli 5 je predstavljena dolgoročna posodobitev analize krakov z monoterapijo, s katero so preverili učinkovitost monoterapije z zdravilom Letrozol Teva v primerjavi z monoterapijo s tamoksifenom (srednje trajanje adjuvantnega zdravljenja: 5 let).

Tabela 5

Analiza krakov z monoterapijo: Preživetje brez bolezni in celotno preživetje po srednjem času spremljanja 73 mesecev (populacija z namenom zdravljenja - intention to treat (ITT))

	zdravilo Letrozol Teva	Tamoksifen n=2459	Razmerje tveganja ¹ (95-odstotni IZ)	Vrednost p
Preživetje brez bolezni (primarni cilj opazovanja) ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Čas do pojava oddaljenih metastaz (sekundarni cilj opazovanja)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Celotno preživetje (sekundarni cilj opazovanja) – umrli	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
Cenzurirana analiza DFS ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
Cenzurirana analiza OS ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

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

² Dogodki DFS: lokalna ponovitev, metastaze na oddaljenem mestu, invaziven rak na drugi dojk, 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 DFS, OS, SDFS ali DDFS (Tabela 6).

Tabela 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 DFS, OS, SDFS ali DDFS v nobeni analizi zaporednega zdravljenja (Tabela 7).

Tabela 7

Analize zaporednega zdravljenja, kar zadeva preživetje brez bolezni po randomizaciji (populacija z namenom zdravljenja - intention to treat (ITT))

	Letrozol → tamoksifen	Letrozol
Število bolnic	1540	1546
Število bolnic z dogodki DFS (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 DFS (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 iz skupine s tamoksifenom je selektivno prešlo na uporabo letrozola, ko so leta 2005 razkrili slepo zdravljenje

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 (MKG) 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 osteoporoza ni pojavila pri nobeni od bolnic, ki so imele normalno izhodiščno MKG, medtem ko je med zdravljenjem nastopila osteoporoza 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 kontrolirani študiji (MA-17), na več kot 5100 bolnicah v pomenopavzi s primarnim rakom dojke s pozitivnim ali neznanim receptorskim statusom, so bile bolnice, ki po zaključenem adjuvantnem zdravljenju s tamoksifenom (4,5 do 6 let) niso imele znakov bolezni, po randomizaciji uvrščene v skupino z zdravilom Letrozol Teva 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 zdravilo Letrozol Teva 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: zdravilo Letrozol Teva 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 zdravilo Letrozol Teva za obdobje do 5 let. Za prehod na zdravilo Letrozol Teva 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 zdravilo Letrozol Teva 31 mesecev (srednja vrednost; razpon od 12 do 106 mesecev) po zaključku adjuvantnega zdravljenja s tamoksifenom. Po prehodu je bilo srednje trajanje zdravljenja z zdravilom Letrozol Teva 40 mesecev.

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

Tabela 8

Preživetje brez bolezni in celotno preživetje (spremenjena populacija z namenom zdravljenja - intention to treat (ITT))

	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 DFS	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 DFS	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 receptorskem 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 dojk. 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 zdravlilu Letrozol Teva 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 ali koncentracije lipidnih frakcij.

V posodobljeni podštudiji kakovosti življenja ni bilo pomembnih razlik med zdravliloma, 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 zdravlilom Letrozol Teva 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.

Neoadjuvantno zdravljenje

Opravili so dvojno slepo preskušanje (P024) s 337 bolnicami po menopavzi in z rakom dojke, ki so bile naključno razvrščene za 4-mesečno dobivanje zdravila Letrozol Teva (2,5 mg) ali 4-mesečno dobivanje tamoksifena. Ob izhodišču so vse bolnice imele tumorje v stadijih T2-T4c, N0-2, M0, ER in/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 zdravlilom Letrozol Teva 55 % objektivnih odzivov v primerjavi s 36 % v kraku s tamoksifenom ($p < 0,001$). To odkritje so dosledno potrdili z ultrazvokom (zdravilo Letrozol Teva 35 % v primerjavi s tamoksifenom 25 %, $p = 0,04$) in mamografijo (zdravilo Letrozol Teva 34 % v primerjavi s tamoksifenom 16 %, $p < 0,001$). Skupaj 45 % bolnic v skupini z zdravlilom Letrozol Teva 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 bolezni napredovala pri 12 % bolnic, ki so dobivale zdravilo Letrozol Teva, in pri 17 % bolnic, ki so dobivale tamoksifen.

Zdravljenje prve izbire

V kontroliranem, dvojno slepem preskusu so kot zdravljenje prve izbire pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke primerjali Letrozol Teva, v odmerku 2,5 mg, s tamoksifenom, v odmerku 20 mg. Pri 907 ženskah je bil letrozol boljši od tamoksifena glede časa do napredovanja (primarni cilj) in celotnega objektivnega odziva, časa do prenehanja učinkovitosti zdravljenja in klinične koristnosti.

Rezultati so povzeti v Tabeli 9:

Tabela 9
Rezultati po srednjem času spremljanja 32 mesecev

Spremenljivka	Statistični parametri	Letrozol n=453	Tamoksifen n=454
Čas do napredovanja bolezni	mediana	9.4 mesecev	6.0 mesecev
	(95% interval zaupanja (IZ) za mediano)	(8,9; 11,6 mesecev)	(5,4; 6,3 mesecev)
	koeficient tveganja (HR)	0,72	
	(95% IZ za HR)	(0,62; 0,83)	
	P	<0.0001	
Pogostnost objektivnega odziva (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% IZ za pogostost)	(28, 36%)	(17, 25%)
	razmerje verjetnosti	1,78	
	(95% IZ za razmerje verjetnosti)	(1,32, 2,40)	
	P	0.0002	

Čas do napredovanja bolezni je bil značilno daljši in pogostnost odziva je bila značilno višja pri letrozolu ne glede na to, ali so bolnice hkrati dobivale adjuvantno antiestrogensko zdravljenje ali ne. Čas do napredovanja bolezni je bil značilno daljši pri letrozolu ne glede na prevladujočo lokacijo bolezni. Mediani čas do napredovanja bolezni je bil 12,1 mesecev za Letrozol Teva in 6,4 mesecev za tamoksifen pri bolnicah, ki so imele samo bolezen mehkih tkiv; pri bolnicah z visceralnimi metastazami pa je bil srednji čas pri zdravlilu Letrozol Teva 8,3 meseca in pri tamoksifenu 4,6 meseca.

Študija je bila zastavljena tako, da je bolnicam ob napredovanju bolezni omogočala prehod na drugo zdravljenje ali izstop iz študije. Približno 50% bolnic je prešlo na drugo vrsto zdravljenja, prehod je bil po 36 mesecih praktično končan. Mediani čas do prehoda je bil 17 mesecev (z zdravila Letrozol Teva na tamoksifen) in 13 mesecev (s tamoksifena na zdravilo Letrozol Teva).

Mediano celostno preživetje pri bolnicah z napredovalim rakom dojke, ki so prejemale Letrozol Teva v prvi liniji zdravljenja je bilo 34 mesecev v primerjavi s 30 meseci pri bolnicah, ki so prejemale tamoksifen (test logrank $P=0,53$, neznačilno). Dejstvo, da zdravilo Letrozol Teva ni nudil prednosti glede celostnega preživetja, je razložljivo z zasnovno raziskavo, ki je omogočala prehajanje z ene vrste zdravljenja na drugo.

Zdravljenje druge izbire

Opravili so dve dobro kontrolirani klinični preskušanja, v katerih so primerjali dva odmerka letrozola (0,5 mg in 2,5 mg) z megestrolacetatom oziroma z aminoglutetimidom, pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke, ki so se že zdravile z antiestrogeni.

Čas do napredovanja bolezni pri letrozolu v odmerku 2,5 mg se ni značilno razlikoval od časa do

napredovanja bolezni pri megestrolacetatu ($P=0,07$). Opazili so statistično značilne razlike v korist letrozola v odmerku 2,5 mg v primerjavi z megestrolacetatom v celotni objektivni odzivnosti tumorja (24% proti 16%, $P=0,04$) in v času do prenehanja učinkovitosti zdravljenja ($P=0,04$). Celotno preživetje se med obema skupinama ni značilno razlikovalo ($P=0,2$).

V drugi študiji se odzivnost med letrozolom v odmerku 2,5 mg in aminoglutetimidom ni značilno 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 prenehanja učinkovitosti zdravljenja ($P = 0,003$) in celotnega preživetja ($P = 0,002$).

Rak dojke pri moških

Uporabe zdravila Letrozol Teva 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 (mediani t_{max} : 1 ura na tešče proti 2 uram po obroku; in povprečna C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l na tešče proti $98,7 \pm 18,6$ nmol/l po obroku), vendar se obseg absorpcije (AUC) ne spremeni. Menijo, da manjši učinek na hitrost absorpcije nima kliničnega pomena, zato lahko bolnice jemljejo letrozol ne glede na čas obrokov.

Porazdelitev

Okrog 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 okrog $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformacija in izločanje

Poglavitna pot odstranjevanja letrozola iz telesa je presnovni očistek v farmakološko neaktiven karbinolni presnovek ($Cl_m = 2,1$ l/h), vendar je razmeroma počasen, če ga primerjamo s pretokom krvi skozi jetra (okrog 90 l/h). Ugotovili so, da izoencima citokroma P450, 3A4 in 2A6, lahko spreminjata letrozol v ta presnovek. Nastajanje manj pomembnih neidentificiranih presnovkov in neposredno izločanje skozi ledvici in z blatom imata le 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, prestežene iz urina do 216 ur po aplikaciji ($84,7 \pm 7,8\%$ odmerka), so pripisali glukuronidu karbinolnega presnovka, okrog 9% dvema neidentificiranima presnovkoma, 6% pa nespremenjenemu letrozolu.

Navidezni končni razpolovni čas v plazmi je okrog 2 dni. Po dnevni uporabi 2,5 mg letrozola se stanje dinamičnega ravnovesja doseže v 2 do 6 tednih. Plazemska koncentracija letrozola je v stanju dinamičnega ravnovesja 7-krat višja kot koncentracija, izmerjena po enem samem odmerku 2,5 mg letrozola ter 1,5-krat do 2-krat višja od predvidene koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja, ki so jo napovedali iz koncentracij, izmerjenih po enem samem odmerku, kar kaže na rahlo 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

Starejši

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 normalnih osebah, a še vedno v mejah, znotraj katerih so pri osebah, ki nimajo okvarjene funkcije jeter. V študiji, v kateri so primerjali farmakokinetiko letrozola po enem samem peroralnem odmerku pri osmih osebah moškega spola s cirozo jeter in težko okvaro jeter (ocena C na Child-Pughovi lestvici) s farmakokinetiko pri zdravih prostovoljkah (N=8), sta se AUC in $t_{1/2}$ zvečala za 95% oziroma 187%. Zato je treba zdravilo Letrozol Teva pri takih bolnicah uporabljati previdno in prej ovrednotiti razmerje med tveganjem in koristjo.

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 tarčne organe.

Letrozol je pokazal nizko stopnjo akutne toksičnosti pri glodavcih, izpostavljenih do največ 2000 mg/kg. Pri psih je letrozol povzročil znake zmerne toksičnosti pri 100 mg/kg.

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

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

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

Po peroralni aplikaciji v odmerkih, primernih za klinično uporabo, je bil letrozol embriotoksičen in fetotoksičen pri brejih podganih in kunčjih samicah. Pri podganah, kjer so plodovi preživeli, se je povečala pojavnost malformacij, vključno s kupolasto obliko glave in fuzijo centrumov vretenc na vratnem predelu. 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 poglavje 4.3 in 4.6).

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

koruzni škrob

hipromeloza 6cps (E464)

mikrokristalna celuloza (E460)

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

brezvodni, koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E572)

Obloga:

Opadry 03B82927 (vsebuje hipromelozo 6cps (E464), titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), makrogol, smukec (E553b)).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVdC/ aluminijasti pretisni omot.
Velikosti pakiranj: 10, 30, 60, 90, 100 tablet.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-167/14

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 07.10.2008
Datum zadnjega podaljšanja: 05.02.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.11.2012