

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Letrozol Genthon 2,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2,5 mg letrozola.

Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 61,5 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

Okrogle, bikonveksne rumene filmsko obložene tablete z vtisnjenim L900 na eni strani in 2,5 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Adjuvantno zdravljenje zgodnjega invazivnega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji, pri ženskah v pomenopavzi.
- Podaljšano adjuvantno zdravljenje invazivnega, hormonsko odvisnega zgodnjega raka dojke pri ženskah v pomenopavzi, ki so se predhodno 5 let standardno adjuvantno zdravile 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 povzročenim pomenopavznim 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 letrozola je 2,5 mg enkrat na dan. Pri starejših bolnicah ni potrebno prilagajanje odmerka.

Pri bolnicah z napredovalim ali metastaziranim rakom dojke naj se zdravljenje z letrozolom nadaljuje, dokler napredovanje tumorja ne postane očitno.

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

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih uporaba zdravila letrozol ni priporočena. Varnost in učinkovitost zdravila letrozol pri otrocih in mladostnikih, starih največ 17 let, nista bili dokazani. Na voljo je le malo podatkov in priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Okvara ledvic

Pri bolnicah s poslabšanim delovanjem ledvic z očistkom kreatinina ≥ 10 ml/min prilagajanje odmerkov zdravila Letrozol Genthon 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 razreda A ali B) ni potrebno prilagajanje odmerkov zdravila Letrozol Genthon. Za bolnice s hudo okvaro jeter ni na voljo dovolj podatkov. Bolnice s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) potrebujejo skrben zdravniški nadzor (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Menopavzni status

Pri bolnicah pri katerih je pomenapavzni status nejasen, je potrebno pred začetkom zdravljenja izmeriti koncentracije luteinizirajočega hormona (LH), folikel stimulirajočega hormona (FSH) in/ali estradiola. Zdravilo letrozol smejo prejemati samo ženske s postmenopavznim endokrinim statusom.

Okvarjeno delovanje ledvic

Letrozola niso preizkušali na zadostnem številu žensk z očistkom kreatinina, manjšim od 10 ml/min. Pred uporabo letrozola je potrebno skrbno pretehtati možna tveganja oz. koristi za uporabo zdravila pri teh bolnicah.

Okvarjeno delovanje jeter

Pri bolnicah s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda 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).

Učinek na kosti

Letrozol je močno sredstvo za zniževanje ravni estrogena. Pri bolnicah z anamnezpo osteoporoze in/ali zlomov, pri katerih je prisotno povečano tveganje za pojav osteoporoze, je potrebno pred začetkom

adjuvantnega in podaljšanega adjuvantnega zdravljenja preveriti mineralno gostoto kosti in jo nato spremljati v času jemanja letrozola in po zaključku zdravljenja. Uvesti je potrebno primerno zdravljenje ali preventivne ukrepe proti osteoporozi ter bolnice pozorno spremljati. Glede na varnostne lastnosti zdravila 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 letrozol 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).

Pomožne snovi

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

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 letrozola 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 izoencim 2C19, vendar klinični pomen tega pojava ni znan. Zato moramo biti previdni pri sočasni uporabi letrozola in zdravil, ki se izločajo večinoma s pomočjo z navedenih dveh izoencimov in imajo hkrati nizek terapevtski indeks (na primer fenitoina in klopidogetela).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v perimenopavzni ali rodni dobi

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

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

Dojenje

Ni znano, ali se letrozol in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega

novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Med dojenjem je uporaba letrozola kontraindicirana (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

Letrozol ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Pri uporabi letrozola so opazili utrujenost in omotičnost, občasno so poročali tudi o semnolenci. Pri upravljanju motornih vozil in uporabi strojev priporočljiva previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

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

Neželeni učinki so se pojavili pri približno eni tretjini bolnic, zdravljenih z letrozolom v primeru razsejanega raka in pri približno 80% bolnic v okviru adjuvantnega zdravljenja, kot tudi zdravljenih v okviru podaljšanega adjuvantnega zdravljenja (oba kraka, z letrozolom in placebom). Do večine neželenih učinkov je prišlo v prvih nekaj tednih zdravljenja.

V kliničnih študijah so se najpogosteje pojavljali naslednji neželeni učinki: vročinski oblivi, hiperholesterolemija, artralgijska, utrujenost, povečano znojenje in navzea.

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

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

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

O neželenih učinkih zdravila, ki so naštet v preglednici 1, so poročali v kliničnih študijah in po prihodu zdravila na trg.

Preglednica 1

Neželeni učinki so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<u>Infekcijske in parazitske bolezni</u>	
Občasni:	okužba sečil
<u>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</u>	
Občasni:	bolečine v predelu tumorjev ¹
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>	
Občasni:	levkopenija

Bolezni imunskega sistema

Pogostost anafilaktična reakcija
neznana

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: hiperholesterolemija
Pogosti: anoreksija, povečanje apetita,

Psihiatrične motnje

Pogosti: depresija
Občasni: anksioznost (vključno z živčnostjo), razdražljivost

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, omotica
Občasni: somnolenca, nespečnost, motnje spomina, disestezija (vključno s parastezijo in hipotezijo), motnje okušanja, cerebrovaskularne težave

Očesne bolezni

Občasni: katarakta, očesno vnetje, zamegljen vid

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija, ishemični srčni dogodki (vključno z razvojem nove ali s poslabšanjem obstoječe angine pectoris, z angino pectoris, pri kateri je potreben kirurški poseg, z miokardnim infarktom in z ishemijo miokarda)
Pogosti: palpitacije¹

Žilne bolezni

Zelo pogosti: vročinski oblivi
Pogosti: hipertenzija
Občasni: tromboflebitis (vključno s površinskim in z globokim venskim tromboflebitisom)
Redki: pljučna embolija, arterijska tromboza, cerebrovaskularni infarkt

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja, kašelj

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost, bruhanje, dispneja, zaprtje, bolečine v trebuhu, driska
Občasni: stomatitis, suha usta

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: povečane ravni jetrnih encimov, hiperbilirubinemija, zlatenica
Pogostost hepatitis
neznana:

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: čezmerno potenje
Pogosti: alopecija, izpuščaji (vključno eritematozen, makulopapulozen, psoriatičen in vezikularni izpuščaji), suha koža
Občasni: pruritus, urtikarija
Pogostost angioedem, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
neznana:

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo pogosti:	artralgiya
Pogosti:	mialgiya, bolečine v kosteh ¹ , osteoporoza, zlomi kosti, artritis
Občasni:	tendinitis
Redki:	pretrganje kite

Bolezni sečil

Občasni:	pogostejše uriniranje
----------	-----------------------

Motnje reprodukcije in dojk

Pogosti:	vaginalne krvavitve
Občasni:	izcedek iz nožnice, suha nožnica, bolečine v prsih

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti:	utrujenost (vključno z astenijo in splošnim slabim počutjem)
Pogosti:	periferni edem, bolečine v prsnem košu
Občasni:	generalizirani edemi, suha ustna sluznica, občutek žeje, zvišana telesna temperatura

Preiskave

Pogosti:	povečanje telesne mase
Občasni:	zmanjšanje telesne mase

¹ 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 letrozolom v primerjavi z monoterapijo s tamoksifenom ter s sekvenčnim zdravljenjem z zdravilom letrozolom in tamoksifenom:

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

	Letrozol Genthon, pogostnost	tamoksifen, pogostnost
zlom kosti	10,1 % (13,8 %)	7,1 % (10,5 %)
osteoporoza	5,1 % (5,1 %)	2,7 % (2,7 %)
trombembolični dogodki	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: mediana vrednost trajanja zdravljenja je bila 60 mesecev. Obdobje poročanja neželenih učinkov vključuje obdobje zdravljenja in 30 dni po zaključku zdravljenja. Odstotki v oklepaju opisujejo pogostnost dogodkov kadarkoli po randomizaciji, kar vključuje tudi čas zdravljenja po zaključku študije. Mediano trajanje spremljanja bolnic po zaključku študije je bilo 73 mesecev.		

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

	letrozol, monoterapija	letrozol-> tamoksifen	tamoksifen-> letrozol
zlom kosti	9,9 %	7,6 %*	9,6 %
proliferativne spremembe 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 %**
* bistveno manj pogosto kot pri monoterapiji z letrozolom ** bistveno bolj pogosto kot pri monoterapiji z letrozolom 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 Letrozol Genthon oziroma tamoksifena (v obdobju medianega trajanja zdravljenja 60 mesecev in dodatnih 30 dni): angina pectoris, 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/tranzitorna ishemična ataka (2,1 % v primerjavi z 1,9 %).

V okviru podaljšanega adjuvantnega zdravljenja z zdravilom letrozol (z mediano vrednostjo trajanja zdravljenja 5 let) oziroma s placebom (z mediano vrednostjo trajanja zdravljenja 3 leta) so poročali o naslednjih dogodkih: angina pectoris, pri kateri je potreben kirurški poseg (0,8 % v primerjavi z 0,6 %); razvoj nove ali poslabšanje obstoječe angine pectoris (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/tranzitorna 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 letrozol (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 letrozol 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.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o posameznih primerih prevelikega odmerjanja zdravila Letrozol Genthon.

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 predpogoj za odziv tumorja ukinitve spodbujanja rasti, ki ga posredujejo estrogeni. Pri ženskah v pomenopavzi estrogeni izvirajo predvsem iz delovanja encima aromataze, ki pretvori androgene nadledvične žleze, predvsem androstendion in testosteron, v estron in estradiol. Zaviranje biosinteze estrogenov v perifernih tkivih in v samem rakavem tkivu zato lahko dosežemo tako, da specifično zavremo aromatazo.

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

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

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

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

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

Adjuvantno zdravljenje

Študija BIG 1-98

Študija BIG-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. letrozol 5 let; C. 2 leti tamoksifen, nato 3 leta letrozol; D. 2 leti letrozol, 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 letrozolom 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		
	Letrozol Genthon N=4.003	tamoksifen N=4.007	HR ¹ (95 % IZ) P	Letrozol Genthon N=4.003	tamoksifen N=4.007	HR ¹ (95 % IZ) P
preživetje brez ponovitve bolezni (primarni cilj opazovanja) – dogodki (opredeljeni v protokolu ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93)	585	664	0,86 (0,77, 0,96)
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

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

² 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 73 mesecev (samo za skupine z monoterapijo)

V preglednici 5 so prikazani dodatni dolgoročni rezultati učinkovitosti monoterapije z letrozolom 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 73 mesecev (populacija ITT)

	Letrozol Genthon	tamoksifen N=2.459	razmerje ogroženosti ¹	vrednost P
dogodki za preživ. brez pon.bol. (prim. cilj op.) ²	509	565	0,88 (0,78, 0,99)	0,03
čas do pojava oddaljenih metastaz (sek. cilj op.)	257	298	0,85 (0,72, 1,00)	0,045
celokupno preživetje (sek. cilj op.) - umrli	303	343	0,87 (0,75, 1,02)	0,08
analiza cenz. podatkov preživ. brez pon. bol. ³	509	543	0,85 (0,75, 0,96)	
analiza cenz. podatkov celokupnega preživetja ³	303	338	0,82 (0,70, 0,96)	

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

² 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.

³ 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 ¹	razmerje ogroženosti ²	(97,5 % interval zaupanja)	Coxov model vrednost P
[letrozol →] tamoksifen	1.460	160	0,92	(0,72, 1,17)	0,42
letrozol	1.463	178			

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)	236	248
razmerje ogroženosti ¹ (99 % IZ)	0,96 (0,76, 1,21)	
	letrozol → tamoksifen	tamoksifen ²
število bolnic	1.540	1.548
število bolnic z dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni (po opredelitvi v protokolu)	236	269
razmerje ogroženosti ¹ (99 % IZ)	0,87 (0,69, 1,09)	

¹ prilagojeno na uporabo kemoterapije (možnosti 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

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 % v skupini z letrozolom v primerjavi z medianim povečanjem za 0,3 % v skupini s tamoksifenom.

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 načinom 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, tako da je bila razlika med obema skupinama bolnic ob vsakem času opazovanja statistično značilna v korist tamoksifena.

Podaljšano adjuvantno zdravljenje (MA-17)

V multicentrični, dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji (MA-17), opravljeni na več kot 5.100 bolnicah 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 Letrozol Genthon ali v skupino s placebom za 5 let.

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

Primarna načrtovana vmesna analiza, opravljena po medianem trajanju spremljanja približno 28 mesecev (25 % bolnic so spremljali najmanj 38 mesecev), je pokazala, da je letrozol v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje recidiva raka dojke za 42 % (razmerje tveganja 0,58; 95-odstotni IZ 0,45, 0,76 $P = 0,00003$). Korist v prid letrozolu so ugotavljali ne glede na status bezgavk. Pri celokupnem preživetju ni prišlo do značilne razlike: v skupini z zdravilom Letrozol Genthon je umrlo 51 bolnic, v skupini s placebom pa 62; razmerje ogroženosti 0,82; 95-odstotni IZ 0,56, 1,19).

Kasneje so po prvi vmesni analizi razkrili do tedaj slepo zdravlje in bolnicam iz skupine s placebom dovolili prehod na uporabo letrozola 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 Letrozol Genthon. V končno analizo je bilo vključenih 1.551 žensk, ki so z uporabe placeba prešle na uporabo zdravila letrozol po mediano 31 mesecih (od 12 do 106 mesecev) od zaključenega adjuvantnega zdravljenja s tamoksifenom. Z letrozolom 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 letrozola.

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) ² vrednost P	letrozol N=2.582	placebo N=2.586	HR (95 % IZ) ² vrednost P
Preživetje brez ponovitve 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-letno preživ. brez pon. bol.	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Preživetje brez ponovitve bolezni³, z upoštevanjem smrti iz kateregakoli vzroka						
dogodki	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89

5-letno preživ. brez pon. bol.	90,5%	80,8%	(0,49, 0,78)	88,8%	86,7%	(0,77, 1,03)
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)
Celokupno preživetje						
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 ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)

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

¹ Ko so leta 2003 razkrili slepo zdravljenje, 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. Prikazni so rezultati analize, v kateri niso upoštevali te selektivne zamenjave zdravil.

² s stratifikacijo na receptorski status, status bezgavk in predhodno adjuvantno kemoterapijo.

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

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

⁵ mediano trajanje spremljanja 62 mesecev.

⁶ 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 letrozola 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 dopolnjeni 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 letrozol (večinoma v prvem letu zdravljenja) zelo motili simptomi, ki jih povzroča 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 letrozol 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 letrozol prišlo do objektivnega odziva na zdravilo v primerjavi s 36 % bolnic iz skupine s tamoksifenom ($P < 0,001$). Tak rezultat so skladno potrdili tudi pri preiskavi z ultrazvokom (pri 35 % bolnic iz skupine z zdravilom letrozol in pri 25 % bolnic s tamoksifenom, $P = 0,04$) ter pri mamografiji (pri 34 % bolnic iz skupine z zdravilom letrozol in pri 16 % bolnic s tamoksifenom, $P < 0,001$). Pri skupno 45 % bolnic iz skupine z zdravilom letrozol 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 letrozol in pri 17 % bolnic, ki so prejemale tamoksifen.

Zdravilo prvega izbora

V nadzorovano dvojno slepem preizkusu so primerjali letrozol v odmerku 2,5 mg s tamoksifenom v odmerku 20 mg kot zdravljenjem prve izbire pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke. Pri 907 ženskah je bil letrozol boljši od tamoksifena, kar se tiče časa do napredovanja (primarno končno stanje) in celotnega objektivnega odgovora, časa do prenehanja učinkovitosti zdravljenja in klinične koristnosti.

Rezultati so strnjeni v preglednici 9.

Preglednica 9 Rezultati po srednjem času spremljanja 32 mesecev

Spremenljivka	Statistični parametri	letrozol n = 435	tamoksifen n = 454
Čas do napredovanja	Mediana	9,4 mesece	6,0 mesecev
	(95 % interval zaupanja (CI) za mediano)	(8,9; 11,6 meseca)	(5,4; 6,3 meseca)
	Razmerje tveganja (HR)	0,72	
	(95 % CI za HR)	(0,62; 0,83)	
	P	< 0,0001	
Pogostost objektivnega odziva (ORR)	CR+PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95 % CI za pogostost)	(28; 36 %)	(17; 25 %)
	Razmerje verjetnosti	1,78	
	(95 % CI za razmerje verjetnosti)	(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 prejela adjuvantno antiestrogensko zdravljenje ali ne. Čas do napredovanja bolezni je bil značilno daljši pri letrozolu ne glede na dominantno mesto zasevanja. Srednji čas do napredovanja bolezni je bil pri letrozolu skoraj dvakrat daljši pri bolnicah, ki so imele le bolezen mehkih tkiv (srednji čas 12,1 meseca pri letrozolu in 6,4 meseca pri tamoksifenu), pri bolnicah z visceralnimi zasevki pa je bil mediani čas do napredovanja bolezni pri uporabi zdravila letrozol 8,3 meseca, pri uporabi tamoksifena pa 4,6 meseca.

Raziskava je bila zastavljena tako, da je omogočala bolnicam, da ob napredovanju bolezni preidejo na drugo zdravljenje ali da izstopijo iz raziskave. Približno 50 % bolnic je prešlo na uporabo drugega zdravila, prehod iz ene skupine v drugo je bil po 36 mesecih končan. Srednji čas do prehoda je bil 17 mesecev (z letrozola na tamoksifen) in 13 mesecev (s tamoksifena na letrozol).

Zdravljenje z letrozolom prve izbire pri zdravljenju napredovalnega raka dojke je imelo za posledico srednje celotno preživetje 34 mesecev v primerjavi s 30 meseci pri tamoksifenu (test logrank $P = 0,53$, statistično neznačilno). Dejstvo, da zdravljenje z letrozolom ni izboljšalo rezultatov celotnega preživetja, je razložljivo z zasnovo raziskave, ki je omogočala prehajanje z ene vrste zdravljenja na drugo.

Zdravljenje drugega izbora

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

Čas do napredovanja bolezni pri letrozolu v odmerku 2,5 mg ni bil značilno drugačen kot 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 % v primerjavi s 16 %, $P = 0,04$) in v času do prenehanja učinkovitosti zdravljenja ($P = 0,04$). Celokupno preživetje se med

obema skupinama bolnic ni statistično značilno razlikovalo ($P = 0,2$).

V drugi raziskavi 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 celokupnega preživetja ($P = 0,002$).

Rak dojke pri moških

Uporabe zdravila Letrozol Genthon pri moških z rakom dojke niso proučevali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Letrozol se hitro in popolnoma absorbira iz prebavil (povprečna absolutna biološka uporabnost: 99,9 %). Hrana rahlo zmanjša hitrost absorpcije (srednji $t_{\max}$: 1 ura na tešče proti 2 uram po obroku; in povprečna $C_{\max}$: $129 \pm 20,3$ nmol/l na tešče v primerjavi z $98,7 \pm 18,6$ nmol/l po obroku), vendar se obseg absorpcije (AUC) ne spremeni. Menijo, da manjši učinek na hitrost absorpcije nima kliničnega pomena in da zato lahko bolnice jemljejo letrozol ne glede na čas obrokov.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Poglavitna pot izločanja letrozola iz telesa je presnovni očistek v farmakološko neaktiven karbinolni presnovek ($Cl_m = 2,1$ l/h), a ta je razmeroma počasen, če ga primerjamo s pretokom krvi skozi jetra (okrog 90 l/h). Ugotovili so, da 3A4 in 2A6 izoenzima citokroma P450 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 približno 2 dni. Po vsakodnevni uporabi 2,5 mg se stanje dinamičnega ravnovesja doseže v 2 do 6 tednih. Plazemska koncentracija v stanju ravnovesja je približno 7-krat višja kot koncentracija, izmerjena po enem samem odmerku 2,5 mg, in 1,5-krat do 2-krat višja kot koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja, napovedana iz koncentracij, izmerjenih po enem samem odmerku, kar kaže na lahno 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 bolnic

Starejše osebe

Starost ni vplivala na farmakokinetiko letrozola.

Okvara ledvic

V raziskavi, 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 raziskavi, ki je zajela osebe z različnimi stopnjami delovanja jeter, so bile povprečne

vrednosti AUC prostovoljk z zmerno okvaro jeter (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 raziskavi, v kateri so primerjali farmakokinetiko letrozola po enem samem peroralnem odmerku pri osmih osebah moškega spola s cirozo jeter in težko okvaro jeter (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 letrozol pri bolnicah s hudo okvaro jeter uporabljati previdno in prej pretehtati možne nevarnosti in koristi za posamezno bolnico.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Letrozol je pokazal nizko stopnjo akutne toksičnosti pri glodalcih, izpostavljenih do največ 2.000 mg/kg. Pri psih je letrozol povzročil znake zmerne toksičnosti pri 100 mg/kg.

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

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

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

Pri brejih podganah in kuncih je letrozol po peroralnem vnosu odmerkov, ki ustrezajo kliničnim, deloval embriotoksično in fetotoksično. Pri podganah, ki so nosile 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 je bila to posredna posledica farmakoloških lastnosti (inhibicija biosinteze estrogenov) ali neposreden učinek zdravila (glejte poglavji 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 izhaja iz raziskav na živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
predgelirani koruzni škrob
natrijev karboksimetilškrob
magnezijev stearat (E572)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)

Filmska obloga

makrogol (PEG 8000)
smukec
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 tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/aluminija.

Velikosti pakiranj: 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 in 100 tablet v kartonski škatli.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Genthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA ZA PROMET

H/10/00903/001 - 009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 25.05.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 29.11.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.2.2021