

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 Ime zdravila

Letrozol Synthron 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 raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji, pri ženskah v pomenopavzi.
- Podaljšano adjuvantno zdravljenje hormonsko odvisnega zgodnjega raka dojke pri ženskah v pomenopavzi, ki so se predhodno 5 let standardno adjuvantno zdravile s tamoksifinom.
- Zdravljenje prve izbire pri ženskah v pomenopavzi s hormonsko odvisnim napredovalim rakom dojke.
- Napredovali rak dojke pri ženskah z naravnim ali umetno povzročenim pomenopavznim statusom po recidivu ali napredovanju bolezni, ki so se prej zdravile z antiestrogeni.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasle in starejše bolnice

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

V okviru podaljšanega adjuvantnega zdravljenja naj se zdravljenje nadaljuje 5 let ali dokler se bolezen znova ne pojavi. Na voljo so dvoletne klinične izkušnje z adjuvantnim zdravljenjem (zdravljenje je povprečno trajalo 25 mesecev).

Na voljo so štiriletne klinične izkušnje s podaljšanim adjuvantnim zdravljenjem (povprečno trajanje zdravljenja).

Pri bolnicah z napredovalo ali metastazirano boleznijo naj se zdravljenje z letrozolom nadaljuje, dokler napredovanje tumorja ne postane očitno.

Otroci

Navedba smiselno ni potrebna.

Bolnice z okvarjenim delovanjem jeter in/ali ledvic

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

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

4.3 Kontraindikacije

Uporaba letrozola je kontraindicirana:

- pri bolnicah z znano preobčutljivostjo za letrozol ali za katero od pomožnih snovi.
- pri predmenopavznem endokrinem statusu; med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavji 4.6 in 5.3.).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnicah pri katerih je pomenopavzni status nejasen, je potrebno pred začetkom zdravljenja preveriti ravni LH, FSH in/ali estradiola da se jasno določi menopavzni status.

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. prednosti za uporabo zdravila pri teh bolnicah.

Okvarjeno delovanje jeter

Letrozol so preizkušali le na omejenem številu bolnic brez metastaz z različnimi stopnjami delovanja jeter: blago do zmerno in hudo insuficienco jeter. Pri moških prostovoljcih brez raka, s hudo okvarjenim delovanjem jeter (ciroza jeter in ocena C na Child-Pughovi lestvici), je bila sistemska izpostavljenost večja, končni razpolovni čas 2-3-krat daljši kot pri zdravih prostovoljcih. Zato je potrebno letrozol pri takih bolnicah uporabljati previdno in po skrbnem preudarku možnih tveganj in koristi (glejte poglavje 5.2.).

Učinek na kosti

Letrozol je močno sredstvo za zniževanje ravni estrogena. V okviru adjuvantnega in podaljšanega adjuvantnega zdravljenja, spremljanje bolnice, ki traja 30 oziroma 49 mesecev, ne zadostuje za popolno oceno tveganja za zlome, ki so povezani z dolgotrajnim zdravljenjem z letrozolom. Pri bolnicah z osteoporozo in/ali zlomi v anamnezi, pri katerih je prisotno povečano tveganje za pojav osteoporoze, je potrebno pred začetkom adjuvantnega in podaljšanega adjuvantnega zdravljenja preveriti mineralno gostoto kosti z denzitrometrijo. Med in po zdravljenju z letrozolom je potrebno bolnice spremljati za pojav osteoporoze. Uvesti je potrebno primerno zdravljenje ali profilakso osteoporoze ter bolnice pozorno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Letrozol tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Klinične raziskave medsebojnega delovanja s cimetidinom in varfarinom so pokazale, da sočasna uporaba letrozola s tema zdraviloma ne povzroča klinično pomembnega medsebojnega delovanja med zdravili.

Poleg tega pregled podatkovne baze kliničnih preizkušanj ni dokazal drugega klinično pomembnega medsebojnega delovanja z drugimi pogosto predpisovanimi zdravili.

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

Letrozol *in vitro* zavira citokrom P450, izoencim 2A6 in zmerno izoencim 2C19. CYP2A6 in CYP3A4 nimata pomembnejše vloge v presnovi zdravila. Zato moramo biti previdni pri sočasni uporabi zdravil, katerih odstranjevanje je v glavnem odvisno od teh izoencimov in katerih terapevtski indeks je ozek.

4.6 Nosečnost in dojenje

Bolnice v perimenopavzni ali rodni dobi

Pri bolnicah, pri katerih obstaja možnost, da zanosijo, se mora zdravnik pogovoriti o potrebi po opravljanju testa nosečnosti pred začetkom zdravljenja z letrozolom, (t.j. pri bolnicah, ki so v perimenopavzni dobi ali je pri njih pred kratkim nastopila pomenopavza), ter o uporabi ustrezne kontracepcije, dokler njihov pomenopavzni status ni natančno ugotovljen (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Nosečnost

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

Dojenje

Med dojenjem je uporaba letrozola kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pri uporabi letrozola so opazili utrujenost in vrtoglavost, redko so poročali tudi o zaspanosti. Zato je pri upravljanju motornih vozil in uporabi strojev priporočljiva previdnost.

4.8 Neželeni učinki

V vseh raziskavah letrozola kot zdravila prve ali druge izbire za zdravljenje napredovalega raka dojke in v okviru podaljšanega adjuvantnega zdravljenja zgodnjega raka dojke, so bolnice letrozol na splošno dobro prenašale. Neželeni učinki so se pojavili pri približno eni tretjini bolnic, zdravljenih z letrozolom pri metastazah, pri približno 70-75% bolnic v okviru adjuvantnega zdravljenja (oba kraka, z letrozolom in tamoksifenom), ter pri približno 40 % bolnic, zdravljenih v okviru podaljšanega adjuvantnega zdravljenja (oba kraka, z letrozolom in placebom). Na splošno so opaženi neželeni učinki po naravi pretežno blagi ali zmerni. Večino neželenih učinkov je mogoče pripisati normalnim farmakološkim posledicam odtegnitve estrogena (npr. vročinski valovi).

V kliničnih študijah so se najpogosteje pojavljali naslednji neželeni učinki: vročinski oblivi, artralgijska bolečina, slabost in utrujenost. Mnoge neželene učinke je mogoče pripisati normalnim farmakološkim posledicam odtegnitve estrogena (npr. vročinski valovi, alopecija in vaginalne krvavitve).

Pri standardnem adjuvantnem zdravljenju s tamoksifenom, po povprečno 28 mesecih spremljanja bolnic, so poročali o naslednjih neželenih učinkih, ne glede na vzrok pojava le-teh, ki so se znatno bolj pogosto pojavljali pri bolnicah, ki so prejemale letrozol kot pri tistih, ki so prejemale placebo: vročinski oblivi (50,7 % v primerjavi z 44,3 %), artralgijska/artritis (28,5 % v primerjavi s 23,2 %) in mialgija (10,2 % v primerjavi s 7,0 %). Večino teh neželenih dogodkov so opazili med prvim letom zdravljenja. Prisoten je bil tudi bolj pogost, a ne pomembno pogost pojav osteoporoze in kostnih zlomov pri bolnicah, ki so prejemale letrozol kot pri bolnicah, ki so prejemale placebo (7,5 % v primerjavi s 6,3 % oziroma 6,7 % v primerjavi s 5,9 %).

Pri posodobljeni analizi podaljšanega adjuvantnega zdravljenja, po povprečno 47 mesecih zdravljenja z letrozolom in po 28 mesecih prejemanja placeba, so poročali o naslednjih neželenih dogodkih, ne glede na vzrok pojava le-teh, ki so se znatno bolj pogosto pojavljali pri bolnicah, ki so prejemale letrozol kot pri tistih, ki so prejemale placebo: vročinski oblivi (60,3 % v primerjavi s 52,6 %), artralgijska/artritis (37,9 % v primerjavi s 26,8 %) in mialgija (15,8 % v primerjavi z 8,9 %). Večino teh neželenih učinkov so opazili med prvim letom zdravljenja. Pri bolnicah, ki so prejemale placebo in so prešle na letrozol, so opazili podoben vzorec pojava neželenih učinkov. Pri kateremkoli naključno izbranem vzorcu bolnic, ki so prejemale letrozol je bil pojav osteoporoze in zloma kosti bolj pogost kot pri bolnicah, ki so prejemale placebo (12,3 % v primerjavi s 7,4 % oziroma 10,9 % v primerjavi s 7,2 %). Pri 3,6% bolnic, ki so prešle na letrozol, so diagnosticirali osteoporozo, pri 5,1% bolnic pa zlom kosti.

V okviru adjuvantnega zdravljenja, ne glede na vzrok, so se pri kateremkoli naključno izbranem vzorcu bolnic, ki so prejemale letrozol oziroma tamoksifen, pojavili naslednji neželeni učinki: tromboembolični dogodki (1,5 % v primerjavi s 3,2 %, $P < 0,001$), angina pectoris (0,8 % v primerjavi z 0,8 %), miokardni infarkt (0,7 % proti 0,4 %) in odpovedovanje srca (0,9 % v primerjavi z 0,4 %, $p = 0,006$).

V kliničnih študijah in izkušnjah po začetku trženja z letrozolom so poročali o neželenih učinkih zdravila, ki pa so naštet v preglednici 1.

Neželeni učinki so navedeni glede na pogostnost, in sicer od najbolj do najmanj pogostih v skladu z naslednjimi stopnjami:

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 ($< 1/10.000$) vključno s posameznimi primeri.

Preglednica 1:

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni: okužba sečil

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Občasni: bolečine v predelu tumorjev (se ne nanaša na okvire adjuvantnega in podaljšanega adjuvantnega zdravljenja).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: levkopenija

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: anoreksija, povečanje apetita, hiperholesterolemija

Občasni: splošni edem

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: palpitacije, tahikardija

Žilne bolezni

Občasni: tromboflebitis (vključno s površinskim in z 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: slabost, bruhanje, dispneja, zaprtje, driska
Občasni: bolečine v trebuhu, stomatitis, suha usta

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: povečane ravni jetrnih encimov

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: čezmerno potenje

Pogosti: alopecija, izpuščaji (vključno eritematozen, makulopapulozen, psoriatičen in vezikularen izpuščaj)

Občasni: pruritus, suha koža, urtikarija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo pogosti: artralgijs

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

Občasni: artritis

Bolezni sečil

Občasni: pogostejše uriniranje

Motnje reprodukcije in dojk

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

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: vročinski oblivi, utrujenost vključno z astenijo

Pogosti: občutek slabosti, periferen edem

Občasni: pireksija, suha ustna sluznica, občutek žeje

Preiskave

Pogosti: povečanje telesne teže

Občasni: zmanjšanje telesne teže

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o posameznih primerih prevelikega odmerjanja letrozola.

Specifično zdravljenje prevelikega odmerjanja ni znano. Zdravljenje naj bo simptomatsko in podporno.

5 Farmakološke lastnosti

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci encimov

Oznaka ATC: L02BG04

Nesteroidni zaviralec aromataze (zaviralec biosinteze estrogenov); antineoplastično sredstvo.

Farmakodinamični učinki

V primerih, v katerih je rast tumorskega tkiva odvisna od prisotnosti estrogenov in se uporablja endokrino zdravljenje, je predpogoj za odziv tumorja ukinitvev spodbujanja rasti, ki ga posredujejo estrogeni. Pri ženskah v pomenopavzi estrogeni izvirajo predvsem iz delovanja encima aromataze, ki spreminja androgene nadledvične žleze, predvsem androstendion in testosteron, v estron in estradiol. Biosinteze estrogenov v perifernih tkivih in v samem rakastem 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 napredovalim 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 androgenih predstopenj. 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

V multicentrični, dvojno slepi študiji, opravljeni na več kot 8.000 bolnicah v pomenopavzi z zgodnjim rakom dojke s pozitivnim receptorskim statusom, so bile bolnice po metodi naključne izbire uvrščene v eno od naslednjih skupin:

Možnost 1:

A. zdravljenje s tamoksifenom za obdobje 5 let

- B. zdravljenje z letrozolom za obdobje 5 let
- C. zdravljenje s tamoksifenom za obdobje 2 let, ki mu sledi zdravljenje z letrozolom za obdobje 3 let
- D. zdravljenje z letrozolom za obdobje 2 let, ki mu sledi zdravljenje s tamoksifenom za obdobje 3 let

Možnost 2:

- A. zdravljenje s tamoksifenom za obdobje 5 let
- B. zdravljenje z letrozolom za obdobje 5 let

Podatki v preglednici 2 odražajo rezultate pridobljene na osnovi podatkov spremljanih skupin v vsaki randomizirani opciji ter podatkov dveh skupin pri katerih so zamenjali eno zdravilo z drugim, in sicer v času do 30 dni po zamenjavi. Primerjalna analiza monoterapije in zaporednega endokrinega zdravljenja bo opravljena, ko bo doseženo zadostno število dogodkov.

Bolnice so v povprečju spremljali 26 mesecev, 76 % bolnic so spremljali več kot 2 leti, 16 % bolnic pa (1.252 oseb) pa 5 let ali več.

Glavni namen študije je bila ocena preživetja bolnic brez znakov bolezni (DFS – disease free survival), ki je bila ocenjevana od randomizacije do prve lokalne-regionalne ali oddaljene ponovitve (metastaz) primarnega obolenja, razvoja invazivnega kontralateralnega raka dojke, pojava sekundarne bolezni, ki ni povezana s dojkami ali smrti zaradi kateregakoli vzroka brez predhodnega pojava raka. V primerjavi s tamoksifenom, letrozol zmanjša tveganje za ponovno obolenje za 19 % (razmerje tveganja 0,81; $P = 0,003$). 5-letne stopnje DFS so znašale 84,0 % za letrozol in 81,4 % za tamoksifen. Izboljšanje stopnje DFS pri zdravljenju z letrozolom je bilo opaženo že pri 12 mesecih uporabe, ki se ohranja tudi po 5 letih uporabe. V primerjavi s tamoksifenom, se pri letrozolu znatno zmanjša tveganje tudi ne glede na to ali so bolnico pred tem že zdravili z adjuvantno kemoterapijo (razmerje tveganja 0,72; $P = 0,018$) ali ne (razmerje tveganja 0,84; $P = 0,044$).

Drugotni namen je bilo celotno preživetje (OS), kjer so poročali o vseh skupaj 358 smrtih (166 pri letrozolu, 192 pri tamoksifenu). Med terapijama ni bilo pomembne razlike v stopnji celotnega preživetja (razmerje tveganja 0,86; $P = 0,15$). Stopnja preživetja brez oddaljene ponovitve bolezni (oddaljene metastaze), se je značilno razlikovala v celi skupini (razmerje tveganja 0,73, $P = 0,001$) in v predhodno opredeljenih stratificiranih podskupinah. V primerjavi s tamoksifenom (razmerje tveganja 0,83, $P = 0,02$), letrozol značilno zmanjša tveganje za pojav sistemskega zastoja, in sicer za 17 %.

Pri pojavu kontraletaralnega raka dojke pa so zaznali manj pomembne razlike, in sicer v prid letrozola (razmerje tveganja 0,61, $P = 0,09$). Pojasnjevalna analiza DFS statusa bezgavk je pokazala, da je letrozol značilno boljši od tamoksifena pri zmanjševanju tveganja za ponovitev bolezni pri bolnicah s pozitivnimi bezgavkami (HR 0,71; 95 % CI 0,59, 0,85; $P = 0,0002$). Hkrati pa ni pokazala nobenih razlik pri zdravljenju bolnic z negativnimi bezgavkami (HR 0,98; 95 % CI 0,77, 1,25; $P = 0,89$). Ta zmanjšana korist pri bolnicah z negativnimi bezgavkami je bila potrjena s pojasnjevalno interaktivno analizo ($p = 0,03$).

Pri bolnicah, ki so prejemale letrozol, se je pojavilo manj sekundarnih malignih tvorbo, v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale tamoksifen (1,9 % v primerjavi z 2,4 %). Zlasti

stopnja pojavnosti endometrijskega raka je bila nižja pri letrozolu kot pri tamoksifenu (0,2 % v primerjavi z 0,4 %).

Povzetki rezultatov so povzeti v preglednicah 1 in 2. Analiza, ki je povzeta v preglednici 4, ne vključuje 2 zaporednih krakov randomizirane opcije 1, vključuje torej zgolj podatke monoterapije.

Preglednica 2: Stopnja preživetja brez znakov bolezni in celotna stopnja preživetja (ITT skupina)

	letrozol n=4003	tamoksifen n=4007	razmerje tveganja (95 % CI) ¹	P-vrednost ²
Stopnja preživetja brez znakov bolezni (primarne)	351	428	0,81 (0,70; 0,93)	0,0030
- dogodki (definicija protokola, skupaj)				
Stopnja preživetja brez znakov oddaljene bolezni (metastaze) (sekundarne)	184	249	0,73 (0,60; 0,88)	0,0012
Celotna stopnja preživetja (sekundarna)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	0,1546
- število smrti (skupno)				
Stopnja preživetja brez znakov sistemske bolezni (sekundarne)	323	383	0,83 (0,72; 0,97)	0,0172
Kontralateralen rak dojke (invaziven) (sekundarne)	19	31	0,61 (0,35; 1,08)	0,0910

¹ CI: interval zaupanja

² Test logrank (primerjava preživetja med skupinami), stratificiran z randomizirano opcijo in uporabo predhodne adjuvantne kemoterapije

Preglednica 3: Stopnja preživetja brez znakov bolezni in celotna stopnja preživetja glede na status bezgavk in predhodno adjuvantno kemoterapijo (ITT skupina)

	razmerje tveganja (95 % CI) ¹	P-vrednost ²
Stopnja preživetja brez znakov 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
Celotna stopnja preživetja:		
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
Stopnja preživetja brez znakov 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 Coxov model stopnje pomembnosti

Preglednica 4: Primarna temeljna analiza: Učinkovitost končnih stanj glede na randomizacijsko opcijo kraka monoterapije (ITT skupina)

končno stanje	opcija	statistika	letrozol	tamoksifen
Stopnja preživetja brez znakov bolezni (primarne, definicija protokola)	1	dogodki / n	100/ 1.546	137/ 1.548
		HR ¹ (95 % CI ²), P ³	0,73 (0,56; 0,94), 0,0159	
	2	Dogodki / n	177 / 917	202/ 911
		HR (95 % CI), P	0,85 (0,69; 1,04) 0,1128	
	skupno	Dogodki / n	277 / 2463	339 / 2459
		HR (95 % CI), P	0,80 (0,68; 0,94) 0,0061	
Stopnja preživetja brez znakov bolezni (brez sekundarnih malignih tvorbo)	1	Dogodki / n	80/ 1546	110 / 1548
		HR (95 % CI), P	0,73 (0,54; 0,97) 0,0285	
	2	Dogodki / n	159 / 917	187 / 911
		HR (95 % CI), P	0,82 (0,67; 1,02) 0,0753	
	skupno	Dogodki / n	239 / 2463	297 / 2459
		HR (95 % CI), P	0,79 (0,66; 0,93) 0,0063	
Stopnja preživetja brez znakov oddaljene bolezni (sekundarne)	1	Dogodki / n	57 / 1546	72 / 1548
		HR (95 % CI), P	0,79 (0,56; 1,12) 0,1913	
	2	Dogodki / n	98 / 917	124 / 911
		HR (95 % CI), P	0,77 (0,59; 1,00) 0,0532	
	skupno	Dogodki / n	155 / 2463	196 / 2459
		HR (95 % CI), P	0,78 (0,63; 0,96) 0,0195	
Celotna stopnja preživetja(sekundarna)	1	Dogodki / n	41 / 1546	48 / 1548
		HR (95 % CI), P	0,86 (0,56; 1,30) 0,4617	
	2	Dogodki / n	98 / 917	116 / 911
		HR (95 % CI), P	0,84 (0,64; 1,10) 0,1907	
	skupno	Dogodki / n	139 / 2463	164 / 2459
		HR (95 % CI), P	0,84 (0,67; 1,06) 0,1340	

¹ HR = razmerje tveganja

² CI: interval zaupanja

³ P vrednost je podana na osnovi logrank testa, stratificirana z adjuvantno kemoterapijo za vsako randomizirano opcijo in randomizirano opcijo in adjuvantno kemoterapijo za skupno analizo

Zdravljenje je povprečno trajalo (varnostna populacija) 25 mesecev; 73 % bolnic je bilo zdravljenih več kot 2 leti, 22% bolnic pa več kot 4 leta. Bolnice so povprečno spremljali 30 mesecev, tako za letrozol kot tamoksifen.

O pojavu neželenih učinkov, ki naj bi bili povezani s preučevanim zdravilom, so poročali pri 78 % bolnicah, ki so prejemale letrozol in pri 73 % bolnicah, ki so prejemale tamoksifen. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povezani z jemanjem letrozola, so vročinski oblivi, nočno potenje, artralgijska, povečanje telesne teže in slabost. Med njimi se je artralgijska pojavila znatno pogosteje pri jemanju letrozola kot pri jemanju tamoksifena (20 % v primerjavi s 13 % pri tamoksifenu). Zdravljenje z letrozolom je povezano s povečanim tveganjem za pojav osteoporoze (2,2 % v primerjavi z 1,2 % pri tamoksifenu). Na splošno so, ne glede na vzrok dogodka, o kardiovaskularnih/cerebrovaskularnih dogodkih poročali kadarkoli po randomizaciji pri podobnem odstotku bolnic iz obeh krakov zdravljenja (10,8 % pri bolnicah, ki so prejemale letrozol in 12,2 % pri tistih, ki so prejemale tamoksifen). Med slednjimi, so značilno manj pogosto poročali o pojavu tromboemboličnih dogodkih pri bolnicah, ki so jemale letrozol (1,5 %), kot pri tistih, ki so prejemale tamoksifen (3,2 %) ($P < 0,001$); medtem ko so o pojavu srčnega odpovedovanja poročali značilno pogosteje pri bolnicah, ki so prejemale letrozol (0,9 %) kot pri bolnicah, ki so prejemale tamoksifen (0,4 %) ($P = 0,006$). Pri bolnicah, katerih osnovne vrednosti skupnega serumskega holesterola so bile v normalnem razponu, so opazili povečanje ravni skupnega serumskega holesterola, in sicer se je pri 5,4 % bolnic, ki so se zdravile z letrozolom povečal na 1,5-kratno zgornjo normalno mejo (ULN), v primerjavi z 1,1 % bolnic, ki so se zdravile s tamoksifonom.

Podaljšano adjuvantno zdravljenje

V multicentrični, dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji, opravljeni na več kot 5.100 bolnicah v pomenopavzi s primarnim rakom dojke s pozitivnim receptorskim statusom ali neznanim primarnim rakom dojke, so bile bolnice, ki so bile po končanem adjuvantnem zdravljenju s tamoksifonom (4,5 do 6 let) brez znakov bolezni, po metodi naključne izbire uvrščene v skupino z letrozolom ali s placebom.

Primarna analiza, opravljena po spremljanju, katerega srednje dolžina je bila okrog 28 mesecev (25 % bolnic so spremljali najmanj 38 mesecev), je pokazala, da je letrozol v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za ponoven pojav bolezni za 42 % (razmerje tveganja 0,58; $P = 0,00003$). Statistično značilno koristnost pri DFS v korist letrozola so ugotavljali ne glede na stanje bezgavk - negativne bezgavke: razmerje tveganja 0,48, $P = 0,002$; pozitivne bezgavke: razmerje tveganja 0,61, $P = 0,002$.

Glede sekundarnega namena raziskave, celokupnega preživetja (OS), so poročali o vseh skupaj 113 smrtih (51 pri letrozolu, 62 pri placebu). V celoti gledano med zdravljenjema ni bilo značilne razlike v OS (razmerje tveganja 0,82; $P = 0,29$).

Po tem se je študija nadaljevala, a ni bila več slepa. Bolnice iz skupine, ki je bila zdravljena s placebom so lahko prešle na letrozol, če so tako želele. Ko študija ni bila več slepa, se je več kot 60 % bolnic odločilo za prehod na letrozol, ko jim je bila ponujena možnost (t.j. se priključile kasneje razširjeni adjuvantni skupini). Bolnice, ki so zdravljenje s placebom zamenjale za zdravljenje z letrozolom, so zdravljenje z adjuvantnim tamoksifonom prekinile pred povprečno 31 meseci (v razponu od 14 do 79 mesecev).

Posodobljena analiza zdravljenja z namenom (ITT – intent-to-treat) je bila narejena pri srednji dolžini spremljanja, in sicer pri 49 mesecih. V skupini bolnic, ki so prejemale letrozol, se jih je najmanj 30 % zdravilo 5 let in 59 % bolnic pa so spremljali vsaj 4 leta. Posodobljena analiza DFS je pokazala, da letrozol znatno zmanjša tveganje za ponoven pojav raka na dojki v primerjavi s placebom (razmerje tveganja 0,68, 96 % CI 0,55, 0,83; $P = 0,0001$). Letrozol

tudi značilno zmanjša možnost za nov pojav kontralateralnega raka dojke, in sicer za 41 % v primerjavi s placebom (stopnja tveganja 0,59, 95 % CI 0,36, 0,96; $P = 0,03$). Pri stopnji preživetja bolnic brez znakov oddaljene bolezni in celotni stopnji preživetja ni bilo značilnih razlik.

Posodobljeni rezultati (srednji čas trajanja spremljanja je bilo 40 mesecev) podštudije (226 pacientk) kostne mineralne gostote (BMD) so pokazali, da se je pri bolnicah, ki so dobivale letrozol, po 2 letih v primerjavi z izhodiščem, bolj zmanjšal BMD kolka (srednje zmanjšanje za 3,8 % pri BMD kolka v primerjavi s srednjim zmanjšanjem za 2,0 % v skupini s placebom ($P = 0,012$, prilagojeno za uporabo bisfosfonata, $P = 0,018$)). Pri bolnicah, ki so prejemale letrozol, so opazili večje zmanjšanje BMD v ledvenem predelu hrbtenice, vendar razlika ni značilna.

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

Rezultati (srednje trajanje spremljanja je bilo 50 mesecev) lipidne podštudije (347 pacientk) ne kažejo pomembne razlike med skupino, ki je prejela letrozol, in skupino, ki je dobivala placebo, pri odstotkih holesterola ali drugih lipidov.

Pri posodobljeni analizi osnovne študije je 11 % bolnic iz skupine, ki je prejela letrozol, poročalo o kardiovaskularnih dogodkih med zdravljenjem v primerjavi z 8,6 % bolnic iz skupine, ki so do zamenjave dobivale placebo. Ti dogodki so vključevali miokardni infarkt (letrozol 1,3 %, placebo 0,9 %); angino pectoris, ki je zahtevala kirurško posredovanje (letrozol 1,0 %, placebo 0,8 %); novo angino ali poslabšanje angine pectoris (letrozol 1,7 %, placebo 1,2 %); tromboembolične dogodke (letrozol 1,0 %, placebo 0,6 %) in cerebrovaskularni inzult (letrozol 1,7 %, placebo 1,3 %).

Opažene niso nobene pomembne razlike v splošnih fizičnih in duševnih funkcijah, kar nakazuje, da na splošno letrozol v primerjavi s placebom ni poslabšal kakovosti življenja.

Razlike pri zdravljenju, ki dajejo prednost placebo, so bile razvidne iz opazanj bolnic, predvsem pri fizičnem delovanju, telesni bolečini, vitalnosti, spolni in vazomotorni funkciji. Čeprav so statistično značilne, se ne obravnavajo kot klinično značilne.

Zdravljenje prve izbire

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 napredujočim 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 5.

Preglednica 5: Rezultati po srednjem času spremljanja, in sicer 32 mesecih

Spremenljivka	Statistični parametri	Letrozol n = 435	Tamoksifen n = 454
Čas do napredovanja	Mediana	9,4 mesece	6,0 mesecev
	(95 % interval	(8,9; 11,6 meseca)	(5,4; 6,3 meseca)

	zaupanja (CI) za mediano)		
	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	
Celostna klinična koristnost	CR+PR+NC $\geq$ 24 tednov	226 (50 %)	173 (38 %)
	Razmerje verjetnosti	1,62	
	(95 % CI za razmerje verjetnosti)	(1,24; 2,11)	
	P	0,0004	
Čas do prenehanja učinkovitosti zdravljenja	Mediana	9,1 mesecev	5,7 mesecev
	(95 % za mediano)	(8,6; 9,7 mesecev)	(3,7, 6,1 mesecev)
	Razmerje tveganja	0,73	
	(95 % CI za HR)	(0,64; 0,84)	
	P	<0,0001	

Čas do napredovanja bolezni je bil značilno daljši, pogostost objektivnega odziva pa značilno večja pri letrozolu kot pri tamoksifenu tako pri bolnicah s tumorji z neznanim receptorskim statusom kot pri tistih s pozitivnim receptorskim statusom. Podobno je bil čas do napredovanja bolezni značilno daljši, pogostost odziva pa značilno večja pri letrozolu, ne glede na to, ali so bolnice hkrati adjuvantno antiestrogensko zdravili ali ne. Čas do napredovanja bolezni je bil značilno daljši pri letrozolu ne glede na prevladujočo lokacijo bolezni. 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, 6,4 meseca pri tamoksifenu), in pri bolnicah z visceralnimi metastazami (srednji čas 8,3 meseca pri letrozolu, 4,6 meseca pri tamoksifenu). Pogostost odziva je bila pomembno večja pri letrozolu pri bolnicah, ki so imele le bolezen mehkih tkiv (50 % oziroma 34% pri letrozolu oziroma tamoksifenu), in pri bolnicah z visceralnimi metastazami (28 % letrozol, 17 % tamoksifen).

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 krake druge vrste zdravljenja, prehod je bil po 36 mesecih končan. Srednji čas do prehoda je bil 17 mesecev (z letrozola na tamoksifen) in 13 mesecev (s tamoksifena na letrozol).

Zdravljenje 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 $P = 0,53$, neznačilno). Boljše preživetje je bilo opazovano ob 24-mesečnem zdravljenju z letrozolom. Verjetnost preživetja pri 24 mesecih je bila 64 % za skupino, ki se je zdravila z letrozolom, za skupino, ki se je zdravila s tamoksifenom, pa 58 %. 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.

Celotno trajanje endokrinega zdravljenja (čas do kemoterapije) je bilo značilno daljše pri letrozolu (srednji čas trajanja 16,3 meseca, 95 %-ni interval zaupanja 15 do 18 mesecev) kot pri tamoksifenu (srednji čas trajanja 9,3 meseca, 95 %-ni interval zaupanja 8 do 12 mesecev) (logrank $P = 0,0047$).

Zdravljenje druge izbire

Pri ženskah v pomenopavzi z napredujočim 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 ($P = 0,04$). Celotno preživetje se med obema krakoma ni 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 celotnega preživetja ($P = 0,002$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Letrozol se hitro in popolnoma absorbira iz prebavil (povprečna absolutna biološka uporabnost: 99,9 %). Hrana rahlo zmanjša hitrost absorpcije (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.

Presnova in izločanje

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 izoencima 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,

prestrežene 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 lahko nelinearnost v farmakokinetiki letrozola pri dnevnem odmerku 2,5 mg. Ker se koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja s časom vzdržujejo, lahko sklepamo, da ne prihaja do stalnega kopičenja letrozola.

Starost ni vplivala na farmakokinetiko letrozola.

Posebne skupine bolnic

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. V podobni raziskavi, 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 raziskavi, 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 letrozol pri takih bolnicah uporabljati previdno in prej pretehtati možne nevarnosti in koristi.

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 pogloblitve 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 podganjih samcih našli nikakršnih z zdravilom povezanih tumorjev. Pri podganjih samicah so našli zmanjšano incidenco benignih in malignih tumorjev mlečnih žlez pri vseh odmerkih letrozola.

Peroralno dajanje letrozola brejim podganam je povzročilo rahlo zvečanje pogostosti fetalnih malformacij pri živalih, ki so dobivale zdravilo. Vendar ni bilo možno ugotoviti, ali je bila to

posredna posledica farmakoloških lastnosti (inhibicija biosinteze estrogenov) ali neposreden učinek letrozola samega po sebi (glejte priporočila v poglavjih 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)
koloidni silicijev dioksid (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

2 leti.

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

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nizozemska

8 Številka dovoljenja za promet

5363-I-1023/10

9 Datum pridobitve/podaljšanja dovoljenja za promet

25.05.2010

10 Datum zadnje revizije besedila

13.10.2008