

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Letrozol Oncogenerika 2,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilna učinkovina je 4, 4'-[(1H-1, 2, 4-triazol-1-il)-metilen]bis-benzonitril (INN/USAN= letrozol).

Ena tableta vsebuje 63,0 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Zelene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Adjuvantno zdravljenje žensk v pomenopavzi z zgodnjim rakom dojke, pozitivnim na hormonske receptorje.
- Podaljšano adjuvantno zdravljenje zgodnjega raka dojke pri ženskah v pomenopavzi, ki so predhodno pet let dobivale standardno adjuvantno zdravljenje s tamoksifenom.
- Zdravljenje prve izbire pri ženskah v pomenopavzi s hormonsko odvisnim napredovalim rakom dojke.
- Napredovali rak dojke pri ženskah z naravnim ali umetno povzročnim stanjem pomenopavze 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

Zdravilo Letrozol Oncogenerika se daje peroralno v obliki tablete v odmerku 2,5 mg enkrat na dan. V okviru adjuvantnega zdravljenja se mora zdravljenje z zdravilom Letrozol Oncogenerika nadaljevati pet let ali dokler ne pride do recidiva tumorja. Za adjuvantno zdravljenje so klinične izkušnje na voljo za dve leti (mediana vrednost trajanja zdravljenja je znašala 25 mesecev). Za podaljšano adjuvantno zdravljenje so klinične izkušnje na voljo za obdobje štirih let (mediana vrednost trajanja zdravljenja). Pri bolnicah z metastatsko boleznijo se mora zdravljenje z zdravilom Letrozol Oncogenerika nadaljevati dokler napredovanje tumorja ne postane očitno.

Pri starejših bolnicah prilagajanje odmerka ni potrebno.

Otroci

Uporaba pri otrocih ni priporočljiva.

Bolnice z okvaro jeter in/ali ledvic

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

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Ženske pred menopavzo, nosečnice ali doječe ženske (glejte poglavje 4.6 Nosečnost in dojenje in poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnicah, pri katerih se pomenopavzni status zdi nejasen, je treba pred začetkom zdravljenja preveriti ravni LH, FSH in/ali estradiola, da bi brez dvoma dokazali menopavzni status.

Okvara ledvic

Letrozola niso raziskovali pri zadostnem številu bolnic z očistkom kreatinina, manjšim od 10 ml/min. Pred začetkom uporabe zdravila Letrozol Oncogenerika je treba skrbno razmisliti o možnih tveganjih in koristih pri takih bolnicah.

Okvara jeter

Zdravilo Letrozol Oncogenerika so raziskovali samo na omejenem številu bolnic brez zasevkov z različnimi stopnjami delovanja jeter: z blago do zmerno, in hudo insuficienco jeter. Pri moških prostovoljcih brez raka s hudo okvaro jeter (ciroza jeter in ocena C na Child-Pughovi lestvici), sta bila sistemska izpostavljenost in končni razpolovni čas 2- do 3-krat večja kot pri zdravih prostovoljcih. Zato je treba pri takih bolnicah zdravilo Letrozol Oncogenerika uporabljati previdno in po skrbnem preudarku možnih tveganj in koristi (glejte poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

Učinki na kosti

Ker je Letrozol Oncogenerika zdravilo, ki močno zmanjšuje raven estrogena, je mogoče pričakovati zmanjšanje mineralne gostote kosti. V okviru adjuvantnega in podaljšanega adjuvantnega zdravljenja čas spremljanja, katerega mediana vrednost je znašala 30 oziroma 49 mesecev, ne zadostuje za to, da bi v popolnosti ocenili tveganje za pojavljanje zlomov kosti, ki je povezano z dolgotrajno uporabo letrozola. Med adjuvantnim zdravljenjem z zdravilom Letrozol Oncogenerika je treba pri ženskah z osteoporozo ali s tveganjem za pojav osteoporoze mineralno gostoto kosti formalno preverjati z denzitometrijo kosti, npr. DEXA skeniranjem na začetku zdravljenja, in biti pozoren na morebiten razvoj osteoporoze med zdravljenjem z letrozolom in po njem. Čeprav ni na voljo zadovoljivih podatkov, ki bi nakazovali vplive zdravljenja pri obvladovanju zmanjševanja mineralne gostote kosti, ki jo povzroča letrozol, pa je treba z zdravljenjem ali s preprečevanjem osteoporoze začeti kadar je to primerno, bolnice, ki se zdravijo z zdravilom Letrozol Oncogenerika, pa skrbno spremljati.

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 skupaj s tema zdraviloma ne povzroča klinično pomembnega medsebojnega delovanja med zdravili.

Poleg tega pregled zbirke podatkov kliničnih raziskav ni prispeval nobenih dokazov o klinično pomembnih medsebojnih delovanjih z drugimi pogosto predpisovanimi zdravili.

Doslej ni nobenih kliničnih izkušenj z uporabo letrozola v kombinaciji z drugimi sredstvi proti raku. Letrozol *in vitro* zavira od citokroma P450 odvisna izoencima 2A6 in zmerno 2C19. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi zdravil, katerih odstranjevanje je v glavnem odvisno od teh izoencimov in pri katerih je terapevtski indeks ozek.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ženske s perimenopavznim statusom ali ženske v rodni dobi

Zdravnik mora pred začetkom zdravljenja z Letrozolom preveriti potrebo po izvedbi ugotavljanja nosečnosti in ustrezni kontracepciji pri ženskah, ki bi lahko zanosile (to je pri ženskah, ki so v perimenopavzi ali pri tistih, ki so pred kratkim vstopile v pomenopavzo), dokler njihov pomenopavzni status ni dokončno potrjen (glejte poglavji 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi in 5.3 Predklinični podatki o varnosti).

Nosečnost

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

Dojenje

Zdravilo Letrozol Oncogenerika je kontraindicirano v obdobju dojenja (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ker so pri uporabi letrozola opazili utrujenost in vrtoglavico in ker so občasno poročali o zaspanosti, je pri vožnji in upravljanju s stroji priporočljiva previdnost.

4.8 Neželeni učinki

V vseh študijah so letrozol kot zdravilo prve ali druge izbire za zdravljenje napredovalega raka dojke, v okviru adjuvantnega zdravljenja zgodnjega raka dojke kot tudi pri zdravljenju žensk, ki so bile deležne predhodnega standardnega zdravljenja s tamoksifenom, bolnice na splošno dobro prenašale. Do neželenih učinkov je prišlo pri približno eni tretjini bolnic, ki so prejemale letrozol pri metastazah, pri približno 70 do 75% bolnic v okviru adjuvantnega zdravljenja (tako v skupini, ki je prejela letrozol, kot v skupini, ki je prejela tamoksifen) in pri približno 40% bolnic, zdravljenih v okviru podaljšanega adjuvantnega zdravljenja s tamoksifenom (tako v skupini, ki je prejela letrozol, kot v skupini, ki je prejela placebo). Na splošno so opaženi neželeni učinki po naravi pretežno blagi ali zmerni. Večino neželenih učinkov je mogoče pripisati običajnim farmakološkim posledicam primanjkljaja estrogena (npr. vročinski oblivi).

Neželeni učinki, o katerih so v kliničnih študijah najpogosteje poročali, so bili vročinski oblivi, artralgijska, navzea in utrujenost. Številne neželene učinke je mogoče pripisati normalnim farmakološkim posledicam primanjkljaja estrogena (na primer vročinske oblike, alopecijo in krvavitve iz nožnice).

Po običajnem adjuvantnem zdravljenju s tamoksifenom, so na podlagi obdobja spremljanja, katerega mediana vrednost je znašala 28 mesecev, pri skupini, ki je prejela letrozol, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, pomembno pogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih neglede na vzročno povezavo – vročinski oblivi (50,7 % v primerjavi s 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 v prvem letu zdravljenja. Prisotna je bila večja vendar statistično ne pomembna pojavnost osteoporoze in zlomov kosti pri bolnicah, ki so prejemale letrozol, v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale placebo (7,5 % v primerjavi s 6,3 % oziroma 6,7 % v primerjavi s 5,9 %).

V posodobljeni analizi v okviru razširjenega adjuvantnega zdravljenja, ki so ga izvajali tako, da je mediana vrednost trajanja zdravljenja pri letrozolu znašala 47 mesecev, pri placebu pa 28 mesecev, so o naslednjih neželenih dogodkih, neglede na vzrok, pomembno pogosteje poročali pri letrozolu kot pri placebu – 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 dogodkov so opazili v prvem letu zdravljenja. Pri bolnikih v skupini, ki je prejela placebo, ki je nato prešla na zdravljenje z letrozolom, so opazili podoben vzorec splošnih neželenih dogodkov. Šlo je za večjo pojavnost osteoporoze in zlomov kosti, kadarkoli po randomizaciji, pri bolnicah, ki so prejemale letrozol, kot pri bolnicah, ki so prejemale placebo (12,3 % v primerjavi s 7,4 % oziroma 10,9 % v primerjavi s 7,2 %). Pri bolnicah, ki so prešle na zdravljenje z letrozolom so na novo diagnosticirani osteoporozi kadarkoli po prehodu na to zdravljenje poročali pri 3,6 % bolnic, medtem ko so o zlomih poročali pri 5,1 % bolnic kadarkoli po prehodu.

Med adjuvantnim zdravljenjem so se kadarkoli po opravljenem naključnem razporedu v skupini, ki sta prejela bodisi letrozol, bodisi tamoksifen, neglede na vzročnost pojavili naslednji neželeni dogodki: 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 % v primerjavi z 0,4 %) in srčno popuščanje (0,9 % v primerjavi z 0,4 %, $P = 0,006$).

V kliničnih študijah in pri izkušnjah po prihodu zdravila z letrozolom na trg, so poročali o naslednjih neželenih učinkih zdravila, naštetih v Razpredelnici 1.

Razpredelnica 1. Neželeni učinki so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najprej najpogostejši, pri čemer je bil uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti (≥ 10), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), vključno s posameznimi poročili.

Infekcijske in parazitske bolezni	
Občasno:	okužbe sečil
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
Občasno:	tumorska bolečina ⁽⁶⁾
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasno:	levkopenija
Presnovne in prehranske motnje	
Pogosto:	anoreksija, povečan apetit, hiperholesterolemija
Občasno:	splošni edemi
Psihiatrične motnje	
Pogosto:	depresija
Občasno:	anksioznost ⁽¹⁾
Bolezni živčevja	
Pogosto:	glavobol, vrtoglavica
Občasno:	zaspanost, nespečnost, okvare spomina, dizestezijske ⁽²⁾ , motnje okušanja, možganskožilni dogodek
Očesne bolezni	
Občasno:	katarakta, draženje oči, zamegljen vid

Srčne bolezni	
Občasno:	palpitacije, tahikardija
Žilne bolezni	
Občasno:	tromboflebitis ⁽³⁾ , hipertenzija, ishemični srčni dogodki
Redko:	pljučna embolija, arterijska tromboza, možganskožilni infarkt
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasno:	dispneja, kašelj
Bolezni prebavil	
Pogosto:	navzea, bruhanje, dispepsija, zaprtost, driska
Občasno:	bolečina v trebuhu, stomatitis, suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasno:	povečanje ravni jetrnih encimov
Ni znano:	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosto:	močnejše znojenje
Pogosto:	alopecija, izpuščaj ⁽⁴⁾
Občasno:	pruritus, suha koža, koprivnica
Ni znano:	anafilaktična reakcija, angioedem, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosto:	artralgija
Pogosto:	mialgija, bolečine v kosteh, osteoporoza, zlomi kosti
Občasno:	artritis
Bolezni sečil	
Občasno:	pogostejše uriniranje
Motnje reprodukcije in dojk	
Občasno:	krvavitev iz nožnice, izcedek iz nožnice, suhost nožnice, bolečine v dojkah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosto:	vročinski oblivi, utrujenost ⁽⁵⁾
Pogosto:	splošno slabo počutje, periferni edemi
Občasno:	pireksija, suhost sluznic, žeja
Preiskave	
Pogosto:	povečanje telesne mase
Občasno:	zmanjšanje telesne mase

*Vključujoč:

- (1) vključno z živčnostjo, razdražljivostjo
- (2) vključno s parestezijo, hipestezijo
- (3) vključno s površinskim in globokim tromboflebitisom
- (4) vključno z eritematoznim, makulopapularnim, psoriaziformnim in vezikularnim izpuščajem
- (5) vključno z astenijo
- (6) samo kadar so prisotne metastaze

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o posameznih primerih prevelikega odmerjanja letrozola.

Specifičen antidot za zdravilo Letrozol Oncogenerika ni poznan. Na splošno je primerno podporno zdravljenje, simptomatsko zdravljenje in pogosto preverjanje vitalnih znakov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hormonski antagonisti in sorodne učinkovine, zaviralci encimov.
Oznaka ATC: L02 BG04.

Odprava z estrogeni povzročениh stimulativnih učinkov je predpogoj za odziv tumorja v primerih, v katerih je rast tumorskega tkiva odvisna od prisotnosti estrogenov, uporablja pa se endokrino zdravljenje. Pri ženskah v pomenopavzi izvirajo estrogeni predvsem iz delovanja encima aromataze, ki pretvarja androgene iz nadledvične žleze - predvsem androstendion in testosteron - v estron (E1) in estradiol (E2). Zaviranje biosinteze estrogenov v perifernih tkivih in v rakastem tkivu samem je tako mogoče doseči tako, da specifično zavremo encim aromatazo.

Letrozol je nesteroiden zaviralec aromataze. Encim aromatazo zavira tako, da se kompetitivno veže na hem aromatazne podenote citokroma P450, kar ima za posledico zmanjšanje biosinteze estrogenov v vseh tkivih, v katerih je le-ta prisotna.

Pri zdravih ženskah v pomenopavzi posamezni odmerki po 0,1, 0,5 in 2,5 mg letrozola zmanjšajo ravni serumskega estrona in estradiola za 75 do 78 % oziroma za 78 % glede na izhodiščno vrednost. Maksimalna supresija je dosežena 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 % glede na izhodiščno vrednost. Pri odmerkih 0,5 mg in več so vrednosti estrona in estronovega sulfata pogosto pod mejo zaznavanja pri merjenjih, kar kaže na to, da se s takimi odmerki doseže večja supresija estrogenov. Pri vseh teh bolnicah se je estrogenska supresija ohranjala ves čas zdravljenja.

Letrozol pri zaviranju aktivnosti aromataze deluje zelo specifično. Motenj pri nastajanju steroidov v nadledvičnih žlezah 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. Preizkus 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 nakazoval nikakršnega zmanjšanja 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, ni bilo zaznani nobenih sprememb, kar kaže na to, da zavrtje biosinteze estrogenov ne privede do kopičenja androgenih prekurzorjev. Letrozol pri bolnicah ne vpliva niti na plazemske ravni LH in FSH niti na delovanje ščitnice, ki ga vrednotimo s preverjanjem privzema TSH, T4 in T3.

Adjuvantno zdravljenje

V multicentrični, dvojno slepi študiji, v katero je bilo naključno razporejenih več kot 8000 bolnic v pomenopavzi, s kirurško zdravljenim zgodnjim rakom dojke s pozitivnim receptorskim statusom, glede na eno izmed naslednjih možnosti:

Možnost 1:

A. tamoksifen 5 let

- B. letrozol 5 let
- C. tamoksifen 2 leti in zatem letrozol 3 leta
- D. letrozol 2 leti in zatem tamoksifen 3 leta

Možnost 2:

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

V Razpredelnici 2 so prikazani rezultati, ki temeljijo na podatkih, pridobljenih v skupinah, v katerih so se bolnice zdravile z monoterapijo v vsaki randomizacijski možnosti in na podatkih, pridobljenih v dveh skupinah z zamenjavo zdravljenja do 30 dni po dnevu prehoda na zdravljenje z drugim zdravilom. Analiza monoterapije v primerjavi z zaporednim endokrinim zdravljenjem bo opravljena, ko bo doseženo potrebno število dogodkov.

Mediana vrednost trajanja spremljanja bolnic je bila 26 mesecev, od tega so 76 % bolnic spremljali več kot 2 leti, 16 % bolnic (1252 bolnic) pa 5 let ali več.

Primarno končno točko preskušanja je predstavljalo preživetje brez bolezni (DFS), kar je bilo ovrednoteno kot čas od randomizacije do najzgodnejše loko-regionalne ponovitve prvotne bolezni ali ponovitve prvotne bolezni na oddaljenem mestu (metastaze), kot razvoj invazivnega raka na kolateralni dojki, pojav drugega primarnega tumorja, pri katerem ni šlo za raka dojke, ali kot smrt zaradi kateregakoli vzroka brez predhodnega rakavega dogodka. Letrozol je v primerjavi s tamoksifenom zmanjšal tveganje za ponovitev obolenja za 19 % (razmerje tveganja (RT) 0,81; $P=0,003$). DFS v obdobju petih let so znašali 84,0 % pri letrozolu, pri tamoksifenu pa 81,4 %. Izboljšanje DFS pri zdravljenju z letrozolom je mogoče opaziti že v 12 mesecih in se ohranja več kot 5 let. Prav tako je letrozol pomembno zmanjšal tveganje za ponovitev bolezni v primerjavi s tamoksifenom, neglede na to ali je bilo predhodno uporabljeno adjuvantno zdravljenje s kemoterapijo (razmerje tveganja 0,72; $P=0,018$) ali pa ne (razmerje tveganja 0,84; $P=0,044$).

Kar zadeva sekundarno končno točko, splošno preživetje, so poročali o vsega skupaj 358 primerih smrti (166 pri letrozolu in 192 pri tamoksifenu). Med obema zdravljenjema ni bilo nobene pomembne razlike kar zadeva splošno preživetje (razmerje tveganja 0,86; $P=0,15$). Preživetje brez bolezni na oddaljenem mestu (metastaze na oddaljenem mestu), nadomestilo za splošno preživetje, se je pomembno razlikovalo gledano skupno (razmerje tveganja 0,73; $P=0,001$) in v vnaprej določenih stratifikacijskih podskupinah. Letrozol je pomembno zmanjšal tveganje za pojav sistemske odpovedi za 17 % v primerjavi s tamoksifenom (razmerje tveganja 0,83; $P=0,02$).

V prid letrozolu so opazili statistično nepomembno razliko v primeru raka na kolateralni dojki (razmerje tveganja 0,61; $P=0,09$). Vendar pa je preiskovalna analiza DFS glede na status bezgavk pokazala, da je bil letrozol pomembno boljši v primerjavi s tamoksifenom kar zadeva zmanjšanje tveganja za ponoven pojav bolezni pri bolnicah z boleznijo s pozitivnimi bezgavkami (RT 0,71; 95 % IZ 0,59, 0,85; $P=0,0002$), medtem ko med obema zdravljenjema pri bolnicah z boleznijo z negativnimi bezgavkami (RT 0,98; 95 % IZ 0,77, 1,25; $P=0,89$) ni bilo opaziti nobene pomembne razlike. Ta zmanjšana korist pri bolnicah z negativnimi bezgavkami je bila potrjena v preiskovalni interakcijski analizi ($p=0,03$).

Pri bolnicah, ki so prejemale letrozol, se je v primerjavi s tistimi, ki so prejemale tamoksifen, pojavilo manj sekundarnih malignosti (1,9 % v primerjavi z 2,4 %). Še posebno je bila pri letrozolu manjša pojavnost raka endometrija v primerjavi s tamoksifenom (0,2 % v primerjavi z 0,4 %).

Za povzetek rezultatov glejte Razpredelnici 2 in 3. V povzetku analiz v Razpredelnici 4 sta dve skupini, ki sta bili deležni zaporednega zdravljenja iz randomizacijske možnosti 1, izpuščeni, t.j. obdelane so samo skupine, ki so se zdravile z monoterapijo:

Razpredelnica 2. Preživetje brez znakov bolezni in skupno preživetje (ITT populacija)

	Letrozol N=4003	Tamoksifen N=4007	Razmerje tveganja (95 % IZ)	Vrednost P¹
Preživetje brez bolezni (primarno) – dogodki (definicija po protokolu, skupno)	351	428	0,81 (0,70, 0,93)	0,0030
Preživetje brez bolezni na oddaljenem mestu (metastaze) (sekundarno)	184	249	0,73 (0,60, 0,88)	0,0012
Celotno preživetje (sekundarno) - število smrti (skupno)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	0,1546
Preživetje brez sistemskih znakov (sekundarno)	323	383	0,83 (0,72, 0,97)	0,0172
Rak kolateralne dojke (invazivni) (sekundarni)	19	31	0,61 (0,35, 1,08)	0,0910

IZ = Interval zaupanja

¹ Logrank test, stratificiran glede na randomizacijsko možnost in uporabo predhodne adjuvantne kemoterapije

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

	Razmerje tveganja, 95 % IZ za razmerje tveganja (KT)	Vrednost P¹
<i>Preživetje brez bolezni</i>		
Status bezgavk		
- pozitivne	0,71 (0,59, 0,85)	0,0002
- negativne	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
<i>Celotno preživetje</i>		
Status bezgavk		
- pozitivne	0,81 (0,63, 1,05)	0,1127
- negativne	0,88 (0,59, 1,30)	0,5070
Predhodna adjuvantna kemoterapija		
- da	0,76 (0,51, 1,14)	0,1848
- ne	0,90 (0,71, 1,15)	0,3951
Preživetje brez bolezni na oddaljenem mestu		
Status bezgavk		
- pozitivne	0,67 (0,54, 0,84)	0,0005
- negativne	0,90 (0,60, 1,34)	0,5973

	Razmerje tveganja, 95 % IZ za razmerje tveganja (KT)	Vrednost P¹
Predhodna adjuvantna kemoterapija		
- da	0,69 (0,50, 0,95)	0,0242
- ne	0,75 (0,60, 0,95)	0,0184

IZ = interval zaupanja

1 Cox-ov model ravni pomembnosti

Razpredelnica 4 Primarna temeljna analiza: Končne točke učinkovitosti glede na randomizacijske možnosti skupin z monoterapijo (ITT populacija)

Končna točka	Možnost	Statistični parametri	Letrozol	Tamoksifen
DFS (Primarna, definicija po protokolu)	1	Dogodki / n	100 / 1546	137 / 1548
		RT (95 % IZ), P	0,73 (0,56, 0,94), 0,0159	
	2	Dogodki / n	177 / 917	202 / 911
		RT (95 % IZ), P	0,85 (0,69, 1,04), 0,1128	
	Celotno	Dogodki / n	277 / 2463	339 / 2459
		RT (95 % IZ), P	0,80 (0,68, 0,94), 0,0061	
DFS (brez drugih malignosti)	1	Dogodki / n	80 / 1546	110 / 1548
		RT (95 % IZ), P	0,73 (0,54, 0,97), 0,0285	
	2	Dogodki / n	159 / 917	187 / 911
		RT (95 % IZ), P	0,82 (0,67, 1,02), 0,0753	
	Celotno	Dogodki / n	239 / 2463	297 / 2459
		RT (95 % IZ), P	0,79 (0,66, 0,93), 0,0063	
Preživetje brez bolezni na oddaljenem mestu (Sekundarno)	1	Dogodki / n	57 / 1546	72 / 1548
		RT (95 % IZ), P	0,79 (0,56, 1,12), 0,1913	
	2	Dogodki / n	98 / 917	124 / 911
		RT (95 % IZ), P	0,77 (0,59, 1,00), 0,0532	
	Celotno	Dogodki / n	155 / 2463	196 / 2459
		RT (95 % IZ), P	0,78 (0,63, 0,96), 0,0195	
Celotno preživetje (Sekundarno)	1	Dogodki / n	41 / 1546	48 / 1548

Končna točka	Možnost	Statistični parametri	Letrozol	Tamoksifen
		RT (95 % IZ), P	0,86 (0,56, 1,30), 0,4617	
	2	Dogodki / n	98 / 917	116 / 911
		RT (95 % IZ), P	0,84 (0,64, 1,10), 0,1907	
	Celotno	Dogodki / n	139 / 2463	164 / 2459
		RT (95 % IZ), P	0,84 (0,67, 1,06), 0,1340	

Vrednost P temelji na Logrank testu, za celotno analizo je stratificirana po adjuvantni kemoterapiji za vsako randomizacijsko možnost, ter po randomizacijski možnosti in adjuvantni kemoterapiji

Mediana vrednost trajanja zdravljenja (varnostna populacija) je znašala 25 mesecev, od tega je bilo 73 % bolnic zdravljenih več kot 2 leti, 22 % bolnic pa več kot štiri leta. Mediana vrednost trajanja spremljanja je bila 30 mesecev tako za letrozol kot za tamoksifen.

O neželenih učinkih, za katere je obstajala domneva, da so povezani z zdravljenjem, so poročali pri 78 % bolnic, ki so se zdravile z letrozolom, v primerjavi s 73 % bolnic, ki so se zdravile s tamoksifenom. Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavljali pri zdravljenju z letrozolom, so bili vročinski oblivi, nočno potenje, artralgijska bolečina, povečanje telesne mase in navzea. Med naštetimi neželenimi učinki se je samo artralgijska bolečina pojavljala pomembno pogosteje pri letrozolu kot pri tamoksifenu (20 % v primerjavi s 13 % pri tamoksifenu). Zdravljenje z letrozolom je bilo povezano s povečanim tveganjem za pojav osteoporoze (2,2 % v primerjavi z 1,2 % pri tamoksifenu). V celoti so neglede na vzročno povezavo poročali o srčnožilnih/možganskožilnih dogodkih kadarkoli po randomizaciji v podobnih razmerjih pri obeh zdravljenih skupinah (10,8 % pri letrozolu, 12,2 % pri tamoksifenu). Med njimi so pomembno manj pogosto poročali o tromboemboličnih dogodkih v zvezi z letrozolom (1,5 %) kot s tamoksifenom (3,2 %) ($P < 0,001$), medtem ko so o srčnem popuščanju pri letrozolu poročali pomembno pogosteje (0,9 %) kot pri tamoksifenu (0,4 %) ($P = 0,006$). Med bolnicami, ki so imele izhodiščne vrednosti skupnega holesterola v serumu v mejah normale, so povečanje ravni skupnega holesterola, večje od 1,5-kratne ZMN, opazili pri 5,4 % bolnic iz skupine, ki je prejemale letrozol in pri 1,1 % v skupini bolnic, ki so prejemale tamoksifen.

Podaljšano adjuvantno zdravljenje s tamoksifenom

V multicentrični, dvojno slepi, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji, opravljeni pri več kot 5100 bolnicah v pomenopavzi s primarnim rakom dojke s pozitivnim ali neznanim receptorskim statusom, so bile bolnice, ki so ostale po zaključenem adjuvantnem zdravljenju s tamoksifenom (4,5 do 6 let) brez znakov bolezni, po naključnem razporedu razvrščene v skupini, ki sta prejemale bodisi letrozol, bodisi placebo.

Primarna analiza, opravljena po obdobju spremljanja, katerega mediana vrednost trajanja je znašala okrog 28 mesecev (25 % bolnic so spremljali tudi do 38 mesecev), je pokazala, da je letrozol v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za ponovitev bolezni za 42 % (razmerje tveganja 0,58; $P = 0,00003$), kar v absolutnem smislu pomeni 2,4 % zmanjšanje. To statistično pomembno prednost kar zadeva DFS v korist letrozola so ugotavljali neglede na stanje bezgavk – negativne bezgavke, razmerje tveganja 0,48, $P = 0,002$; pozitivne bezgavke, koeficient tveganja 0,61, $P = 0,002$. Pri sekundarni končni točki, celotnem preživetju (OS), so poročali o vsega skupaj 113 smrtnih primerih (51 pri letrozolu, 62 pri placebu). Gledano v celoti ni bilo nobene pomembne razlike med obema zdravljenjema kar zadeva OS (razmerje tveganja 0,82; $P = 0,29$).

Po tem se je študija nadaljevala kot neslepa, bolnice v skupini, ki je prejemale placebo, pa so lahko prešle na zdravljenje z letrozolom, če so tako želele. Po razkritju tega, katero zdravilo so posamezne

bolnice v raziskavi jemale, se je več kot 60 % bolnic v skupini, ki je prejela placebo in so lahko prešle na zdravljenje z drugim zdravilom, odločilo za prehod na letrozol (to je pozna razširjena adjuvantna populacija). Bolnice, ki so prešle na zdravljenje z letrozolom s placebo, adjuvantnega tamoksifena niso jemale v obdobju katerega mediana vrednost je znašala 31 mesecev (območje od 14 do 79 mesecev).

Posodobljene analize z-namenom-zdravljenja so bile opravljene tako, da je mediana vrednost časa spremljanja znašala 49 mesecev. V skupini, ki je prejela letrozol, je najmanj 30 % bolnic zaključilo 5-letno obdobje spremljanja, 59 % bolnic pa je zaključilo najmanj 4-letno obdobje spremljanja. V tej analizi DFS je letrozol pomembno zmanjšal tveganje za ponovitev raka dojke v primerjavi s placebom (razmerje tveganja 0,68; 95 % IZ 0,55, 0,83 ; P=0,0001). Letrozol je prav tako pomembno zmanjšal razlike pri novem invazivnem kontralateralnem raku za 41 % v primerjavi s placebom (razmerje odstopanj 0,59 ; 95 % IZ 0,36, 0,96 ; P=0,03). Nobene pomembne razlike ni bilo pri preživetju brez bolezni na oddaljenem mestu ali pri skupnem preživetju.

Po posodobitvi so rezultati (mediana vrednost trajanja spremljanja je znašala 40 mesecev) podštudije (vključenih je bilo 226 bolnic) mineralne gostote kosti (BMD = bone mineral density) pokazali, da je bilo v primerjavi z izhodiščem pri bolnicah, ki so dobivale letrozol, po dveh letih zmanjšanje BMD v celotnem kolku večje (mediana vrednost zmanjšanja BMD pri kolku je znašala 3,8 % v primerjavi z mediano vrednostjo zmanjšanja BMD v skupini s placebom, kjer je znašala 2,0 % (P=0,012), prilagojena glede na uporabo bisfosfonatov, P=0,018). Pri bolnicah, ki so prejemale letrozol, je prišlo do večjega zmanjšanja BMD v ledvenem delu hrbtenice, čeprav ta razlika ni bila statistično pomembna.

V BMD podštudiji je bila obvezna uporaba dodatkov kalcija in vitamina D.

Posodobljeni rezultati (mediana vrednost trajanja spremljanja je bila 50 mesecev) iz podštudije, poimenovane Lipid (vključenih je bilo 347 bolnic), ne kažejo nobenih pomembnih razlik med skupinama, ki sta prejemale letrozol oziroma placebo kar zadeva skupni holesterol ali katerokoli lipidno frakcijo.

V posodobljeni analizi temeljne študije je do prehoda na zdravljenje z drugim zdravilom 11,1 % bolnic, zdravljenih z letrozolom, poročalo o srčnožilnih neželenih dogodkih med zdravljenjem, v primerjavi z 8,6 % bolnic, iz skupine, ki je prejela placebo. Ti dogodki so vključevali miokardni infarkt (letrozol 1,3 %, placebo 0,9 %); angino pektoris, pri kateri je bil potreben kirurški poseg (letrozol 1,0 %, placebo 0,8 %), prvi pojav angine pektoris ali poslabšanje angine pektoris (letrozol 1,7 % v primerjavi z 1,2 % pri placebu), tromboembolični dogodki (letrozol 1,0 %, placebo 0,6 %) in možganskožilni dogodki (letrozol 1,7 % v primerjavi z 1,3 % pri placebu).

Niso opazili nobenih pomembnih razlik kar zadeva skupne rezultate globalnega fizičnega in psihičnega stanja, kar nakazuje, da, gledano v celoti, letrozol v primerjavi s placebom ni poslabšal kakovosti življenja. Razlike pri zdravljenju v prid placebu so opažali v ocenah, ki so jih dale bolnice, še posebno pri ocenah delovanja na fizični ravni, telesne bolečine, vitalnosti, seksualnih in vazomotornih sposobnosti. Navkljub statistični pomembnosti pa te razlike niso bile ovrednotene kot klinično pomembne.

Zdravljenje prve izbire

Izvedeno je bilo eno obsežno, dobro nadzorovano, dvojno slepo preskušanje, pri katerem so kot zdravljenje prve izbire pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke primerjali letrozol, v odmerku 2,5 mg dnevno, s tamoksifenom, v odmerku 20 mg dnevno. Pri 907 ženskah je bil letrozol boljši od tamoksifena kar zadeva čas do napredovanja bolezni (primarna končna točka) in kar zadeva celoten objektivni odziv, čas do neuspeha zdravljenja, in klinično korist.

Rezultati so povzeti v Razpredelnici 5:

Razpredelnica 5 Rezultati po obdobju spremljanja, pri katerem je mediana vrednost znašala 32 mesecev

Spremenljivka	Statistični parametri	Letrozol n=453	Tamoksifen n=454
Čas do napredovanja bolezni	Mediana vrednost	9,4 mesecev	6,0 mesecev
	(95 % IZ za mediano) razmerje tveganja (RT)	(8,9, 11,6 mesecev) 0,72	(5,4, 6,3 mesecev)
	(95 % IZ za RT) <i>P</i>	(0,62, 0,83) <0,0001	
	Pogostnost objektivnega odziva (ORR)	CR+PR	145 (32 %)
	(95 % IZ za pogostnost) Razmerje verjetnosti (95 % IZ za razmerje verjetnosti) <i>P</i>	(28, 36 %) 1,78 (1,32, 2,40) 0,0002	(17, 25 %)
Skupna klinična korist	CR+PR+NC>24 tednov	226 (50%)	173 (38%)
	Razmerje verjetnosti (95 % IZ za razmerje verjetnosti) <i>P</i>	1,62 (1,24, 2,11) 0,0004	
	Čas do neuspeha zdravljenja	Mediana	9,1 mesecev
	(95 % za mediano) razmerje tveganja (95 % IZ za KT) <i>P</i>	(8,6, 9,7 mesecev) 0,73 (0,64, 0,84) <0,0001	(3,7, 6,1 mesecev)

Čas do napredovanja bolezni je bil pomembno daljši, pogostnost odziva pa je bila pomembno večja pri letrozolu kot pri tamoksifenu pri bolnicah s tumorji neznanega receptorskega statusa, kot tudi pri bolnicah s pozitivnimi receptorji. Podobno je bil čas do napredovanja bolezni pomembno daljši, pogostnost odziva pa pomembno večja pri letrozolu, neglede na to, ali so bolnice hkrati dobivale adjuvantno antiestrogensko zdravljenje ali ne. Čas do napredovanja bolezni je bil pomembno daljši pri letrozolu, neglede na prevladujočo lokacijo bolezni. Mediana vrednost časa do napredovanja bolezni je bila pri letrozolu skoraj dvakrat daljša pri bolnicah, pri katerih je šlo samo za bolezen v mehkih tkivih (mediana vrednost 12,1 mesecev za letrozol, 6,4 mesecev za tamoksifen), in pri bolnicah z visceralnimi metastazami (mediana vrednost 8,3 mesecev pri letrozolu, 4,6 mesecev pri tamoksifenu). Delež odziva je bil pomembno večji pri letrozolu pri bolnicah, ki so imele samo bolezen v mehkih tkivih (50 % pri letrozolu oziroma 34 % pri tamoksifenu), in pri bolnicah z visceralnimi metastazami (28 % pri letrozolu v primerjavi s 17 % pri tamoksifenu).

Študija je bila zasnovana tako, da je bolnicam ob napredovanju bolezni omogočala *prehod* na drugo zdravljenje ali izstop iz študije. Približno 50 % bolnic **je prešlo** na zdravljenje z drugim zdravilom,

prehod pa je bil po 36 mesecih praktično zaključen. Mediana vrednost časa do *prehoda* je znašala 17 mesecev (z letrozola na tamoksifen) in 13 mesecev (s tamoksifena na letrozol).

Mediana vrednost skupnega preživetja pri bolnicah z napredovalim rakom dojke, ki so prejemale letrozol v prvi liniji zdravljenja je znašala 34 mesecev v primerjavi s 30 meseci pri bolnicah, ki so prejemale tamoksifen (logrank test $P = 0,53$, statistično nepomembno). Boljše preživetje je bilo povezano z vsaj 24-mesečnim prejemanjem letrozola. Delež preživetja po 24 mesecih je znašal 64% za skupino, zdravljeno z letrozolom, za skupino, zdravljeno s tamoksifenom, pa 58 %. Dejstvo, da letrozol ni nudil prednosti glede skupnega preživetja, bi bilo mogoče razložiti z zasnovo študije, ki je omogočala prehod z ene vrste zdravljenja na drugo.

Skupno trajanje endokrinega zdravljenja ("obdobje do kemoterapije") je bilo pomembno daljše pri letrozolu (mediana vrednost trajanja 16,3 mesecev, 95 % IZ 15 do 18 mesecev) kot pri tamoksifenu (mediana vrednost trajanja 9,3 mesecev, 95 % IZ 8 do 12 mesecev) (logrank $P=0,0047$).

Zdravljenje druge izbire:

Opravljeni sta bili dve dobro nadzorovani klinični preskušani, v katerih so primerjali dva odmerka letrozola (0,5 mg in 2,5 mg) z megestrol acetatom oziroma z aminoglutetimidom, pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke, ki so se pred tem že zdravile z antiestrogeni.

Čas do napredovanja bolezni pri letrozolu v odmerku 2,5 mg se ni pomembno razlikoval od časa do napredovanja bolezni pri megestrol acetatu ($P=0,07$). Opazili so statistično pomembne razlike v korist letrozola v odmerku 2,5 mg v primerjavi z megestrol acetatom v celotni objektivni odzivnosti tumorja (24 % v primerjavi s 16 %, $P=0,04$) in v času do neuspeha zdravljenja ($P=0,04$). Celotno preživetje se med obema skupinama ni pomembno razlikovalo ($P=0,2$).

V drugi študiji se delež odzivnosti med letrozolom v odmerku 2,5 mg in aminoglutetimidom ni pomembno razlikoval ($P=0,06$). Letrozol v odmerku 2,5 mg je bil statistično boljši od aminoglutetimida kar zadeva čas do napredovanja bolezni ($P=0,008$), čas do neuspeha zdravljenja ($P = 0,003$) in skupnega preživetja ($P = 0,002$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija

Letrozol se hitro in v celoti absorbira iz prebavil (povprečna absolutna biološka uporabnost: 99,9 %). Hrana rahlo zmanjša hitrost absorpcije (mediani t_{max} : 1 ura na tešče v primerjavi z 2 urama 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. Vlada prepričanje, da manjši vpliv na hitrost absorpcije nima kliničnega pomena, zato lahko bolnice jemljejo letrozol ne glede na čas obrokov.

Porazdelitev

Približno 60 % letrozola je vezanega na plazemske beljakovine, predvsem na albumine (55 %). Koncentracija letrozola v rdečih krvničkah je približno 80 % koncentracije v plazmi. Po dajanju 2,5 mg letrozola, označenega s ^{14}C , je približno 82 % radioaktivnosti v plazmi pripadalo nespremenjeni spojini. Sistemska izpostavljenost presnovkom je potemtakem 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.

Presnova in odstranjevanje

Glavna pot odstranjevanja letrozola je presnovni očistek v farmakološko neaktivni 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 ledvice in v blatu imata le manj pomembno vlogo v celotnem odstranjevanju letrozola iz telesa. V dveh tednih po dajanju 2,5 mg letrozola, označenega s ^{14}C , zdravim prostovoljkam v pomenopavzi, so $88,2 \pm 7,6$ % radioaktivnosti zaznali v urinu in $3,8 \pm 0,9$ % v blatu. Vsaj 75 % radioaktivnosti, ki so jo zaznali v urinu do 216 ur po dajanju ($84,7 \pm 7,8$ % odmerka), so pripisali glukuronidu karbinolnega presnovka, okrog 9 % dvema neidentificiranima presnovkoma, 6 % pa nespremenjenemu letrozolu.

Navidezni končni razpolovni čas v plazmi znaša približno 2 dni. Po vsakodnevem dajanju 2,5 mg letrozola se stanje dinamičnega ravnovesja doseže v 2 do 6 tednih. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 7-krat večje od koncentracij, izmerjenih po enem samem odmerku 2,5 mg letrozola, medtem ko so 1,5-krat do 2-krat večje od vrednosti v stanju dinamičnega ravnovesja, ki jih je mogoče predvideti iz koncentracij, izmerjenih po dajanju enega samega odmerka, kar kaže na blago nelinearnost v farmakokinetiki letrozola pri dnevnom odmerku 2,5 mg. Ker se koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja s časom ohranjajo, je mogoče zaključiti, da ne prihaja do trajnega kopičenja letrozola.

Starost ni vplivala na farmakokinetiko letrozola.

Posebne skupine bolnic

V študiji, v katero je bilo vključenih 19 prostovoljk z različnimi stopnjami delovanja ledvic (24-urni očistek kreatinina 9-116 ml/min), niso ugotovili nikakršnega vpliva na farmakokinetiko letrozola po enem samem odmerku 2,5 mg. V podobni študiji, v katero so bile vključene osebe z različnimi stopnjami delovanja jeter, so bile povprečne vrednosti AUC pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter (ocena B na Child-Pughovi lestvici) za 37 % večje kot pri normalnih osebah, a še vedno v mejah, znotraj katerih se nahajajo pri osebah, pri katerih delovanje jeter ni okvarjeno. V raziskavi, v kateri so primerjali farmakokinetiko letrozola po enem samem peroralnem odmerku pri osmih osebah moškega spola s cirozo jeter in hudo okvaro jeter (ocena C na Child-Pughovi lestvici) s farmakokinetiko pri zdravih prostovoljkah (N=8), sta se AUC in $t_{1/2}$ povečala za 95 % oziroma za 187 %. Zato je treba letrozol pri takih bolnikih uporabljati previdno in prej ovrednotiti razmerje med možnim tveganjem in koristjo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri celi vrsti študij predklinične varnosti, opravljenih na standardnih živalskih vrstah, niso ugotovili nikakršnih dokazov za sistemsko toksičnost ali toksičnosti za tarčne organe.

Izkazalo se je, da je stopnja akutne toksičnosti letrozola pri glodalcih, ki so bili izpostavljeni odmerkom do 2000 mg/kg, majhna. Pri psih je letrozol povzročil znake zmerne toksičnosti pri odmerku 100 mg/kg.

V študijah toksičnosti pri dajanju ponavljajočih se odmerkov pri podganah in psih do 12 mesecev dolgo, je mogoče poglobitve opažene ugotovitve pripisati farmakološkemu delovanju spojine. Raven, pri kateri neželenih učinkov ni bilo, je znašala 0,3 mg/kg pri obeh vrstah.

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

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

Peroralno dajanje letrozola brejim podganam je imelo za posledico majhno povečanje pojavnosti nepravilnosti ploda pri živalih, ki so dobivale zdravilo. Vendar ni bilo možno ugotoviti, ali je bila to posredna posledica farmakoloških lastnosti (zavrtje biosinteze estrogenov) ali neposrednega učinka letrozola samega po sebi (glejte priporočila v poglavjih 4.3 Kontraindikacije in 4.6 Nosečnost in dojenje).

Predklinična opažanja 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 študij na živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snov

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza,
brezvodni koloidni silicijev dioksid,
laktoza monohidrat,
koruzni škrob,
natrijev karboksimetilškrob,
magnezijev stearat

Obloga tablete:

polivinilalkohol,
titanov dioksid (E171),
smukec,
makrogol,
kinolinsko rumeno (E104),
sončno rumeno S (E110),
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kartonska škatla, ki vsebuje 30 ali 100 filmsko obloženih tablet, pakiranih v 3 ali 10 pretisnih omotih po 10 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Oncogenerika Sp. z.o.o.
5/7 Krzywickiego Str.
02-078 Varšava
Poljska

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

Letrozol Oncogenerika 2,5 mg filmsko obložene tablete:
5363-I-2244/12 (škatla s 30 tabletami)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

11.2.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.9.2010