

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Letrozol Kabi 2,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg letrozola.

Pomožne snovi

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 79,20 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "DB03" na eni strani in gladke na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Adjuvantno zdravljenje žensk v pomenopavzi z zgodnjim invazivnim rakom dojke, pozitivnim na hormonske receptorje.
- Podaljšano adjuvantno zdravljenje hormonsko odvisnega invazivnega raka dojke pri ženskah v pomenopavzi, ki so predhodno 5 let prejemale standardno adjuvantno zdravljenje s tamoksifenom.
- Zdravljenje prve izbire pri ženskah v pomenopavzi s hormonsko odvisnim napreduvalim rakom dojke.
- Napredovali rak dojke pri ženskah z naravno ali umetno izzvanim pomenopavznim statusom po recidivu ali napredovanju bolezni, ki so bile predhodno zdravljene 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 zdravila Letrozol Kabi je 2,5 mg enkrat na dan. Starejšim bolnicam odmerka ni treba prilagajati.

Pri bolnicah z napreduvalim ali metastatskim rakom dojke je zdravljenje z zdravilom Letrozol Kabi smiselno nadaljevati, dokler ne gre za očitno napredovanje tumorja.

V okviru adjuvantnega in podaljšanega adjuvantnega zdravljenja je z uporabo zdravila Letrozol Kabi smiselno nadaljevati 5 let oziroma dokler ne pride do recidiva tumorja, vendar ne več kot 5 let.

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

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih uporaba zdravila Letrozol Kabi ni priporočena. Varnost in učinkovitost zdravila Letrozol Kabi pri otrocih in mladostnikih, starih do 17 let, nista bili dokazani. Podatki, ki so na voljo, so omejeni 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 Kabi ni potrebno. Za primere s poslabšanim delovanjem ledvic, pri katerih 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 A ali B) prilagajanje odmerkov zdravila Letrozol Kabi ni potrebno. Za bolnice s hudo okvaro jeter ni na voljo dovolj podatkov. Bolnice s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) potrebujejo skrben zdravniški nadzor (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Letrozol Kabi se jemlje peroralno, s hrano ali brez nje.

Izpuščeni odmerek naj bolnica vzame takoj, ko se spomni nanj. V primeru, da je že skoraj čas za naslednji odmerek (2 ali 3 ure do odmerka), naj bolnica izpuščeni odmerek preskoči in nadaljuje z jemanjem zdravila po običajnem razporedu. Bolnica naj nikoli ne vzame dvojnega odmerka, saj so pri odmerjanju, ki presega priporočeni dnevni odmerek 2,5 mg, opažali več kot sorazmerno povečanje sistemske izpostavljenosti zdravilu (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Menopavzni status

Pri bolnicah z nejasnim menopavznim statusom je treba pred začetkom zdravljenja z letrozolom izmeriti koncentracije luteinizirajočega hormona (LH), folikel stimulirajočega hormona (FSH) in/ali estradiola. Letrozol smejo prejemati samo ženske s postmenopavznim endokrinim statusom.

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Učinki na kosti

Letrozol močno znižuje koncentracijo estrogenov. Ženskam z anamnezo osteoporoze in/ali zlomov kosti ali s povečanim tveganjem za osteoporozo je treba pred začetkom adjuvantnega ali podaljšanega adjuvantnega zdravljenja izmeriti mineralno gostoto kosti in jo nato spremljati v času jemanja letrozola in po zaključku zdravljenja z njim. Po potrebi je treba pri bolnici uvesti zdravljenje osteoporoze ali preventivne ukrepe proti osteoporozi in stanje skrbno spremljati. Glede na varnostni profil pri posamezni bolnici je mogoče v okviru adjuvantnega zdravljenja razmišljati tudi o sekvenčnem razporedu zdravljenja (2 leti letrozol, nato 3 leta tamoksifen) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1).

Druga opozorila

Sočasni uporabi letrozola 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).

Tablete zdravila Letrozol Kabi vsebujejo laktozo, zato njihova uporaba ni priporočena za bolnike z redko dedno intoleranco za galaktozo, s hudo obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali z malabsorpcijo glukoze/galaktoze.

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 ni kliničnih izkušenj z uporabo letrozola v kombinaciji z estrogeni ali z drugimi zdravili za zdravljenje raka, 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 tudi izoencim 2C19, vendar klinični pomen tega pojava ni znan. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi letrozola in zdravil, ki se izločajo večinoma s pomočjo navedenih dveh izoencimov in imajo nizek terapevtski indeks (na primer fenitoina in klopidrogela).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske s perimenopavznim statusom ali v rodni dobi

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

Zdravilo Letrozol Kabi je kontraindicirano med nosečnostjo (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.

Zdravilo Letrozol Kabi je kontraindicirano med dojenjem (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 strojev

Zdravilo Letrozol Kabi ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker so pri uporabi letrozola opažali utrujenost in omotičnost, občasno pa so poročali tudi o zaspanosti, je pri vožnji in upravljanju strojev priporočena previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Pogostnosti neželenih učinkov letrozola večinoma temeljijo na podatkih pridobljenih iz kliničnih preskušanj.

Do neželenih učinkov je prišlo pri približno eni tretjini bolnic, ki so prejemale letrozol za zdravljenje metastatskega raka, in pri približno 80 % bolnic v okviru adjuvantnega in podaljšanega adjuvantnega zdravljenja. Do večine neželenih učinkov je prišlo v prvih nekaj tednih zdravljenja.

Neželeni učinki, o katerih so v kliničnih študijah najbolj pogosto poročali, so bili vročinski oblivi, hiperholesterolemija, artralgijska, utrujenost, povečano znojenje in slabost (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 pridobljenih iz kliničnih preskušanj.

O neželenih učinkih zdravila, ki so naštetih v preglednici 1, so poročali v kliničnih študijah in na podlagi izkušenj z letrozolom po njegovem prihodu na trg.

Preglednica 1

Neželeni učinki so razvrščeni po oznakah pogostnosti, najpogostejši najprej, upošteva se naslednji dogovor: zelo pogosti $\geq 10\%$, pogosti $\geq 1\%$ do $< 10\%$, občasni $\geq 0,1\%$ do 1% , redki $\geq 0,1\%$ do $< 0,1\%$, zelo redki $< 0,01\%$, neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni	
Občasni:	okužba sečil
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
Občasni:	tumorska bolečina ¹
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni:	levkopenija
Bolezni imunskega sistema	
Neznana:	anafilaktična reakcija

Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti:	hiperholesterolemija
Pogosti:	zmanjšanje apetita, povečan apetit
Psihiatrične motnje	
Pogosti:	depresija
Občasni:	anksioznost (vključno z živčnostjo), razdražljivost
Bolezni živčevja	
Pogosti:	glavobol, omotica
Občasni:	zaspanost, nespečnost, motnje spomina, disestezija (vključno s parestezijami in hipestezijo), disgevizija, cerebrovaskularni zaplet, sindrom karpalnega kanala
Očesne bolezni	
Občasni:	katarakta, draženje oči, zamegljen vid
Srčne bolezni	
Pogosti:	palpitacije ¹
Občasni:	tahikardija, ishemični srčni dogodki (vključno z razvojem nove ali s poslabšanjem obstoječe angine pektoris, z angino pektoris, pri kateri je potreben kirurški poseg, z miokardnim infarktom in z ishemijo miokarda)
Žilne bolezni	
Zelo pogosti:	vročinski oblivi
Pogosti:	hipertenzija
Občasni:	tromboflebitis (vključno s površinskim in globokim tromboflebitisom)
Redki:	pljučna embolija, arterijska tromboza, cerebralni infarkt
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni:	dispneja, kašelj
Bolezni prebavil	
Pogosti:	slabost (navzea), dispepsija ¹ , zaprtje, bolečine v trebuhu, driska, bruhanje
Občasni:	suha usta, stomatitis ¹
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni:	zvišanje jetrnih encimov, hiperbilirubinemija, zlatenica
Neznana:	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti:	hiperhidroza
Pogosti:	alopecija, izpuščaj (vključno z eritematoznim, makulopapularnim, psoriaziformnim in vezikularnim izpuščajem), suha koža
Občasni:	srbenje, urtikarija
Neznana:	angioedem, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti:	artralgiya
Pogosti:	mialgiya, bolečine v kosteh ¹ , osteoporoza, zlomi kosti, artritis
Neznana:	sprožilni prst
Bolezni sečil	
Občasni:	polakisurija
Motnje reprodukcije in dojk	
Pogosti:	vaginalne krvavitve
Občasni:	izcedek iz nožnice, vulvovaginalna suhost, bolečine v dojkah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	utrujenost (vključno z astenijo in splošnim slabim počutjem)
Pogosti:	periferni edemi, bolečina v prsnem košu
Občasni:	generalizirani edemi, suhost sluznic, žeja, povišana telesna temperatura
Preiskave	
Pogosti:	povečanje telesne mase
Občasni:	znižanje telesne mase

¹ Neželeni učinki, o katerih so poročali samo v okviru zdravljenja metastatskega 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 letrozolom in tamoksifenom.

Preglednica 2

Adjuvantno zdravljenje z monoterapijo z letrozolom v primerjavi z monoterapijo s tamoksifenom – neželeni dogodki, katerih pogostnost se pomembno razlikuje

	letrozol, pogostnost		tamoksifen, pogostnost	
	N=2448		N=2447	
	med zdravljenjem (mediana 5 let)	kadar koli po randomizaciji (mediana 8 let)	med zdravljenjem (mediana 5 let)	kadar koli po randomizaciji (mediana 8 let)
zlom kosti	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
osteoporoza	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
tromboembolični dogodki	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
miokardni infarkt	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
hiperplazija endometrija/rak endometrija	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %

Opomba: »med zdravljenjem« vključuje obdobje do 30 dni po zadnjem odmerku. »kadar koli« vključuje obdobje spremljanja po zaključku ali prekinitvi študijskega zdravljenja. Razlike temeljijo na razmerju tveganj in 95 % intervalu zaupanja.

Preglednica 3

Sekvenčno zdravljenje v primerjavi z monoterapijo z letrozolom – neželeni dogodki, katerih pogostnost se pomembno razlikuje

	letrozol monoterapija	letrozol >tamoksifen	tamoksifen >letrozol
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 let	2 leti > 3 leta	2 leti > 3 leta
zlomi kosti	10,0 %	7,7 %*	9,7 %
proliferativne spremembe endometrija	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
hiperholesterolemija	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
vročinski oblivi	37,6 %	41,7 %**	43,9 %**
vaginalne krvavitve	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 letrozola oziroma tamoksifena (v obdobju medianega trajanja zdravljenja 60 mesecev in dodatnih 30 dni): angina pektoris, 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/transitorna ishemična ataka (2,1 % v primerjavi z 1,9 %).

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

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

Opisani so bili posamezni primeri prevelikega odmerjanja letrozola.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina

Endokrino zdravljenje. Hormonski antagonisti in sorodne učinkovine: zaviralci aromataze.

Oznaka ATC: L02BG04

Farmakodinamični učinki

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

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

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

Pri bolnicah v pomenopavzi z napredujočim rakom dojke dnevni odmerki od 0,1 mg do 5 mg znižajo koncentracijo estradiola, estrona in estronsulfata v plazmi za 75 % do 95 % v primerjavi z izhodiščem pri vseh zdravljenih bolnicah. Z odmerki 0,5 mg in večjimi so bile številne vrednosti estrona in estronsulfata v laboratorijskih preizkusih pod mejo zaznave, kar kaže, da je s takšnimi odmerki

dosežena večja supresija estrogenov. Supresija estrogenov se je pri vseh bolnicah ohranila med celotnim zdravljenjem.

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

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

Adjuvantno zdravljenje Študija BIG 1-98

Študija BIG 1-98 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. 5 let tamoksifen,
- B. 5 let letrozol,
- 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 (overall survival - OS), 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 (primary core analysis – PCA) na osnovi 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 bolezn 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 N=4003	tamoksifen N=4007	HR ¹ (95%IZ) P	letrozol N=4003	tamoksifen N=4007	HR ¹ (95%IZ) P
preživetje brez ponovitve bolezn (primarni cilj opazovanja) – dogodki (opredeljeni v protokolu ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
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, confidence interval

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

² Dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezn: 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 96 mesecev (samo za skupine z monoterapijo)

V preglednici 5 so prikazani 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 (monotherapy arms analysis – MAA).

Preglednica 5

Analiza podatkov bolnic iz skupin z monoterapijo: preživetje brez ponovitve bolezn in celokupno preživetje po medianem trajanju spremljanja 96 mesecev (populacija ITT)

	letrozol N = 2463	tamoksifen N=2459	HR ¹ (95 % IZ)	vrednost P
Dogodki za preživetje brez ponovne bolezn (primarni cilj) ²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Čas do pojava oddaljenih metastaz (sekundarni cilj)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Celokupno preživetje (sekundarni cilj) - umrli	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Analiza cenzuriranih podatkov preživelih brez ponovitve bolezn ³	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Analiza cenzuriranih podatkov celokupnega preživetja ³	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

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

² Dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezn: 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	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
letrozol	1464	249			

¹ Po opredelitvi v protokolu, vključno z drugim primarnim rakom izven področja dojk, po zamenjavi zdravila/po več kot 2 letih.

² Prilagojeno po uporabi 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	1540	1546
število bolnic z dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni (po opredelitvi v protokolu)	330	319
razmerje ogroženosti ¹ (99 % IZ)	1,04 (0,85, 1,27)	
	letrozol→tamoksifen	tamoksifen ²
število bolnic	1540	1548
število bolnic z dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni (po opredelitvi v protokolu)	330	353
razmerje ogroženosti ¹ (99 % IZ)	0,92 (0,75, 1,12)	

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 % pri letrozolu v primerjavi z medianim povečanjem za 0,3 % pri tamoksifenu.

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

Podaljšano adjuvantno zdravljenje (študija MA-17)

V multicentrični, dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji (MA-17), ki je zajela več kot 5.100 bolnic 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 letrozolom ali v skupino s placebom za 5 let.

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

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

Kasneje, po prvi vmesni analizi, so razkrili do tedaj slepo zdravljenje in nadaljevali z odprto študijo ter 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 letrozol. V končno analizo je bilo vključenih 1.551 žensk, ki so z uporabe placeba prešle na uporabo letrozola 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=2582	placebo N=2586	HR (95 % IZ) ² vrednost P	letrozol N=2582	placebo N=2586	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 preživetje brez ponovitve bolezni	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Preživetje brez ponovitve bolezni³, z upoštevanjem smrti iz katerega koli razloga						
dogodki	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77, 1,03)
5-letno preživetje brez	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	

ponovitve bolezni						
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, confidence interval

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 Raziskovalna 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 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 letrozolom (večinoma v prvem letu zdravljenja) zelo motili simptomi, ki jih povzročata 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, 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 letrozolom prišlo do objektivnega odziva na zdravljenje 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 letrozolom in pri 25 % bolnic s tamoksifenom, $P = 0,04$) ter pri mamografiji (pri 34 % bolnic iz skupine z letrozolom in pri 16 % bolnic s tamoksifenom, $P < 0,001$). Pri skupno 45 % bolnic iz skupine z letrozolom 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 letrozol in pri 17 % bolnic, ki so prejemale tamoksifen.

Zdravljenje prve izbire

V kontroliranem, dvojno slepem preskušanju so primerjali 2,5 mg letrozola in 20 mg tamoksifena kot zdravljenje prve izbire žensk v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke. Pri 907 ženskah je bil letrozol boljši od tamoksifena, kar zadeva čas do napredovanja (primarni cilj) in celotni objektivni odziv, čas do neuspeha zdravljenja in klinično korist.

Rezultati so povzeti v preglednici 9.

Preglednica 9

Rezultati po medianem trajanju spremljanja 32 mesecev

spremenljivka	statistična mera	letrozol N = 453	tamoksifen N = 454
čas do napredovanja	mediana (95 % IZ za mediano)	9,4 meseca (8,9, 11,6 meseca)	6,0 mesecev (5,4, 6,3 meseca)
	razmerje ogroženosti (HR) (95 % IZ za HR)	0,72 (0,62, 0,83) P < 0,0001	
delež bolnic z objektivnim odzivom	popolni odziv + delni odziv (95 % IZ za delež)	145 (32 %) (28, 36 %)	95 (21 %) (17, 25 %)
	razmerje obetov (95 % IZ za razmerje obetov)	1,78 (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. V skupini z letrozolom je bil čas do napredovanja bolezni statistično značilno daljši ne glede na dominantno mesto zasevanja. Pri bolnicah z zasevki v mehkih tkivih je bil mediani čas do napredovanja bolezni 12,1 meseca pri uporabi letrozola, 6,4 meseca pri uporabi tamoksifena, pri bolnicah z visceralnimi zasevki pa je bil mediani čas do napredovanja bolezni 8,3 meseca pri uporabi letrozola, 4,6 meseca pa pri uporabi tamoksifena.

Zasnova študije je dovoljevala, da so bolnice po napredovanju bolezni lahko zamenjale zdravilo ali prekinile sodelovanje v študiji. Približno 50 % bolnic je prešlo na uporabo drugega zdravila, prehod iz ene zdravljenе skupine v drugo pa je bil do konca 36. meseca praktično zaključen. Mediani čas do zamenjave zdravila je bil 17 mesecev za prehod z uporabe letrozola na uporabo tamoksifena oziroma 13 mesecev za prehod z uporabe tamoksifena na uporabo letrozola.

Pri bolnicah, ki so prejemale letrozol kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje napredovalega raka dojke, je mediano celokupno preživetje trajalo 34 mesecev v primerjavi s 30 meseci pri bolnicah, ki so začele zdravljenje s tamoksifenom (vrednost P za test logrank ni značilna, P=0,53). Dejstvo, da uporaba letrozola ni pomenila prednosti za celokupno preživetje, je mogoče razložiti z navzkrižno zasnovano študije.

Zdravljenje druge izbire

Dve dobro kontrolirani klinični preskušanja sta primerjali dva odmerka letrozola (0,5 mg in 2,5 mg), in sicer prva z megestrolacetatom in druga z aminoglutetimidom; preskušanja sta zajeli ženske v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke, predhodno zdravljenе z antiestrogeni.

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

V drugi študiji se delež odziva med letrozolom v odmerku 2,5 mg in aminoglutetimidom ni značilno razlikoval ($P = 0,06$). Letrozol 2,5 mg je bil statistično boljši od aminoglutetimida glede časa do napredovanja ($P = 0,008$), časa do neuspeha zdravljenja ($P = 0,003$) in celokupnega preživetja ($P = 0,002$).

Rak dojke pri moških

Uporabe letrozola 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 (mediana t_{max} je 1 uro na tešče in 2 uri na poln želodec, povprečna C_{max} pa $129 \pm 20,3$ nmol/l na tešče in $98,7 \pm 18,6$ nmol/l na poln želodec), toda obseg absorpcije (AUC) se ne spremeni. Majhna sprememba hitrosti absorpcije ne velja za klinično pomembno, zato je letrozol mogoče jemati ne glede na obroke.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Izločanje

Navidezni končni eliminacijski razpolovni čas v plazmi je približno 2 do 4 dni. Pri vsakodnevni uporabi 2,5 mg je koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 2 do 6 tednih. Koncentracija v plazmi je v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7-krat večja od koncentracije, izmerjene po enkratnem odmerku 2,5 mg, ter 1,5- do 2-krat večja kot vrednosti v stanju dinamičnega ravnovesja, napovedane na podlagi koncentracij, izmerjenih po enkratnem odmerku. To kaže na rahlo nelinearnost farmakokinetike letrozola med dnevno uporabo 2,5 mg. Ker se koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja ne spreminja skozi čas, je mogoče sklepati, da ne prihaja do stalnega kopičenja letrozola.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetične lastnosti letrozola so bile sorazmerne odmerku po prejemu enkratnih peroralnih odmerkov do 10 mg (razpon odmerkov od 0,01 do 30 mg) in po vsakodnevnih odmerkih do 1,0 mg (razpon odmerkov od 0,1 do 5 mg). Po enkratnem peroralnem odmerku 30 mg je prišlo do povečanja vrednosti AUC, ki je večje od sorazmernega in je verjetno posledica zasičenja presnovnega procesa izločanja. Stabilne vrednosti so se pri vseh raziskovanih režimih odmerjanja (od 0,1 do 5,0 mg na dan) vzpostavile po 1 do 2 mesecih.

Posebne skupine

Starejše osebe

Starost ne vpliva na farmakokinetiko letrozola.

Okvara ledvic

V študiji, ki je zajela 19 prostovoljk z različnimi stopnjami delovanja ledvic (24-urni očistek kreatinina 9-116 ml/min), po enkratnem odmerku 2,5 mg niso opazali nobenega vpliva na farmakokinetiko letrozola.

Poleg zgoraj navedene študije so za oceno vpliva okvare ledvic na letrozol izvedli še kovariatno analizo podatkov iz dveh ključnih študij (študije AR/BC2 in študije AR/BC3). Izračunan očistek kreatinina (CL_{cr}) [v študiji AR/BC2 v razponu od 19 do 187 ml/min; v študiji AR/BC3 v razponu od 10 do 180 ml/min] ni pokazal statistično značilne povezanosti z najnižjimi koncentracijami letrozola v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{min}). Razen tega tudi podatki iz študij AR/BC2 in AR/BC3 pri bolnicah z metastatskim rakom dojke in uporabo letrozola kot zdravila drugega izbora ne kažejo na neugodno delovanje letrozola na očistek kreatinina oziroma na okvaro ledvične funkcije.

Iz navedenih razlogov pri bolnicah z okvaro ledvic (z očistkom kreatinina ≥ 10 ml/min) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnicah s hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina < 10 ml/min) je na voljo le malo podatkov.

Okvara jeter

V podobni študiji, v katero so bile vključene osebe z različno stopnjo delovanja jeter, so bile povprečne vrednosti AUC pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter (stopnja B po Child-Pughu) za 37 % večje kot pri zdravih osebah, vendar še vedno znotraj območja, ugotovljenega pri osebah brez okvarjenega delovanja jeter. V študiji, ki je primerjala farmakokinetiko letrozola po enkratnem peroralnem odmerku pri osmih moških s cirozo jeter in hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) in zdravih prostovoljkah (N = 8), se je AUC povečala za 95 % in t_{1/2} za 187 %. Zato je treba letrozol pri bolnicah s hudo okvaro jeter uporabljati previdno in prej pretehtati razmerje med tveganji in koristmi za posamezno bolnico.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

Peroralno dajanje letrozola podganjim samicam je povzročilo znižanje razmerij parjenja in nosečnosti ter povečano število smrti zarodka pred implantacijo.

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

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

V 104-tedenski študiji kancerogenosti na miših, pri mišjih samcih niso našli z zdravilom povezanih tumorjev. Pri samicah miši so pri vseh raziskovanih odmerkih letrozola ugotavljali večinoma od odmerka odvisno povečanje pogostnosti benignih granuloma-terka celičnih tumorjev jajčnika. Ti tumorji so domnevno povezani s farmakološkim zaviranjem tvorbe estrogenov in so lahko posledica zvišanih vrednosti LH, do katerih pride zaradi znižane koncentracije estrogenov v krvnem obtoku.

Pri brejih podganah in kuncih je letrozol po peroralnem vnosu odmerkov, ki ustrezajo kliničnim, deloval embriotoksično in fetotoksično. Pri živem plodu brejih podgan 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 gre za posreden vpliv farmakoloških lastnosti zdravila (zaviranja biosinteze estrogenov) ali za neposredno delovanje zdravila (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
koruzni škrob
hipromeloza (Methocel E-15 LV) (E464)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat

Obloga tablete

Opadry rumeno vsebuje:
hipromelozo (Methocel E-15 LV) (E464)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakiranje v pretisnih omotih iz prozornega tripleksnega PVC/PE/PVDC filma in aluminijske pretisne folije za toplotno lepljenje.

Velikosti pakiranja: 10, 14, 28, 30, 50, 60, 90 in 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Avstrija

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

H/12/00904/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 9. 2012
Datum zadnjega podaljšanja: 23. 1. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 2. 2020