

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Picozone 2,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg letrozola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 62,0 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumena, okrogla, bikonveksna.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Adjuvantno zdravljenje žensk v pomenopavzi z zgodnjim invazivnim rakom dojke, pozitivnim na hormonske receptorje.
- Podaljšano adjuvantno zdravljenje invazivnega, hormonsko odvisnega raka dojke pri ženskah v pomenopavzi, ki so 5 let prejemale standardno adjuvantno zdravljenje s tamoksifonom.
- Zdravljenje prve izbire pri ženskah v pomenopavzi s hormonsko odvisnim napredovalim rakom dojke.
- Napredovali rak dojke po ponovitvi ali napredovanju bolezni pri ženskah z naravnim ali umetno povzročnim pomenopavznim endokrinim statusom, ki so se predhodno zdravile z antiestrogeni.
- Neoadjuvantno zdravljenje žensk v pomenopavzi, ki imajo HER-2 negativen rak dojke, pozitiven na hormonske receptorje, in pri katerih zdravljenje s kemoterapijo ni primerno, takojšen kirurški poseg pa ni indiciran.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasle in starejše bolnice

Priporočeni odmerek zdravila Picozone je 2,5 mg enkrat na dan. Starejšim bolnicam ni potrebno prilagajati odmerka.

Pri bolnicah z napredovalim ali razsejanim rakom dojke je zdravljenje z zdravilom Picozone smiselno nadaljevati, dokler ne gre za očitno napredovanje tumorja.

V okviru adjuvantnega ali podaljšanega adjuvantnega zdravljenja je z uporabo zdravila Picozone smiselno nadaljevati 5 let oziroma dokler ne pride do recidiva tumorja, kar od navedenega se zgodi prej.

V okviru adjuvantnega zdravljenja je mogoče razmišljati tudi o sekvenčnem razporedu zdravljenja (2 leti z letrozolom in nato 3 leta s tamoksifenom) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

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

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih uporaba zdravila Picozone ni priporočena. Varnost in učinkovitost letrozola pri otrocih in mladostnikih, starih največ 17 let, nista bili dokazani. Podatki, ki so na voljo, so omejeni in priporočil odmerjanju ni mogoče dati.

Okvara ledvic

Pri bolnicah z ledvično insuficienco z očistkom kreatinina ≥ 10 ml/min prilagajanje odmerkov zdravila Picozone ni potrebno. Za primere z ledvično insuficienco, 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 jetrno insuficienco (Child-Pugh A ali B) ni potrebno prilagajanje odmerkov zdravila Picozone. 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 Picozone je treba jemati peroralno, mogoče ga je jemati 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 (2-3 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 zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- predmenopavzni endokrini status,
- nosečnost (glejte poglavje 4.6),
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Menopavzni status

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

Okvara ledvic

Uporaba letrozola ni bila raziskana na zadostnem številu bolnic z očistkom kreatinina manj kot 10 ml/min. Pri takih bolnicah je treba pred uvedbo letrozola skrbno pretehtati razmerje med možnimi tveganji in koristmi zdravljenja.

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).

Vpliv 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 zdravljenja ali podaljšanega adjuvantnega zdravljenja formalno 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 z letrozolom in nato 3 leta s tamoksifenom) (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).

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

Presnova letrozola se deloma odvija s pomočjo encimov CYP2A6 in CYP3A4. Cimetidin, ki je šibek in nespecifičen zaviralec encima CYP450, ni vplival na koncentracijo letrozola v plazmi. Vpliv močnih zaviralcev encima CYP450 ni znan.

Doslej nimamo kliničnih izkušenj z uporabo letrozola v kombinaciji z estrogeni ali z drugimi zdravili proti raku, razen s tamoksifenom. Tamoksifen, drugi antiestrogeni ali zdravila, ki vsebujejo estrogene, lahko zmanjšajo farmakološko delovanje letrozola. Poleg tega so dokazali, da sočasna uporaba tamoksifena in letrozola bistveno zniža koncentracijo letrozola v plazmi. Sočasni uporabi letrozola s tamoksifenom, drugimi antiestrogeni ali estrogeni se je treba izogibati.

Letrozol *in vitro* zavira citokrom P450 izoencim 2A6 in zmerno 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 hkrati ozek terapevtski indeks (npr. fenitoin in klopidozrel).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske s perimenopavznim statusom ali v rodni dobi

Letrozol smejo uporabljati samo ženske z jasno ugotovljenim pomenopavznim statusom (glejte poglavje 4.4). Obstajajo poročila o ženskah, pri katerih se je v času zdravljenja z letrozolom ponovno vzpostavilo delovanje jajčnikov kljub jasnemu pomenopavznemu 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).

Letrozol je kontraindiciran 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.

Letrozol je kontraindiciran 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 s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

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

Do neželenih učinkov je prišlo pri približno eni tretjini bolnic, ki so prejemale letrozol za zdravljenje razsejanega 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 navzea.

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

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

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

O naslednjih neželenih učinkih, naštetih v preglednici 1, so bila poročila pridobljena iz kliničnih študij in iz izkušenj z letrozolom po začetku trženja:

Preglednica 1

Neželeni učinki so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, pri čemer je uporabljen naslednji dogovor: 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: ($< 1/10.000$), neznan pogostnost (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 bolečina¹

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: levkopenija

Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost:	anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti:	hiperholesterolemija
Pogosti:	anoreksija, povečan apetit
Psihiatrične motnje	
Pogosti:	depresija
Občasni:	tesnoba (vključno z nervoznostjo), razdražljivost
Bolezni živčevja	
Pogosti:	glavobol, omotičnost
Občasni:	somnolenca, nespečnost, motnje spomina, disestezijska (vključno s parestezijami in hipestezijsko), motnje okušanja, cerebrovaskularni zaplet, sindrom karpalnega kanala
Očesne bolezni	
Občasni:	katarakta, vnetje očesa, zamegljen vid
Srčne bolezni	
Pogosti:	palpitacije ¹
Občasni:	tahikardija, ishemični srčni dogodki (vključno z razvojem nove ali s poslabšanjem obstoječe angine pectoris, z angino pectoris, pri kateri je potreben kirurški poseg, z miokardnim infarktom in z ishemijo miokarda)
Žilne bolezni	
Zelo pogosti:	vročinski oblivi
Pogosti:	hipertenzija
Občasni:	tromboflebitis (vključno s površinskim in globokim tromboflebitisom)
Redki:	pljučna embolija, arterijska tromboza, cerebrovaskularni infarkt
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni:	dispneja, kašelj
Bolezni prebavil	
Pogosti:	navzea, dispepsija ¹ , zaprtje, bolečine v trebuhu, diareja, bruhanje
Občasni:	suha usta, stomatitis ¹
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Občasni:	zvišana vrednost jetrnih encimov, hiperbilirubinemija, zlatenica
Neznana pogostnost:	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti:	povečano znojenje
Pogosti:	alopecija, izpuščaji (vključno z eritematoznim, makulopapularnim, psoriaziformnim in vezikularnim izpuščajem), suha koža
Občasni:	srbenje, urtikarija
Neznana pogostnost:	angioedem, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti:	artralgijska
Pogosti:	mialgijska, bolečine v kosteh ¹ , osteoporoza, zlomi kosti, artritis
Neznana pogostnost:	sprožilni prst
Bolezni sečil	
Občasni:	povečana pogostnost uriniranja
Motnje reprodukcije in dojk	
Pogosti:	krvavitev iz nožnice
Občasni:	izcedek iz nožnice, suhost nožnice, bolečine v dojkah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti:	utrujenost (vključno z astenijo in splošnim slabim počutjem)
Pogosti:	periferni edemi, bolečine v prsnem košu
Občasni:	generalizirani edemi, suhost sluznic, žeja, zvišana telesna temperatura
Preiskave	
Pogosti:	povečanje telesne mase
Občasni:	zmanjšanje telesne mase

¹ neželeni učinki, o katerih so poročali samo v okviru zdravljenja razsejanega raka

O nekaterih neželenih učinkih so v okviru adjuvantnega zdravljenja poročali z bistveno drugačno pogostnostjo. V naslednjih preglednicah so navedeni podatki o pomembnih razlikah pri zdravljenju z letrozolom v primerjavi z monoterapijo s tamoksifenom ter s sekvenčnim zdravljenjem z 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 = 2.448		N = 2.447	
	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 = 1.535	N = 1.527	N = 1.541
	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 obliivi	37,6 %	41,7 %**	43,9 %**
krvavitev iz nožnice	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**

* značilno manj pogosto kot pri monoterapiji z letrozolom
 ** značilno 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 učinki

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 %); tromboembolični 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

Poročali so o izoliranih 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: endokrino zdravljenje. Hormonski antagonisti in sorodne učinkovine: zaviralec aromataze, oznaka ATC: L02BG04

Farmakodinamični učinki

V primerih, v katerih je rast tumorskega tkiva odvisna od prisotnosti estrogenov in se uporablja endokrino zdravljenje, je predpogoj za odzivanje novotvorbe odstranitev spodbujanja rasti, ki ga stimulirajo estrogeni. Pri ženskah v pomenopavzi estrogeni večinoma nastajajo pod vplivom encima aromataze, ki pretvarja androgene nadledvične žleze – pretežno androstendion in testosteron - v estron in estradiol. Zaviranje biosinteze estrogenov v perifernih tkivih in v samem rakastem tkivu zato lahko dosežemo s specifičnim zaviranjem encima aromataze.

Letrozol je nesteroidni zaviralec aromataze. Encim aromatazo zavira s kompetitivno vezavo na hem v citokrom P450 aromatazi, kar vodi v zmanjšanje biosinteze estrogena v vseh tkivih, v katerih je prisoten.

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

Pri pomenopavznih bolnicah z napredovalim rakom dojke so dnevni odmerki 0,1 mg do 5 mg pri vseh zdravljenih bolnicah znižali plazemske koncentracije estradiola, estrona in estron sulfata za 75-95 % od izhodiščne vrednosti. Pri odmerkih po 0,5 mg in večjih odmerkih so bile mnoge vrednosti estrona in estron sulfata v testih pod mejo zaznavanja, kar kaže na to, da se s takšnimi odmerki doseže višja stopnja supresije estrogenov. Supresija estrogenov se je pri vseh bolnicah obdržala ves čas zdravljenja.

Letrozol je pri zaviranju delovanja aromataze visoko specifičen. Zaviranja tvorbe steroidov v nadledvični žlezi niso opazili. Pri bolnicah v pomenopavzi, zdravljenih z dnevnim odmerkom 0,1 do 5 mg letrozola, niso opazili klinično pomembnih sprememb v plazemskih koncentracijah kortizola, aldosterona, 11-deoksikortizola, 17-hidroksi-progesterona in ACTH ali sprememb plazemske aktivnosti renina. Test spodbujanja z ACTH, izveden po 6 in po 12 tednih zdravljenja z dnevnimi odmerki 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg in 5 mg ni nakazal nikakršnega zmanjšanja tvorbe 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 enkratni odmerek 0,1 mg, 0,5 mg in 2,5 mg letrozola, ali v plazemskih koncentracijah androstendiona pri bolnicah v pomenopavzi, ki so se zdravile z dnevnimi odmerki 0,1 mg do 5 mg letrozola, niso opazili nobenih sprememb, kar kaže, da zaviranje biosinteze estrogenov ne vodi v kopičenje androgenih predstopenj (prekurzorjev). Pri bolnicah letrozol ne vpliva na plazemsko raven LH in FSH in tudi ne na delovanje ščitnice, kar je bilo ovrednoteno s TSH in testom privzema T₄ in 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. tamoksifen 5 let; B. letrozol 5 let; C. 2 leti tamoksifen, nato 3 leta letrozol; D. 2 leti letrozol, nato 3 leta tamoksifen.

Primarni cilj opazovanja je bilo preživetje brez ponovitve bolezni (disease free survival-DFS), sekundarni cilji opazovanja pa so bili čas do pojava oddaljenih metastaz (time to distant metastasis-TDM), preživetje brez oddaljene ponovitve bolezni (distant disease free survival-DDFS), celokupno preživetje, preživetje brez generalizacije bolezni (systemic disease-free survival-SDFS), invazivni rak kontralateralne dojke in čas do ponovitve raka dojke.

Rezultati glede učinkovitosti po medianem trajanju spremljanja 26 in 60 mesecev

Podatki v preglednici 4 kažejo rezultate primarne osrednje analize podatkov iz skupin bolnic, ki so prejemale monoterapijo (skupin A in B), in skupin bolnic, ki so prejemale eno zdravilo za drugim (skupin C in D) po medianem trajanju zdravljenja 24 mesecev in medianem trajanju spremljanja bolnic 26 mesecev oziroma po medianem trajanju zdravljenja 32 mesecev in medianem trajanju spremljanja bolnic 60 mesecev.

Delež bolnic s 5-letnim preživetjem brez ponovitve bolezni je bil v skupini z letrozolom 84 %, v skupini s tamoksifenom pa 81,4 %.

Preglednica 4 Primarna osrednja analiza: preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje po medianem trajanju spremljanja 26 mesecev oziroma 60 mesecev (populacija z namenom zdravljenja – intention to treat (ITT))

Primarna osnovna analiza						
mediano trajanje spremljanja 26 mesecev			mediano trajanje spremljanja 60 mesecev			
letrozol N = 4.003	tamoksifen N = 4.007	HR ¹ (95-% IZ) P	letrozol N = 4.003	tamoksifen N = 4.007	HR ¹ (95-% IZ) P	

preživetje brez ponovitve bolezni (primarni cilj opazovanja) – dogodki (opredeljeni v protokolu ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 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

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

² dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni: lokalni recidiv, oddaljene metastaze, invazivni rak kontralateralne dojke, pojav drugega primarnega raka (izven področja dojk), smrt iz katerega koli 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.

Preglednica 5 Analiza podatkov bolnic iz skupin z monoterapijo: preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje po medianem trajanju spremljanja 96 mesecev (populacija ITT)

	letrozol N = 2.463	tamoksifen N = 2.459	razmerje ogroženosti ¹ (95-% IZ)	vrednost P
dogodki za preživetje brez ponovitve bolezni (primarni cilj opazovanja) ²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
čas do pojava oddaljenih metastaz (sekundarni cilj opazovanja)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
celokupno preživetje (sekundarni cilj opazovanja) - umrli	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
analiza cenzuriranih podatkov preživetja brez ponovitve bolezni 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 bolezni: lokalni recidiv, oddaljene metastaze, invazivni rak kontralateralne dojke, pojav drugega primarnega raka (izven področja dojk), smrt iz katerega koli 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 treatments 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 o preživetju brez ponovitve bolezni pri uporabi letrozola kot prvega hormonskega zdravila (populacija s sekvenčno zamenjavo zdravil)

	N	število dogodkov ¹	razmerje ogroženosti ²	(97,5-% interval zaupanja)	Coxov model vrednost P
[letrozol →] tamoksifen	1.460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72

letrozol	1.464	249			
-----------------	-------	-----	--	--	--

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

² prilagojeno na uporabo kemoterapije

Pri parni primerjavi podatkov o preživetju brez ponovitve bolezni, celokupnem preživetju, preživetju brez generalizacije bolezni in preživetju brez oddaljene ponovitve bolezni se ti med bolnicami, ki so bile randomizirane v skupini z zamenjavo zdravil, niso značilno razlikovali (preglednica 7).

Preglednica 7 Analiza sekvenčnega zdravljenja pri bolnicah, ki so bile randomizirane v tovrstne skupine (skupine STA-R): preživetje brez ponovitve bolezni (populacija ITT STA-R)

	letrozol → tamoksifen	letrozol
število bolnic	1.540	1.546
število bolnic z dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni (po opredelitvi v protokolu)	330	319
razmerje ogroženosti ¹ (99-% IZ)	1,04 (0,85, 1,27)	
	letrozol → tamoksifen	tamoksifen²
število bolnic	1.540	1.548
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)

² 626 (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 načinoma 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) so 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 zmanjšal tveganje recidiva raka dojke za 42 % (razmerje ogroženosti 0,58; 95-odstotni 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-odstotni 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)

	mediano trajanje spremljanja 28 mesecev ¹			mediano trajanje spremljanja 62 mesecev		
	letrozol N = 2.582	placebo N = 2.586	HR (95-% IZ) ² P-vrednost	letrozol N = 2.582	placebo N = 2.586	HR (95-% IZ) ² P-vrednost
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 vzroka						
dogodki	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3 %)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77, 1,03)
5-letno preživetje brez ponovitve bolezni	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
oddaljene metastaze						
dogodki	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70, 1,10)
celokupno preživetje						
umrli	51 (2 %)	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)
<p>HR = razmerje ogroženosti, hazard ratio; IZ = interval zaupanja</p> <p>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. Prikazani so rezultati analize, v kateri niso upoštevali te selektivne zamenjave zdravil.</p> <p>² s stratifikacijo na receptorski status, status bezgavk in predhodno adjuvantno kemoterapijo.</p> <p>³ dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni po protokolu: lokalni recidiv, oddaljenje metastaze ali pojav raka na kontralateralni dojki.</p> <p>⁴ eksploratorna analiza s cenzuriranjem časa spremljanja bolnic iz skupine s placebom na datum zamenjave zdravila (če je do nje prišlo).</p> <p>⁵ mediano trajanje spremljanja 62 mesecev</p> <p>⁶ mediano trajanje spremljanja do zamenjave zdravila (če je do nje prišlo) 37 mesecev</p>						

V podštudiji dogodkov na kosteh v okviru študije M-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 značilno več žensk iz skupine z letrozolom (večinoma v prvem letu zdravljenja) zelo motili simptomi, ki jih povzročajo estrogenska deprivacija – vročinski oblivi in suhost nožnice. Simptomi, ki so motili večino bolnic v obeh zdravljenih skupinah, so bili bolečine v mišicah, in sicer s statistično značilno razliko v prid placebu.

Neoadjuvantno zdravljenje

Dvojno slepo preskušanje (P024) so izvajali pri 337 bolnicah v pomenopavzi z rakom dojke, ki so jih naključno razporedili bodisi v skupino, v kateri so bolnice 4 mesece prejemale letrozol v odmerku 2,5 mg, ali pa v skupino, v kateri so 4 mesece prejemale tamoksifen. Ob izhodišču so imele vse bolnice tumorski stadij T2-T4c, N0-2, M0, in ER in/ali PgR pozitiven receptorski status, nobena od bolnic pa ni bila primerna za konzervirajoče kirurško zdravljenje dojke. Na podlagi klinične ocene je pri 55 % bolnic iz skupine z letrozolom prišlo do objektivnega odziva na zdravljenje v primerjavi s 36 % bolnic iz skupine s tamoksifenom ($P < 0,001$). Ta rezultat so 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.

Zdravilo prvega izbora

V kontroliranem dvojno slepem preskušanju so primerjali primernost letrozola v odmerku 2,5 mg s primernostjo tamoksifena v odmerku 20 mg za začetek zdravljenja pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke. Pri 907 ženskah je bil letrozol boljši od tamoksifena glede časa do napredovanja (kar je bil primarni cilj opazovanja) in celotnega objektivnega odziva, časa do prenehanja učinkovitosti zdravljenja in kliničnih koristi.

Rezultati so povzeti v preglednici 9:

Preglednica 9 Rezultati po medianem trajanju spremljanja 32 mesecev

spremenljivka	statistični parametri	letrozol n=453	tamoksifen n=454
čas do napredovanja	mediana	9,4 meseca	6,0 meseca
	(95-% IZ za mediano)	(8,9; 11,6 meseca)	(5,4; 6,3 meseca)
	razmerje ogroženosti (HR)	0,72	
	(95-% IZ za HR)	(0,62; 0,83)	
		$P < 0,0001$	
delež bolnic z objektivnim odzivom	CR + PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95-% IZ za delež)	(28; 36 %)	(17; 25 %)
	razmerje obetov	1,78	
	(95-% IZ za razmerje obetov)	(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 uporabo 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 (P -vrednost za test logrank ni značilna, $P = 0,53$). Dejstvo, da uporaba letrozola ni pomenila prednosti za celokupno preživetje, je mogoče razložiti z navzkrižno zasnovo študije.

Zdravilo drugega izbora

Izvedli so dve dobro kontrolirani klinični preskušanja, v katerih so pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke, ki so že prejemale antiestrogene, primerjali dva odmerka letrozola (0,5 mg in 2,5 mg) z uporabo megestrol acetata oziroma aminoglutetimida.

Čas do napredovanja bolezni se med skupinama bolnic (skupino z letrozolom 2,5 mg in skupino z megestrol acetatom) ni značilno razlikoval ($P = 0,07$). Statistično značilno razliko v prid letrozolu 2,5 mg v primerjavi z megestrol acetatom pa so opazili pri deležu bolnic z objektivnim celokupnim odzivom tumorja (24 % v primerjavi s 16 %, $P = 0,04$) in pri času do prenehanja učinkovitosti zdravljenja ($P = 0,04$). Celokupno preživetje se med obema skupinama bolnic ni statistično značilno razlikovalo ($P = 0,2$).

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

Rak dojke pri moških

Uporabe letrozola pri moških z rakom dojke niso preučevali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Letrozol se iz prebavil absorbira hitro in popolnoma (povprečna absolutna biološka uporabnost: 99,9 %). Hrana nekoliko zmanjša hitrost absorpcije (mediani t_{max} : 1 uro na tešče proti 2 urama po obroku; in srednja C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l na tešče proti $98,7 \pm 18,6$ nmol/l po obroku, a se obseg absorpcije (AUC) ne spremeni. Menijo, da manjši učinek na hitrost absorpcije ni klinično relevanten, zato se letrozol lahko jemlje ne glede na čas obrokov.

Porazdelitev:

Okrog 60 % letrozola se veže na plazemske beljakovine, predvsem na albumin (55 %). Koncentracija letrozola v eritrocitih je približno 80 % koncentracije v plazmi. Po vnosu 2,5 mg s ^{14}C označenega letrozola je približno 82 % radioaktivnosti v plazmi pripadalo nespremenjeni spojini. Sistemska izpostavljenost presnovkom je torej nizka. Letrozol se hitro in v veliki meri porazdeli po tkivih. Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je okrog $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformacija:

Poglavitna pot odstranjevanja letrozola iz telesa je presnova v farmakološko neaktiven karbinolni presnovek (s presnovnim očistkom $Cl_m = 2,1$ l/h), a je v primerjavi s pretokom krvi skozi jetra (okrog 90 l/h) razmeroma počasna. Ugotovili so, da 3A4 in 2A6 izoenzima citokroma P450 lahko spreminjata letrozol v ta presnovek. Nastajanje manj pomembnih neidentificiranih presnovkov in neposredno izločanje preko ledvic in blata imata le manj pomembno vlogo v celokupnem izločanju letrozola iz telesa. V dveh tednih po vnosu 2,5 mg s ^{14}C označenega letrozola zdravim prostovoljkam v pomenopavzi so $88,2 \pm 7,6$ % radioaktivnosti določili iz urina in $3,8 \pm 0,9$ % iz blata. Vsaj 75 % radioaktivnosti, določene iz urina do 216 ur po vnosu ($84,7 \pm 7,8$ % odmerka), so pripisali glukuronidu karbinolnega presnovka, okrog 9 % dvema neidentificiranima presnovkoma, 6 % pa nespremenjenemu letrozolu.

Izločanje

Navidezni končni razpolovni čas v plazmi je okrog 2 do 4 dni. Pri vsakodnevem vnosu 2,5 mg je raven v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 2 do 6 tednih. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 7-krat višja kot koncentracija, izmerjena po enkratnem 2,5-mg odmerku, in 1,5-krat do 2-krat višja kot koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja, napovedana iz koncentracij, izmerjenih po enkratnem odmerku, kar kaže na blago nelinearnost v farmakokinetiki letrozola pri dnevnem odmerku 2,5 mg. Ker se koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja ne spreminja, lahko sklepamo, 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 vsakodnevih 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 bilo nekoliko večje od sorazmerne. Tako povečanje vrednosti AUC, ki je večje od sorazmerne, 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 bolnikov

Starejše osebe

Starost ni vplivala na farmakokinetiko letrozola.

Okvara ledvic

V študiji, ki je zajela 19 prostovoljk z različnimi stopnjami delovanja ledvic (24-urni očistek kreatinina 9-116 ml/min), po enkratnem 2,5-mg odmerku niso opazili vpliva na farmakokinetiko letrozola. Poleg zgoraj navedene študije so za oceno vpliva okvare ledvic na letrozol izvedli še kovariantno 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, ki je zajela osebe z različnimi stopnjami delovanja jeter, so bile povprečne vrednosti AUC pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) za 37 % večje kot pri osebah z normalnim delovanjem, a še vedno v mejah, opaženih pri osebah brez okvarjenega delovanja jeter. V študiji, v kateri so primerjali farmakokinetiko letrozola po enkratnem peroralnem odmerku pri osmih osebah moškega spola s cirozo jeter in hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) s farmakokinetiko pri zdravih prostovoljkah ($N = 8$), je bila AUC večja za 95 %, $t_{1/2}$ pa daljši 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

Pri vrsti predkliničnih študij varnosti, opravljenih na običajnih živalskih vrstah, niso opazili nikakršnih znakov sistemske toksičnosti ali toksičnosti za tarčne organe.

Letrozol je pokazal nizko stopnjo akutne toksičnosti pri glodalcih, izpostavljenih odmerkom do največ 2000 mg/kg. Pri psih je letrozol povzročal znake zmerne toksičnosti pri odmerku 100 mg/kg.

Poglavitna opažanja iz študij toksičnosti ponavljajočih se odmerkov na podganah in psih v trajanju do največ 12 mesecev lahko pripišemo 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 brejosti ter povečano število smrti zarodka pred implantacijo.

Preiskave mutagenega potenciala letrozola niti *in vitro* niti *in vivo* niso razkrile znakov kakršne koli oblike genotoksičnosti.

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

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 ovarijskih granulosa-teka celičnih tumorjev. 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 podganah, ki so imele živ plod, je prišlo do povečane pogostnosti malformacij ploda, vključno s kupolasto obliko glave in zraščanim vratnim/osrednjim delom vretenc. Pri kuncih niso opazili 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 opazovanja so bila omejena na takšna, ki so povezana z znanim farmakološkim delovanjem, kar predstavlja edini pomemben pomislek glede varnosti uporabe pri ljudeh, ki izhaja iz študij na živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
hipromeloza (6 mPas)
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat
smukec
olje bombaževega semena
rumeni železov oksid (E 172)
rdeči železov oksid (E 172)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za zagotovitev zaščite pred vlago zdravilo shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/aluminija.

Velikost pakiranja:

10 filmsko obloženih tablet

30 filmsko obloženih tablet

100 filmsko obloženih tablet (10 x 10 filmsko obloženih tablet)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

H/08/01256/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 11. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 8. 10. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 10. 2017