

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Letrozol Lek 2,5 mg filmsko obložene tablete

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena tableta vsebuje 2,5 mg letrozola.

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta

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

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

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

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

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

##### Odmerjanje

*Odrasle in starejše bolnice*

Priporočeni odmerek zdravila Letrozol Lek je 2,5 mg enkrat na dan. Pri starejših ni potrebno prilagajanje odmerka.

Pri bolnicah z napredovalim ali metastaziranim rakom dojke je zdravljenje z zdravilom Letrozol Lek smiselno nadaljevati, dokler napredovanje tumorja ne postane očitno.

V okviru adjuvantnega in podaljšanega adjuvantnega zdravljenja je z uporabo zdravila Letrozol Lek

smiselno nadaljevati 5 let ali dokler ne pride do recidiva tumorja, karkoli 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).

#### *Pediatrična populacija*

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

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnicah z insuficienco ledvic, pri katerih je očistek kreatinina 10 ml/min, ni potrebno prilagajanje odmerjanja zdravila Letrozol Lek. Za primere s poslabšanim delovanjem ledvic, pri katerem je očistek kreatinina manjši od 10 ml/min, ni na voljo dovolj podatkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnicah z blago do zmerno poslabšanim delovanjem jeter (Child-Pugh razreda A ali B) prilagajanje odmerkov zdravila Letrozol Lek ni potrebno. Za bolnice s hudo okvaro jeter ni na voljo dovolj podatkov. Bolnice s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) potrebujejo skrben zdravniški nadzor (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Način uporabe*

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Menopavzni status

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

#### Okvara ledvic

Letrozola niso preizkušali na zadostnem številu žensk z očistkom kreatinina, manjšim od 10 ml/min. Pred uporabo zdravila Letrozol Lek je treba skrbno pretehtati možna tveganja oz. prednosti uporabe zdravila pri teh bolnicah.

#### Okvara jeter

Pri bolnicah s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) sta bila sistemska izpostavljenost in končni razpolovni čas približno dvakrat večja kot pri zdravih prostovoljkah. Pri takih bolnicah je zato potreben skrben zdravniški nadzor (glejte poglavje 5.2).

#### Učinek na kosti

Letrozol močno znižuje raven estrogena. Pri bolnicah z osteoporozo in/ali zlomi v anamnezi, pri katerih je prisotno povečano tveganje za pojav osteoporoze, je treba pred začetkom adjuvantnega in podaljšanega adjuvantnega zdravljenja preveriti mineralno gostoto kosti. Med in po zdravljenju z letrozolom je treba bolnice pregledovati. Uvesti je treba primerno zdravljenje ali profilakso osteoporoze ter bolnice pozorno spremljati. Glede na varnostni profil posamezne bolnice 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 zdravila Letrozol Lek s tamoksifenom, z drugimi antiestrogeni ali z zdravili, ki vsebujejo estrogen, se je treba izogibati, saj lahko navedena zdravila zmanjšajo farmakološko delovanje letrozola (glejte poglavje 4.5).

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

Letrozol *in vitro* zavira citokrom P450, izoencim 2A6 in zmerno izoencim 2C19, vendar klinični pomen tega pojava ni znan. Zaradi navedenega 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 klopidoget).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Bolnice v perimenopavzni ali rodni dobi

Zdravilo Letrozol Lek smejo uporabljati samo ženske z jasno ugotovljenim postmenopavznim statusom (glejte poglavje 4.4). Obstajajo poročila o ženskah, pri katerih se je v času zdravljenja z zdravilom Letrozol Lek ponovno vzpostavilo delovanje jajčnikov kljub jasnemu postmenopavznemu statusu na začetku zdravljenja, zato se mora zdravnik z bolnico pogovoriti o ustrezni kontracepciji, kadar je to potrebno.

#### Nosečnost

Na podlagi izkušenj pri ljudeh, ki vključujejo tudi posamezne primere prirojenih okvar (zraščene male sramne ustnice, neopredeljene genitalije glede spola), lahko zdravilo Letrozol Lek povzroča kongenitalne malformacije, če ga jemljejo nosečnice. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Med nosečnostjo je uporaba zdravila Letrozol Lek kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

#### Dojenje

Ni znano, ali se letrozol in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Med dojenjem je uporaba zdravila Letrozol Lek kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### Plodnost

Letrozol farmakološko deluje tako, da z zaviranjem aromataze zmanjšuje nastajanje estrogenov. Pri ženskah pred menopavzo je posledica zaviranja sinteze estrogenov 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 upravljanje strojev**

Zdravilo Letrozol Lek ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Ker so pri uporabi letrozola opazili utrujenost in omotico, občasno so poročali tudi o zaspanosti, je pri upravljanju motornih vozil in uporabi strojev priporočena previdnost.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

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

Do neželenih učinkov je prišlo pri približno tretjini bolnic, zdravljenih z letrozolom pri metastazah, 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 poročali najpogosteje, so bili vročinski oblivi, hiperholesterolemija, artralgija, 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.

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

#### **Preglednica 1:**

Neželeni učinki so navedeni glede na pogostnost, in sicer od najbolj do najmanj pogostih v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti  $\geq 10\%$ , pogosti  $\geq 1\%$  do  $< 10\%$ , občasni  $\geq 0,1\%$  do  $< 1\%$ , redki  $\geq 0,01\%$  do  $< 0,1\%$ , zelo redki  $< 0,01\%$ , neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b> |
|------------------------------------------|

|                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Občasni:                                                                           | okužba sečil                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Občasni:                                                                           | tumorska bolečina <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Občasni:                                                                           | levkopenija                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Pogostnost neznana:                                                                | anafilaktična reakcija                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>                                              |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Zelo pogosti:                                                                      | hiperholesterolemija                                                                                                                                                                                                                             |
| Pogosti:                                                                           | anoreksija, povečan apetit                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Psihiatrične motnje</b>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Pogosti:                                                                           | depresija                                                                                                                                                                                                                                        |
| Občasni:                                                                           | anksioznost (vključno z živčnostjo), razdražljivost                                                                                                                                                                                              |
| <b>Bolezni živčevja</b>                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Pogosti:                                                                           | glavobol, omotica                                                                                                                                                                                                                                |
| Občasni:                                                                           | somnolenca, nespečnost, motnje spomina, disestezija (vključno s parastezijo in hipotezijo), motnje okušanja, cerebrovaskularni zaplet                                                                                                            |
| <b>Očesne bolezni</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Občasni:                                                                           | katarakta, očesno vnetje, zamegljen vid                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Srčne bolezni</b>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Občasni:                                                                           | palpitacije <sup>1</sup> , 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) |
| <b>Žilne bolezni</b>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Zelo pogosti:                                                                      | vročinski oblivi                                                                                                                                                                                                                                 |
| Pogosti:                                                                           | hipertenzija                                                                                                                                                                                                                                     |
| Občasni:                                                                           | tromboflebitis (vključno s površinskim in z globokim venskim tromboflebitisom)                                                                                                                                                                   |
| Redki:                                                                             | pljučna embolija, arterijska tromboza, cerebrovaskularni infarkt                                                                                                                                                                                 |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Občasni:                                                                           | dispneja, kašelj                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Pogosti:                                                                           | slabost, dispepsija <sup>1</sup> , zaprtje, bolečine v trebuhu, driska, bruhanje                                                                                                                                                                 |
| Občasni:                                                                           | suha usta, stomatitis <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Občasni:                                                                           | povečane ravni jetrnih encimov                                                                                                                                                                                                                   |
| Pogostnost neznana:                                                                | hepatitis                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Zelo pogosti:                                                                      | čezmerno potenje                                                                                                                                                                                                                                 |
| Pogosti:                                                                           | alopecija, izpuščaji (vključno z eritematoznim, makulopapularnim, psoriaziformnim in vezikularnim izpuščajem), suha koža                                                                                                                         |
| Občasni:                                                                           | pruritus, urtikarija                                                                                                                                                                                                                             |
| Pogostnost neznana:                                                                | angioedem, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem                                                                                                                                                                                  |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Zelo pogosti:                                                                      | artralgija                                                                                                                                                                                                                                       |
| Pogosti:                                                                           | mialgija, bolečine v kosteh <sup>1</sup> , osteoporoza, zlomi kosti                                                                                                                                                                              |

|                                                        |                                                                  |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Občasni:                                               | artritis                                                         |
| <b>Bolezni sečil</b>                                   |                                                                  |
| Občasni:                                               | pogostejše uriniranje                                            |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                     |                                                                  |
| Pogosti:                                               | vaginalne krvavitve                                              |
| Občasni:                                               | izcedek iz nožnice, suha nožnica, bolečine v prsih               |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> |                                                                  |
| Zelo pogosti:                                          | utrujenost (vključno z astenijo in splošnim slabim počutjem)     |
| Pogosti:                                               | periferni edem                                                   |
| Občasni:                                               | generaliziran edem, suha ustna sluznica, občutek žeje, pireksija |
| <b>Preiskave</b>                                       |                                                                  |
| Pogosti:                                               | povečanje telesne teže                                           |
| Občasni:                                               | zmanjšanje telesne teže                                          |

<sup>1</sup> 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 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|
| zlom kosti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 10,1 % (13,8 %)      | 7,1 % (10,5 %)         |
| osteoporoza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 5,1 % (5,1 %)        | 2,7 % (2,7 %)          |
| tromboembolični dogodki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2,1 % (2,9 %)        | 3,6 % (4,5 %)          |
| miokardni infarkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1,0 % (1,5 %)        | 0,5 % (1,0 %)          |
| hiperplazija endometrija / rak endometrija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,2 % (0,4 %)        | 2,3 % (2,9 %)          |
| Opomba: mediana vrednost trajanja zdravljenja je bila 60 mesecev. Obdobje poročanja neželenih učinkov vključuje obdobje zdravljenja in 30 dni po zaključku zdravljenja. Odstotki v oklepaju opisujejo pogostnost dogodkov kadarkoli po randomizaciji, kar vključuje tudi čas zdravljenja po zaključku študije. Mediano trajanje spremljanja bolnic po zaključku študije je bilo 73 mesecev. |                      |                        |

**Preglednica 3: Sekvenčno zdravljenje v primerjavi z monoterapijo z letrozolom – neželeni dogodki, katerih pogostnost se pomembno razlikuje**

|             | Letrozol monoterapija | Letrozol - >Tamoksifen | Tamoksifen- >Letrozol |
|-------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| zlomi kosti | 9,9 %                 | 7,6 %*                 | 9,6 %                 |

|                                                                                                                                                                                                                       |        |          |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|----------|
| proliferativne spremembe endometrija                                                                                                                                                                                  | 0,7 %  | 3,4 %**  | 1,7 %**  |
| hiperholesterolemija                                                                                                                                                                                                  | 52,5 % | 44,2 %*  | 40,8 %*  |
| vročinski oblivi                                                                                                                                                                                                      | 37,7 % | 41,7 %** | 43,9 %** |
| krvavitve iz nožnice                                                                                                                                                                                                  | 6,3 %  | 9,6 %**  | 12,7 %** |
| * bistveno manj pogosto kot pri monoterapiji z letrozolom<br>** bistveno bolj pogosto kot pri monoterapiji z letrozolom<br>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 pectoris, pri kateri je potreben kirurški poseg (1,0 % v primerjavi z 1,0 %); srčno popuščanje (1,1 % v primerjavi z 0,6 %); hipertenzija (5,6 % v primerjavi s 5,7 %); cerebrovaskularni zaplet/tranzitorna ishemična ataka (2,1 % v primerjavi z 1,9 %).

V okviru podaljšanega adjuvantnega zdravljenja z letrozolom (z mediano vrednostjo trajanja zdravljenja 5 let) oziroma s placebom (z mediano vrednostjo trajanja zdravljenja 3 leta) so poročali o naslednjih dogodkih: angina pectoris, pri kateri je potreben kirurški poseg (0,8 % v primerjavi z 0,6 %); razvoj nove ali poslabšanje obstoječe angine pectoris (1,4 % v primerjavi z 1,0 %); miokardni infarkt (1,0 % v primerjavi z 0,7 %); tromboembolični dogodek\* (0,9 % v primerjavi z 0,3 %); možganska kap/tranzitorna ishemična ataka\* (1,5 % v primerjavi z 0,8 %).

Pri dogodkih, označenih z \*, je bila razlika med zdravljema 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.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročali so o posameznih primerih prevelikega odmerjanja letrozola.

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Endokrino zdravljenje. Hormonski antagonisti in sorodne učinkovine: zaviralec aromataze, oznaka ATC: L02BG04.

#### Farmakodinamični učinki

V primerih, v katerih je rast tumorskega tkiva odvisna od prisotnosti estrogenov in se uporablja endokrino zdravljenje, je predpogoj za odziv tumorja ukinitvev spodbujanja rasti, ki ga posredujejo estrogeni. Pri ženskah v pomenopavzi estrogeni izvirajo predvsem iz delovanja encima aromataze, ki spreminja

androgene nadledvične žleze, predvsem primarno androstendion in testosteron, v estron in estradiol. Biosintezo estrogenov v perifernih tkivih in v samem rakastem tkivu zato lahko zavremo tako, da specifično zavremo aromatazo.

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

Pri zdravih ženskah v pomenopavzi posamezni odmerki 0,1 mg, 0,5 mg in 2,5 mg letrozola znižajo koncentracije estrona in estradiola v serumu za 75 %, 78 % oziroma 78 % od izhodiščne vrednosti. Najvišjo raven zaviranja doseže zdravilo v 48-78 urah.

Pri bolnicah v pomenopavzi z napredujočim rakom dojke dnevni so odmerki po 0,1 mg do 5 mg pri vseh zdravljenih bolnicah zmanjšali plazemsko koncentracijo estradiola, estrona in estronovega sulfata za 75-95 % od izhodiščne vrednosti. Pri odmerkih 0,5 mg ali več so bile vrednosti estrona in estronovega sulfata pri testiranjih pogosto pod mejo merljivosti, kar kaže na to, da je s takimi odmerki mogoče doseči večjo supresijo estrogenov. Supresija estrogenov je bila pri vseh teh bolnicah ohranjena ves čas zdravljenja.

Letrozol zelo specifično zavira aktivnost aromataze. Motenj nastajanja steroidov v nadledvičnih žlezah niso opazili. Pri bolnicah v pomenopavzi, zdravljenih z dnevnim odmerkom 0,1 do 5 mg letrozola, niso opazili klinično pomembnih sprememb plazemskih koncentracij kortizola, aldosterona, 11-deoksikortizola, 17-hidroksiprogesterona in ACTH ali sprememb aktivnosti renina v plazmi. Rezultati testa spodbujanja z ACTH, ki so ga izvajali 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, niso pokazali, da bi bilo nastajanje aldosterona ali kortizola kakorkoli zmanjšano. Dodajanje glukokortikoidov in mineralokortikoidov zato ni potrebno.

Pri zdravih ženskah v pomenopavzi, ki so prejele enkratne odmerke 0,1 mg, 0,5 mg ali 2,5 mg letrozola, niso opazili nobenih sprememb v koncentracijah androgenov (androstendiona in testosterona) v plazmi, pa tudi pri postmenopavznih bolnicah, ki so prejemale dnevne odmerke od 0,1 mg do 5 mg, niso opazili sprememb v koncentraciji androstendiona v plazmi. To kaže, da preprečevanja biosinteze estrogenov ne povzroča kopičenja prekurzorjev androgenih hormonov. Letrozol pri bolnicah ne vpliva niti na ravni LH in FSH v plazmi niti na delovanje ščitnice, ocenjeno z meritvijo vrednosti TSH in T4 ter testom privzema T3.

Adjuvantno zdravljenje

*Študija BIG 1-98*

Študija BIG-98 je bila multicentrična, dvojno slepa študija, v kateri so več kot 8.000 žensk v pomenopavzi z zgodnjim rakom dojke, pozitivnim na hormonske receptorje, randomizirali tako, da so prejemale eno od naslednjih shem zdravljenja:

- A. tamoksifen 5 let;
- B. letrozol 5 let;
- C. 2 leti tamoksifen, nato 3 leta letrozol;
- D. 2 leti letrozol, nato 3 leta tamoksifen.

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

*Rezultati glede učinkovitosti po medianem trajanju spremljanja 26 in 60 mesecev*

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

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

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

| Primarna osnovna analiza                                                                                       |                    |                      |                                         |                    |                      |                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------------------------|--------------------|----------------------|-------------------------------|
| mediano trajanje spremljanja 26 mesecev                                                                        |                    |                      | mediano trajanje spremljanja 60 mesecev |                    |                      |                               |
|                                                                                                                | Letrozol<br>N=4003 | Tamoksifen<br>N=4007 | HR <sup>1</sup><br>(95 % IZ)            | Letrozol<br>N=4003 | Tamoksifen<br>N=4007 | HR <sup>1</sup> (95 %<br>IZ)  |
|                                                                                                                |                    |                      | <i>P</i>                                |                    |                      | <i>P</i>                      |
| preživetje brez ponovitve bolezni (primarni cilj opazovanja) - dogodki (opredeljeni v protokolu <sup>2</sup> ) | 351                | 428                  | 0,81<br>(0,70, 0,93)<br>0,003           | 585                | 664                  | 0,86<br>(0,77, 0,96)<br>0,008 |
| celokupno preživetje (sekundarni cilj opazovanja) število umrlih                                               | 166                | 192                  | 0,86<br>(0,70, 1,06)                    | 330                | 374                  | 0,87<br>(0,75, 1,01)          |

HR = razmerje ogroženosti (hazard ratio); IZ = interval zaupanja

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

<sup>2</sup> dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni: lokalni recidiv, oddaljene metastaze, invazivni rak kontralateralne dojke, pojav drugega primarnega raka (izven področja dojke), smrt iz katerega koli vzroka brez predhodnega dogodka, ki bi bil povezan z rakom

*Rezultati po medianem trajanju spremljanja 73 mesecev (samo za skupine z monoterapijo)*

V Preglednici 5 so prikazani dodatni dolgoročni rezultati učinkovitosti monoterapije z letrozolom v primerjavi z monoterapijo s tamoksifenom (po medianem trajanju adjuvantnega zdravljenja 5 let) na osnovi analize podatkov bolnic iz skupin z monoterapijo.

**Preglednica 5: Analiza podatkov bolnic iz skupin z monoterapijo: preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje po medianem trajanju spremljanja 73 mesecev (populacija ITT)**

|                                               | Letrozol | Tamoksifen<br>N=2459 | Razmerje<br>ogroženosti <sup>1</sup><br>(95% CI) | Vrednost<br>P |
|-----------------------------------------------|----------|----------------------|--------------------------------------------------|---------------|
| dogodki za preživ. brez pon.bol. (prim. cilj) | 509      | 565                  | 0,88 (0,78, 0,99)                                | 0,03          |

|                                                            |     |     |                   |       |
|------------------------------------------------------------|-----|-----|-------------------|-------|
| op.) <sup>2</sup>                                          |     |     |                   |       |
| čas do pojava oddaljenih metastaz (sek. cilj op.)          | 257 | 298 | 0,85 (0,72, 1,00) | 0,045 |
| celokupno preživetje (sek. cilj op.) - umrli               | 303 | 343 | 0,87 (0,75, 1,02) | 0,08  |
| analiza cenz. podatkov preživ. brez pon. bol. <sup>3</sup> | 509 | 543 | 0,85 (0,75, 0,96) |       |
| analiza cenz. podatkov celokupnega preživetja <sup>3</sup> | 303 | 338 | 0,82 (0,70, 0,96) |       |

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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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: podatki o preživetju brez ponovitve bolezni pri uporabi letrozola kot prvega hormonskega zdravila (populacija s sekvenčno zamenjavo zdravil)**

|                              | N    | Število dogodkov <sup>1</sup> | Razmerje ogroženosti <sup>2</sup> | (97,5 % interval zaupanja) | Coxov model vrednost P |
|------------------------------|------|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|------------------------|
| <b>[Letrozol→]Tamoksifen</b> | 1460 | 160                           | 0,92                              | (0,72, 1,17)               | 0,42                   |
| <b>Letrozol</b>              | 1463 | 178                           |                                   |                            |                        |

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

<sup>2</sup> 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)**

|                                                                                                      | <b>Letrozol → Tamoksifen</b> | <b>Letrozol</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------|
| Število bolnic                                                                                       | 1540                         | 1546            |
| Število bolnic z dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni (po opredelitvi v protokolu) | 236                          | 248             |

|                                                                                                   |                                  |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| Razmerje ogroženosti <sup>1</sup> (99 % IZ)                                                       | 0,96 (0,76, 1,21)                |                               |
|                                                                                                   | <b>Letrozol →<br/>Tamoksifen</b> | <b>Tamoksifen<sup>2</sup></b> |
| Število bolnic                                                                                    | 1540                             | 1548                          |
| Število bolnic z dogodki za določanje preživetja brez znakov bolezni (po opredelitvi v protokolu) | 236                              | 269                           |
| Razmerje ogroženosti <sup>1</sup> (99 % IZ)                                                       | 0,87 (0,69, 1,09)                |                               |

<sup>1</sup> prilagojeno na uporabo kemoterapije (možnosti da/ne)

<sup>2</sup> 624 (40%) bolnic iz skupine s tamoksifenom je selektivno prešlo na uporabo letrozola, ko so leta 2005 razkrili slepo zdravljenje

#### *Študija D2407*

Študija D2407 je odprta, randomizirana, multicentrična študija varnosti zdravila po njegovi odobritvi, namenjena primerjavi vpliva adjuvantnega zdravljenja z letrozolom in tamoksifenom na mineralno gostoto kosti in na profil lipidov v serumu. Skupno so 262 bolnic randomizirali tako, da so bodisi 5 let prejemale letrozol ali pa 2 leti tamoksifen in nato 3 leta letrozol.

Po 24 mesecih je prišlo do statistično značilne razlike pri primarnem cilju opazovanja: mineralna gostota ledvenega dela hrbtenice (L2-L4) se je mediano zmanjšala za 4,1 % v skupini z letrozolom v primerjavi z medianim povečanjem za 0,3 % v skupini s tamoksifenom.

Pri nobeni bolnici z normalno mineralno gostoto kosti ob izhodišču po 2 letih ni prišlo do osteoporoze; do osteoporoze (po oceni glavnega poročila) 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, 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 spremljanju 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 ugotavljali 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 so po prvi vmesni analizi razkrili do tedaj slepo zdravljenje in bolnicam iz skupine s placebom dovolili prehod na uporabo letrozola za največ 5 let. Več kot 60 % bolnic, ki so bile primerne za zamenjavo zdravila (če v času razkritja niso imele ponovitve bolezni), se je odločilo za prehod na 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<br>N=2582                      | Placebo<br>N=2586 | HR<br>(9 5% IZ)*<br>Vrednost P | Letrozol<br>N=2582                      | Placebo<br>N=2586 | HR<br>(95 % IZ) <sup>2</sup><br>Vrednost P |
| <b>Preživetje brez ponovitve bolezni<sup>3</sup></b>                                              |                                         |                   |                                |                                         |                   |                                            |
| Dogodki                                                                                           | 92 (3,6 %)                              | 155 (6,0 %)       | 0,58 (0,45, 0,76)<br>0,00003   | 209 (8,1 %)                             | 286 (11,1 %)      | 0,75 (0,63, 0,89)                          |
| 4-letno preživ. brez pon. bol.                                                                    | 94,4 %                                  | 89,8 %            |                                | 94,4 %                                  | 91,4 %            |                                            |
| <b>Preživetje brez ponovitve bolezni,<sup>3</sup> z upoštevanjem smrti iz kateregakoli vzroka</b> |                                         |                   |                                |                                         |                   |                                            |
| Dogodki                                                                                           | 122 (4,7 %)                             | 193 (7,5 %)       | 0,62 (0,49, 0,78)              | 344 (13,3 %)                            | 344 (15,5 %)      | 0,89 (0,77, 1,03)                          |
| 5-letno preživ. brez pon. bol.                                                                    | 90,5%                                   | 80,8%             |                                | 88,8%                                   | 86,7%             |                                            |
| <b>Oddaljene metastaze</b>                                                                        |                                         |                   |                                |                                         |                   |                                            |
| Dogodki                                                                                           | 57                                      | 93                | 0,61                           | 142                                     | 169               | 0,88                                       |

|                             |            |            |                   |                           |                          |                   |
|-----------------------------|------------|------------|-------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------|
|                             | (2,2 %)    | (3,6 %)    | (0,44, 0,84)      | (5,5 %)                   | (6,5 %)                  | (0,70, 1,10)      |
| <b>Celokupno preživetje</b> |            |            |                   |                           |                          |                   |
| 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) |
|                             | --         | --         | --                | 2365 <sup>5</sup> (9,1 %) | 170 <sup>6</sup> (6,6 %) | 0,78 (0,64, 0,96) |
| Umrli <sup>4</sup>          |            |            |                   |                           |                          |                   |

HR = razmerje ogroženosti (hazard ratio); IZ = interval zaupanja

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> s stratifikacijo na receptorski status, status bezgavk in predhodno adjuvantno kemoterapijo.

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

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

<sup>5</sup> mediano trajanje spremljanja 62 mesecev

<sup>6</sup> mediano trajanje spremljanja do zamenjave zdravila (če je do nje prišlo) 37 mesecev

V podštudiji dogodkov na kosteh v okviru študije MA-17 so bolnicam sočasno dajali še kalcij in vitamin D. Pri tem je pri uporabi letrozola prišlo do večjega zmanjšanja mineralne gostote kosti od izhodiščne vrednosti kot pri uporabi placeba. Do edine statistično značilne razlike je prišlo po 2 letih, in sicer pri celokupni mineralni gostoti kolka (pri uporabi letrozola je prišlo do medianega zmanjšanja za 3,8 % v primerjavi z medianim zmanjšanjem za 2,0 % pri uporabi placeba).

V podštudiji lipidov v okviru študije MA-17 ni prišlo do nobene značilne razlike med letrozolom in placebom kar zadeva koncentracijo celotnega holesterola ali koncentracije lipidnih frakcij.

V dopolnjeni podštudiji kakovosti življenja ni prišlo do nobene značilne razlike med obema načinoma zdravljenja niti pri skupni oceni telesne komponente niti pri skupni oceni duševne komponente ali pri kateri od ocen po področjih na lestvici SF-36. Pri vprašalniku o kakovosti življenja, ki je specifičen za obdobje po menopavzi (Menopause-specific quality life questionnaire, MENQOL) se je pokazalo, da so bistveno več žensk iz skupine z letrozolom (večinoma v prvem letu zdravljenja) zelo motili simptomi, ki jih povzroča estrogenska deprivacija – vročinski oblivi in suhost nožnice. Simptomi, ki so motili večino bolnic v obeh zdravljenih skupinah, so bili bolečine v mišicah, in sicer s statistično značilno razliko v prid placebu.

#### 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                             | Statistična mera                                            | letrozol N=453                   | Tamoksifen N=454                |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| <b>čas do napredovanja</b>                | mediana (95 % IZ za mediano)                                | 9,4 meseca<br>(8,9, 11,6 meseca) | 6,0 meseca<br>(5,4, 6,3 meseca) |
|                                           | razmerje ogroženosti (HR)<br>(95 % IZ za HR)<br><i>P</i>    |                                  | 0,72<br>(0,62, 0,83)<br><0,0001 |
| <b>delež bolnic z objektivnim odzivom</b> | CR+PR<br><br>(95 % IZ za delež)                             | 145 (32 %)<br><br>(28, 36 %)     | 95 (21 %)<br><br>(17, 25 %)     |
|                                           | Razmerje obetov<br>(95 % IZ za razmerje obetov)<br><i>P</i> |                                  | 1,78<br>(1,32, 2,40)<br>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 pri uporabi letrozola 12,1 meseca, pri uporabi tamoksifena pa 6,4 meseca, pri bolnicah z visceralnimi zasevki pa je bil mediani čas do napredovanja bolezni pri uporabi letrozola 8,3 meseca, pri uporabi tamoksifena pa 4,6 meseca.

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 zdravljene skupine v drugo pa je bil do konca 36. tedna 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.

#### Zdravilo drugega izbora

Izvedli so dva dobro kontrolirana klinična 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 proučevali.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

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

### Porazdelitev

Približno 60 % letrozola je vezanega na plazemske beljakovine, predvsem na albumine (55 %). Koncentracija letrozola v rdečih krvničkah je okrog 80 % tiste v plazmi. Po dajanju 2,5 mg letrozola, označenega s  $^{14}C$ , je približno 82 % radioaktivnosti v plazmi pripadalo nespremenjeni spojini. Sistemska izpostavljenost presnovkom je zato majhna. Letrozol se hitro in obsežno porazdeli po tkivih. Navidezni porazdelitveni prostor v stanju ravnovesja je okrog  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

### Biotransformacija

Poglavitna pot odstranjevanja letrozola iz telesa je presnova v farmakološko neaktiven karbinolni presnovek (s presnovnim očistkom  $Cl_m = 2,1$  l/h), kar poteka razmeroma počasi v primerjavi s pretokom krvi skozi jetra (okrog 90 l/h). Ugotovili so, da letrozol v navedeni presnovek lahko presnovita izoenzima citokroma P450 3A4 in 2A6. Nastajanje manj pomembnih neidentificiranih presnovkov in neposredno izločanje skozi ledvice in z blatom sta pri celokupnem odstranjevanju letrozola iz telesa manj pomembna. V 2 tednih po odmerjanju 2,5 mg letrozola, označenega s  $^{14}C$ , zdravim prostovoljkam v pomenopavzi so  $88,2 \pm 7,6$  % radioaktivnosti prestregli iz urina,  $3,8 \pm 0,9$  % pa iz blata. Najmanj 75 % radioaktivnosti, ki so jo prestregli iz urina največ 216 ur po odmerjanju ( $84,7 \pm 7,8$  % odmerka), so pripisali glukuronidu karbinolnega presnovka, približno 9 % dvema neidentificiranima presnovkoma, 6 % pa nespremenjenemu letrozolu.

Navidezni končni razpolovni čas v plazmi je približno 2 dni. Po odmerjanju 2,5 mg dnevno pride do stanja dinamičnega ravnovesja v 2 do 6 tednih. V stanju dinamičnega ravnovesja je koncentracija v plazmi približno 7-krat višja od koncentracije po enkratnem odmerku 2,5 mg in 1- do 2-krat višja od koncentracije, ki bi jo za stanje dinamičnega ravnovesja napovedali glede na koncentracijo, izmerjeno po enkratnem odmerku, kar kaže na blago nelinearnost v farmakokinetiki letrozola pri odmerjanju 2,5 mg dnevno. Ker se koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja s časom ohranjajo, je mogoče sklepati, da ne prihaja do stalnega kopičenja letrozola.

### Posebne skupine bolnikov

#### Starejše osebe

Starost ni vplivala na farmakokinetiko letrozola.

#### *Okvara ledvic*

V raziskavi, ki je zajela 19 prostovoljk z različnimi stopnjami delovanja ledvic (24-urni očistek kreatinina 9–116 ml/min), niso našli nobenega učinka na farmakokinetiko letrozola po enem samem odmerku 2,5 mg.

#### *Okvara jeter*

V podobni raziskavi, ki je zajela osebe z različnimi stopnjami delovanja jeter, so bile povprečne vrednosti AUC prostovoljk z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) za 37 % večje kot pri zdravih osebah, a še vedno v mejah, ki veljajo za osebe brez okvarjenega delovanja jeter. V raziskavi, v kateri so primerjali farmakokinetiko letrozola po enem samem peroralnem odmerku pri osmih osebah moškega spola s cirozo jeter in hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda 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 celi vrsti raziskav predklinične varnosti, opravljenih na standardnih živalskih vrstah, niso našli nikakršnih dokazov sistemske toksičnosti ali toksičnosti za ciljne organe.

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

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

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

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

Pri brejih podganah in kuncih je letrozol po peroralnem vnosu odmerkov, ki ustrezajo kliničnim, deloval embriotoksično in fetotoksično. Pri podganah, ki so nosile živ plod, je prišlo do povečane pogostnosti malformacij ploda, vključno s kupolasto obliko glave in 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 tista, ki so bila povezana z znanim farmakološkim delovanjem, ki je edina skrb glede varnosti za uporabo pri ljudeh, ker izhaja iz raziskav na živalih.

## **6. Farmacevtski podatki**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat

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

#### Filmska obloga

makrogol (PEG 8000)  
smukec  
hipromeloza (E464)  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz PVC/aluminija.

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

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lek farmacevtska družba, d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

5363-I-314/10

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

21. 4. 2009

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

7. 9. 2012