

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Letrozol Mylan 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 61,53 mg laktoze monohidrata. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Letrozol Mylan 2,5 mg filmsko obložene tablete so temno rumene barve, v obliki kapsul, rahlo bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako "LZ 2.5" na eni in oznako "G" na drugi strani.

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 predhodno standardno adjuvantno zdravljenje s tamoksifenom.
- 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 pomenopavznim endokrinim statusom, ki so se prej 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 Letrozol Mylan je 2,5 mg enkrat na dan. Pri starejših bolnicah ni potrebno prilagajanje odmerka.

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

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

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

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

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih uporaba zdravila Letrozol Mylan ni priporočena. Varnost in učinkovitost zdravila Letrozol Mylan 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 s poslabšanim delovanjem ledvic z očistkom kreatinina ≥ 10 ml/min prilagajanje odmerkov zdravila Letrozol Mylan ni potrebno. Za primere s poslabšanim delovanjem ledvic, pri kateri 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) ni potrebno prilagajanje odmerkov zdravila Letrozol Mylan. 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 Mylan je treba jemati peroralno, mogoče ga je jemati s hrano ali brez nje.

Pozabljeni odmerek naj bolnica vzame takoj, ko se spomni. Če je že čas za naslednji odmerek (znotraj območja 2 do 3 ur), naj bolnica pozabljeni odmerek izpusti, nato pa naj jemanje nadaljuje po ustaljeni shemi jemanja. Bolnica naj ne vzame dvojnega odmerka, saj so pri dnevnih odmerkih, višjih od priporočenega dnevnega odmerka 2,5mg, opažali prekosorazmerno povečanje sistemske izpostavljenosti zdravilu (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli 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 Mylan izmeriti koncentracije lutenizirajočega hormona (LH), folikel stimulirajočega hormona (FSH) in/ali estradiola. Zdravilo Letrozol Mylan smejo prejemati samo ženske s postmenopavznim endokrinim statusom.

Okvara ledvic

Zdravila Letrozol Mylan niso raziskali pri zadostnem številu bolnic z očistkom kreatinina, manj kot 10 ml/min. Pri takih bolnicah je treba pred uvedbo zdravila Letrozol Mylan skrbno pretehtati razmerje med možnimi tveganji in koristmi zdravljenja.

Okvara jeter

Pri bolnicah s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda 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

Zdravilo Letrozol Mylan močno znižuje koncentracijo estrogenov. Ženskam z anamnezo osteoporoze in/ali zlomov kosti ali s povečanim tveganjem za osteoporozo je treba pred začetkom adjuvantnega ali podaljšanega adjuvantnega zdravljenja formalno izmeriti mineralno gostoto kosti in jo nato spremljati v času jemanja letrozola in po zaključku zdravljenja z njim. Po potrebi je treba bolnici uvesti zdravljenje osteoporoze ali preventivne ukrepe proti osteoporozi in stanje skrbno spremljati. Glede na varnostne lastnosti zdravila 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, 5.1)

Druga opozorila

Sočasni uporabi zdravila Letrozol Mylan s tamoksifenom, z drugimi antiestrogeni ali z zdravili, ki vsebujejo estrogen, se je treba izogibati, saj navedena zdravila lahko zmanjšajo farmakološko delovanje letrozola (glejte poglavje 4.5).

Tablete vsebujejo laktozo, zato bolnice 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

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 nimamo kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Letrozol Mylan 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 z estrogeni se je treba izogibati.

Letrozol *in vitro* zavira izoencima citokroma P450, in sicer izoencim 2A6 in zmerno tudi izoencim 2C19, vendar klinični pomen tega pojava ni znan. Zaradi navedenega je potreba previdnost pri sočasni uporabi letrozola in zdravil, ki se izločajo večinoma s pomočjo navedenih dveh izoencimov in imajo hkrati nizek terapevtski indeks (na primer fenitoina in klopidozola).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske s perimenopavznim statusom ali v rodni dobi

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

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

Dojenje

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

Zdravilo Letrozol Mylan je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Letrozol farmakološko deluje tako, da z zaviranjem aromataze zmanjšuje nastajanje estrogenov. Pri

ženskah pred menopavzo zaviranje sinteze estrogenov povzroči povratno zvišanje koncentracije gonadotropinov (LH, FSH). Zvišana koncentracija FSH pa nato spet stimulira rast foliklov in lahko sproži ovulacijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Letrozol Mylan ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Ker so pri uporabi zdravila Letrozol Mylan opazili 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 zdravila Letrozol Mylan večinoma temeljijo na podatkih, ki so jih pridobili v kliničnih preskušanjih.

Do neželenih učinkov je prišlo pri približno eni tretjini bolnic, ki so prejemale zdravilo Letrozol Mylan 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 zdravila Letrozol Mylan, 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 zdravila Letrozol Mylan večinoma temeljijo na podatkih, ki so jih pridobili v kliničnih preskušanjih.

O neželenih učinkih zdravila, ki so naštet v preglednici 1, so poročali v kliničnih študijah in na podlagi izkušenj z zdravilom Letrozol Mylan v obdobju trženja.

Preglednica 1

Neželeni učinki so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, pri čemer je uporabljen naslednji dogovor: 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni	
občasni:	okužba sečil
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
občasni:	tumorska bolečina ¹
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
občasni:	levkopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana:	anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti:	hiperholesterolemija
pogosti:	anoreksija, povečan apetit
Psihiatrične motnje	
pogosti:	depresija
občasni:	tesnoba (vključno z nervoznostjo), razdražljivost
Bolezni živčevja	
pogosti:	glavobol, omotičnost
občasni:	somnolenca, nespečnost, motnje spomina, disestezija (vključno s parestezijami in hipestezijo),

	motnje okušanja, cerebrovaskularni zaplet, sindrom karpalnega kanala
Očesne bolezni	
občasni:	katarakta, vnetje očesa, zamegljen vid
Srčne bolezni	
občasni:	palpitacije ¹ , tahikardija, ishemični srčni dogodki (vključno z razvojem nove ali s poslabšanjem obstoječe angine pektoris, z angino pektoris, pri kateri je potreben kirurški poseg, z miokardnim infarktom in z ishemijo miokarda)
Žilne bolezni	
zelo pogosti:	vročinski oblivi
pogosti:	hipertenzija
občasni:	tromboflebitis (vključno s površinskim in globokim venaskim tromboflebitisom)
redki:	pljučna embolija, arterijska tromboza, cerebrovaskularni infarkt
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni:	dispneja, kašelj
Bolezni prebavil	
pogosti:	navzea, bruhanje, dispepsija ¹ , obstipacija, diareja, bolečine v trebuhu
občasni:	stomatitis ¹ , suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
občasni:	zvišana vrednost jetrnih encimov
neznana:	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti:	povečano znojenje
pogosti:	alopecija, izpuščaj (vključno z eritematoznim, makulopapularnim, psoriaziformnim in vezikularnim izpuščajem), suha koža
občasni:	srbenje, urtikarija
neznana:	angioedem, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
zelo pogosti:	artralgija
pogosti:	mialgija, bolečine v kosteh ¹ , osteoporoza, zlomi kosti
občasni:	artritis
neznana:	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
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=2448	N=2447

	Med zdravljenjem (mediana 5 let)	Kadarkoli po randomizaciji (mediana 8 let)	Med zdravljenjem (mediana 5 let)	Kadarkoli po randomizaciji (mediana 8 let)
zlom kosti	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
osteoporoza	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
trombembolični 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 30 dni po zadnjem odmerku. "Kadarkoli" vključuje obdobje spremljanja v študiji bodisi po zaključku bodisi po prekinitvi zdravljenja.				
Razlike temeljijo na stopnjah tveganja in 95% intervalih zaupanja.				

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

	Monoterapija z letrozolom	letrozol - >tamoksifen	tamoksifen- >letrozol
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 let	2 leti - 3 leta	2 leti - 3 leta
zlomi kosti	10,0 %	7,7 %*	9,7 %
proliferativne spremembe endometrija	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
hiperholesterolemija	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
vročinski oblivi	37,6 %	41,7 %**	43,9 %**
krvavitev iz nožnice	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
* bistveno manj pogosto kot pri monoterapiji z letrozolom			
** bistveno bolj pogosto kot pri monoterapiji z letrozolom			
Opomba: Obdobje poročanja vključuje obdobje zdravljenja in 30 dni po zaključku zdravljenja.			

Opis izbranih neželenih učinkov

Srčni neželeni dogodki

V okviru adjuvantnega zdravljenja so poleg podatkov, ki so prikazani v preglednici 2, poročali še o naslednjih neželenih dogodkih ob jemanju 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 %); trombembolični 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 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 neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika
Center za zastrupitve
Zaloška cesta 2
SI-1000 Ljubljana
Faks: + 386 (0)1 434 76 46
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o posameznih primerih prevelikega odmerjanja zdravila Letrozol Mylan.

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 ukinitve spodbujanja rasti, ki ga posredujejo estrogeni, predpogoj za odziv tumorja.

Pri ženskah v pomenopavzi nastajajo estrogeni predvsem z delovanjem encima aromataze, ki pretvori androgene hormone iz nadledvične žleze, predvsem androstendion in testosteron, v estron in estradiol. Zaviranje biosinteze estrogenov v perifernih tkivih in v rakastem tkivu samem je torej mogoče doseči s specifičnim zaviranjem encima aromataze.

Letrozol je nesteroidni zaviralec aromataze. Aromatazo zavira tako, da se kompetitivno veže na hem encimske enote citokroma P450, kar ima za posledico zmanjšanje biosinteze estrogenov v vseh tkivih, v katerih sicer poteka.

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

Pri bolnicah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke so dnevni odmerki po 0,1 mg do 5 mg pri vseh zdravljenih bolnicah znižali koncentracije estradiola, estrona in estron-sulfata za 75- 95 % od izhodiščne vrednosti. Pri odmerkih 0,5 mg ali so bile vrednosti estrona in estron-sulfata pri testiranjih pogosto pod mejo merljivosti, kar kaže, da je s takimi odmerki mogoče doseči močnejšo 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 niso opazili. Pri bolnicah v pomenopavzi, ki so jih zdravili z dnevnim odmerkom 0,1 do 5 mg letrozola, niso opazili klinično pomembnih sprememb v koncentracijah kortizola, aldosterona, 11-deoksikortizola, 17-hidroksiprogesterona in ACTH v plazmi ali sprememb aktivnosti renina v plazmi. Rezultati testa stimulacije 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 ali 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 pomenopavznih 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 kopičenje prekursorjev 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 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	HR1 (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 dojke), smrt iz kateregakoli vzroka brez predhodnega dogodka, ki bi bil povezan z rakom

Rezultati po medianem trajanju spremljanja 96 mesecev (samo za skupine z monoterapijo)

V preglednici 5 so prikazani 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 96 mesecev (populacija ITT)

	letrozol N=2463	tamoksifen N=2459	razmerje ogroženosti ¹ (95 % IZ)	vrednost P
dogodki za preživ. brez pon.bol. (prim. cilj op.) ²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
čas do pojava oddaljenih metastaz (sek. cilj op.)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
celokupno preživetje (sek. cilj op.) - umrli	393	436	0,89 (0,74, 1,01)	0,08
analiza cenz. podatkov preživ. brez pon. bol. ³	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
analiza cenz. 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 dojke), smrt iz kateregakoli vzroka brez predhodnega dogodka, ki bi bil povezan z rakom.

³ podatki v skupini s tamoksifenom so cenzurirani na dan selektivnega prehoda na letrozol

Analiza sekvenčnega zdravljenja (sequential 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 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 dojke, 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	1540	1546
število bolnic z dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni (po opredelitvi v protokolu)	330	319
razmerje ogroženosti ¹ (99 % IZ)	1,04 (0,85, 1,27)	
	letrozol → tamoksifen	tamoksifen ²
število bolnic	1540	1548
število bolnic z dogodki za določanje preživetja brez znakov 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 2407

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 centralnega pregledovalca) v času zdravljenja pa je prišlo samo pri 1 bolnici, ki je imela ob izhodišču osteopenijo (vrednost T -1,9).

Rezultati pri celokupni mineralni gostoti kolka so bili podobni kot pri mineralni gostoti ledvenega dela hrbtenice, le manj izraziti.

Pogostnost zlomov se med obema načinom zdravljenja ni značilno razlikovala - v skupini z letrozolom je bila pogostnost 15 %, v skupini s tamoksifenom pa 17 %.

V skupini s tamoksifenom se je mediana koncentracija celokupnega holesterola po 6 mesecih znižala za 16 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. To znižanje se je do 24 mesecev ohranilo tudi pri naslednjih obiskih. V skupini z letrozolom je bila koncentracija celokupnega holesterola sorazmerno stabilna, 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 bodisi 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 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 ¹			mediano trajanje spremljanja 62 mesecev		
	letrozol N=2.582	placebo N=2.586	HR (95 % IZ) ² vrednost P	letrozol N=2.582	placebo N=2.586	HR (95 % IZ) ² vrednost P
Preživetje brez ponovitve bolezni³						
dogodki	92 (3,6 %)	155 (6,0 %)	0,58 (0,45, 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63, 089)
4-letno preživ. brez pon. bol.	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Preživetje brez ponovitve bolezni,³ z upoštevanjem smrti iz kateregakoli 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 preživ. brez pon. bol.	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 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95, 1,36)
umrli ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1 %)	170 ⁶ (6,6 %)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = razmerje ogroženosti, hazard ratio; IZ = interval zaupanja

- 1 Ko so leta 2003 razkrili slepo zdravljenje, je 1.551 bolnic, ki so bile randomizirane v skupino s placebom, (60 % tistih, ki so bile primerne za zamenjavo zdravila, kar pomeni, da niso imele ponovitve bolezni), prešlo na zdravljenje z letrozolom po mediano 31 mesecih po randomizaciji. Prikazni so rezultati analize, v kateri niso upoštevali te selektivne zamenjave zdravil.
- 2 Stratifikacijo na receptorski status, status bezgavk in predhodno adjuvantno kemoterapijo.
- 3 Dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni po protokolu: lokalni recidiv, oddaljene metastaze ali pojav raka na kontralateralni dojki.
- 4 eksploratorna analiza s cenzuriranjem časa spremljanja bolnic iz skupine s placebom na datum zamenjave zdravila (če je do nje prišlo).
- 5 mediano trajanje spremljanja 62 mesecev
- 6 mediano trajanje spremljanja do zamenjave zdravila (če je do nje prišlo) 37 mesecev

V podštudiji dogodkov na kosteh v okviru študije MA-17 so bolnicam sočasno dajali še kalcij in vitamin D. Pri tem je pri uporabi zdravila letrozol 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 zdravilom letrozol (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.

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 zdravilo v primerjavi s 36 % bolnic iz skupine s tamoksifenom ($P<0,001$). Tak rezultat so skladno potrdili tudi pri preiskavi z ultrazvokom (pri 35 % bolnic iz skupine z letrozolom in pri 25 % bolnic s tamoksifenom, $P=0,04$) ter pri mamografiji (pri 34 % bolnic iz skupine z letrozolom in pri 16 % bolnic s tamoksifenom, $P<0,001$). Pri skupno 45 % bolnic iz skupine z letrozolom so lahko izvedli konzervirajoče zdravljenje dojke v primerjavi s 35 % bolnic iz skupine s tamoksifenom ($P=0,02$). V obdobju 4 mesecev predoperativnega zdravljenja so pri kliničnem pregledu ugotovili napredovanje bolezni pri 12 % bolnic, ki so prejemale letrozol in pri 17 % bolnic, ki so prejemale tamoksifen.

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
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)
	<i>P</i>		<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)
<i>P</i>	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 zdravljenе 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 log rank ni značilna, *P*=0,53). Dejstvo, da uporaba letrozola ni pomenila prednosti za celokupno preživetje, je mogoče razložiti z navzkrižno zasnovano študijo.

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 Farmakodinamične lastnosti

Absorpcija

Letrozol se hitro in v celoti absorbira iz prebavil (povprečna absolutna biološka uporabnost: 99,9 %). Hrana rahlo zmanjša hitrost absorpcije (mediana vrednost t_{max} : na tešče je 1 ura v primerjavi z 2 urami pri zaužitju po obroku; in povprečna C_{max} na tešče je $129 \pm 20,3$ nmol/l v primerjavi z $98,7 \pm 18,6$ nmol/l pri zaužitju po obroku), vendar se obseg absorpcije (AUC) ne spremeni. Manjši vpliv na hitrost absorpcije verjetno nima kliničnega pomena, zato lahko bolnice jemljejo letrozol ne glede na čas obrokov.

Porazdelitev

Letrozol se v približno 60 % veže na beljakovine v plazmi, predvsem na albumine (v 55 %). Koncentracija letrozola v eritrocitih je približno 80 % koncentracije v plazmi. Po dajanju 2,5 mg letrozola, označenega s ^{14}C , je približno 82 % radioaktivnosti v plazmi pripadalo nespremenjeni spojini. Sistemska izpostavljenost presnovkom je zato majhna. Letrozol se hitro in obsežno porazdeli po tkivih. Navidezni porazdelitveni prostor v stanju ravnovesja je približno $1,87 \pm 0,47$ 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 izoencima citokroma P450 3A4 in 2A6. Nastajanje manj pomembnih neidentificiranih presnovkov in neposredno izločanje skozi ledvica in z blatom sta pri celokupnem odstranjevanju letrozola iz telesa manj pomembna. V dveh 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.

Izločanje

Navidezni končni razpolovni čas v plazmi je okrog 2 do 4 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 1,5-krat do 2-krat višja od koncentracije, ki bi jo za stanje dinamičnega ravnovesja pričakovali glede na farmakokinetiko letrozola pri odmerjanju 2,5 mg na dan. Ker koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja s časom ostajajo nespremenjene, je mogoče sklepati, da do stalnega kopičenja letrozola ne prihaja.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika letrozola je premosorazmerna z odmerkom po enkratnem peroralnem dajanju odmerkov do 10 mg (razpon odmerkov od 0,01 do 30 mg) in po dnevni odmerkih do 1,0 mg (razpon odmerkov od 0,1 do 5 mg). Po enkratnem 30 mg peroralnem odmerku je bila vrednost AUC nekoliko višja od predvidene sorazmerne vrednosti. Povečana vrednost je verjetno posledica zasičenja presnovnega procesa izločanja. Vrednosti v stanju dinamičnega ravnovesja so bile pri preiskovanem režimu odmerjanja (0,1-5,0 mg dnevno) dosežene po 1 do 2 mesecih.

Posebne populacije

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 odmerku 2,5 mg niso opazili nobenega vpliva na farmakokinetiko letrozola.

Poleg zgoraj navedene študije so za oceno vpliva okvare ledvic na letrozol izvedli še kovariatno analizo podatkov iz dveh ključnih študij (študije AR/BC2 in študije AR/BC3). Izračunan očistek kreatinina (CL_{Cr}) [v študiji AR/BC2 v razponu od 19 do 187 ml/min; v študiji AR/BC3 v razponu od 10 do 180 ml/min] ni pokazal statistično značilne povezanosti s 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 zdravlila 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 z osebami z različnimi stopnjami delovanja jeter, so bile pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) povprečne vrednosti AUC za 37 % večje kot pri zdravih osebah, a še vedno v okviru meja, ki veljajo za osebe brez okvarjenega delovanja jeter. V študiji, 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 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.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, ki so jih izvajali na podganah in psih in so trajale največ 12 mesecev, je mogoče glavne izsledke pripisati farmakološkemu delovanju spojine. Koncentracija brez neželenih učinkov je bila pri obeh vrstah 0,3 mg/kg.

Peroralno dajanje letrozola samicam podgan je imelo za posledico zmanjšanje stopnje parjenja in brejosti in povečanje izgube ploda pred ugnezditevijo.

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

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

V 104-tedenski študiji kancerogenosti pri miših niso pri mišjih samcih našli nikakršnih 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. Za te tumorje menijo, da so povezani s farmakološkim zaviranjem sinteze estrogena in so lahko posledica povečanja LH zaradi zmanjšanja cirkulirajočega estrogena.

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 zraščenim vratnim osrednjim delom vretenc. Pri kuncih niso opazili povečane pogostnosti malformacij ploda. Ni jasno, ali gre za posreden vpliv farmakoloških lastnosti zdravila (zaviranje biosinteze estrogenov) ali za neposredno delovanje zdravila (glejte poglavji 4.3.in 4.6).

Predklinična opazovanja so bila omejena na tista, ki so povezana z znanim farmakološkim delovanjem, ki je edino pomembno vprašanje varnosti za uporabo pri ljudeh, ki izhaja iz študij na živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

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

Obloga tablet

rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
hipromeloza
polidekstroza
makrogol
kinolinsko rumeno (E104)
triacetin
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC-PVdC/aluminijevi pretisni omoti ali HDPE vsebniki s PP pokrovi v pakiranjih po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 180, 200 in 500 filmsko obloženih tablet.

PVC/PVdC/aluminijevi perforirani enoodmerni pretisni omoti v pakiranju 30 x 1 filmsko obložena tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Generics [UK] Ltd.,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire EN6 1TL,
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/00906/001-035

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 05.04.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

04.05.2015