

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Lortanda 2,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg letrozola.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 61,5 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 6 mm, brez oznak na obeh straneh.

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 bile 5 let vključene v standardno adjuvantno zdravljenje s tamoksifenom.
- Zdravljenje prve izbire pri ženskah v pomenopavzi s hormonsko odvisnim napredovalim rakom dojke.
- Napredovali rak dojke po ponovitvi ali napredovanju bolezni pri ženskah z naravnim ali umetno povzročenim pomenopavznim endokrinim statusom, ki so se prej zdravile z antiestrogeni.
- Neoadjuvantno zdravljenje žensk v pomenopavzi s HER-2 negativnim rakom dojke, pozitivnim na hormonske receptorje, 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

Odrasli in starejši

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

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

V okviru adjuvantnega in podaljšanega adjuvantnega zdravljenja je z jemanjem zdravila Lortanda smiselno nadaljevati 5 let oziroma dokler se tumor ne ponovi (kar od navedenega se zgodi prej).

V okviru adjuvantnega zdravljenja je mogoče razmišljati tudi o zaporednem režimu zdravljenja (2 leti

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

z letrozolom, nato 3 leta s tamoksifenom) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

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

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih uporaba zdravila Lortanda ni priporočena. Varnost in učinkovitost letrozola pri otrocih in mladostnikih, starih do 17 let, nista bili dokazani. Ker je na voljo malo podatkov, priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Ledvična okvara

Pri bolnicah z zmanjšanim ledvičnim delovanjem in s kreatininskim očistkom, ki je večji ali enak 10 ml/min, prilagajanje odmerkov zdravila Lortanda ni potrebno. Za bolnice z zmanjšanim ledvičnim delovanjem, pri katerih je kreatininski očistek manjši od 10 ml/min, ni na voljo dovolj podatkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnicah z blagim do zmernim zmanjšanjem jetrnega delovanja (Child-Pugh razreda A ali B) prilagajanje odmerkov zdravila Lortanda ni potrebno. Za bolnice s hudo jetrno okvaro ni na voljo dovolj podatkov. Bolnice s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh razreda C) potrebujejo skrben zdravniški nadzor (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Lortanda moramo jemati peroralno, mogoče ga je jemati s hrano ali brez nje.

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na 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 Lortanda izmeriti koncentracije luteinizirajočega hormona (LH), folikel stimulirajočega hormona (FSH) in/ali estradiola. Zdravilo Lortanda smejo prejemati samo ženske s pomenopavznim endokrinim statusom.

Ledvična okvara

Letrozola niso raziskali pri zadostnem številu bolnic s kreatininskim očistkom manj kot 10 ml/min. Pri takih bolnicah je treba pred uvedbo zdravila Lortanda skrbno pretehtati razmerje med možnim tveganjem in koristjo zdravljenja.

Jetrna okvara

Pri bolnicah s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh razreda C) je bila sistemska izpostavljenost zdravilu

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

približno dvakrat večja, končni razpolovni čas pa približno dvakrat daljši kot pri zdravih prostovoljkih. Pri takšnih bolnicah je zato potreben skrben zdravniški nadzor (glejte poglavje 5.2).

Vpliv na kosti

Letrozol močno zmanjša koncentracijo estrogenov. Ženskam z anamnezo osteoporoze in/ali kostnih zlomov ali s povečanim tveganjem za osteoporozo je treba pred začetkom adjuvantnega ali podaljšanega adjuvantnega zdravljenja izmeriti mineralno kostno gostoto in jo spremljati med jemanjem letrozola in po koncu zdravljenja z njim. Po potrebi je treba pri 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 zaporednem režimu zdravljenja (2 leti z letrozolom, nato 3 leta s tamoksifenom) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1).

Tendinitis in pretrganje kite

Pojavita se lahko tendinitis in pretrganje kite (redko). Potrebno je skrbno spremljanje bolnika in uvedba ustreznih ukrepov na prizadeti kiti (npr. imobilizacija) (glejte poglavje 4.8).

Druga opozorila

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

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze in galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Doslej nimamo kliničnih izkušenj z uporabo letrozola v kombinaciji z estrogeni ali 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 zmanjša koncentracijo letrozola v plazmi. Sočasni uporabi letrozola s tamoksifenom, drugimi antiestrogeni ali 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 potrebna previdnost pri sočasni uporabi letrozola in zdravil, ki se večinoma izločajo s pomočjo obeh navedenih izoencimov in imajo hkrati ozek terapevtski indeks (npr. fenitoin in klopidrogel).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske s perimenopavznim statusom ali v rodni dobi

Letrozol smejo jemati samo ženske z jasno ugotovljenim pomenopavznim statusom (glejte poglavje 4.4). Obstajajo poročila o ženskah, pri katerih se je med zdravljenjem z letrozolom ponovno vzpostavilo delovanje jajčnikov, in to kljub jasnemu pomenopavznemu statusu na začetku zdravljenja, zato se mora zdravnik z bolnico pogovoriti o ustrezni kontracepciji, kadar je to potrebno.

Nosečnost

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

Letrozol je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Dojenje

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

Letrozol je kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Letrozol farmakološko deluje tako, da z zaviranjem aromataze zmanjšuje nastajanje estrogenov. Pri ženskah pred menopavzo zaviranje sinteze estrogenov povzroči povratno povečanje koncentracije gonadotropinov (LH, FSH). Povečana koncentracija FSH pa nato spet spodbudi rast foliklov in lahko sproži ovulacijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Letrozol ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker so pri jemanju letrozola opazili utrujenost in omotičnost, občasno pa poročali tudi o somnolenci, je pri vožnji in upravljanju strojev priporočljiva previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Podatki o pogostosti neželenih učinkov letrozola so bili večinoma pridobljeni v kliničnih preizkušanjih.

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

Neželeni učinki, o katerih so v kliničnih študijah poročali najpogosteje, so bili vročinski oblivi, hiperholesterolemija, artralgijska, utrujenost, povečano znojenje in navzeja. Drugi pomembni neželeni učinki, do katerih lahko pride pri uporabi letrozola, so: skeletni dogodki, kot so osteoporoza in/ali kostni zlomi, ter kardiovaskularni dogodki (vključno s cerebrovaskularnimi in tromboemboličnimi dogodki). Kategorije pogostosti teh neželenih učinkov so navedene v preglednici 1.

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Podatki o pogostnosti neželenih učinkov letrozola so bili večinoma pridobljeni v kliničnih preizkušanjih.

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

Preglednica 1

Neželeni učinki so razvrščeni po 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 pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 pogostost	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, draženje oči, zamegljen vid
Srčne bolezni	
pogosti:	palpitacije ¹
občasni	tahikardija, ishemični srčni dogodki (vključno z razvojem nove ali s poslabšanjem obstoječe angine pektoris, z angino pektoris, pri kateri je potreben kirurški poseg, z miokardnim infarktom in ishemijo miokarda)
Žilne bolezni	
zelo pogosti	vročinski oblivi
pogosti	hipertenzija
občasni	tromboflebitis (vključno s površinskim in globokim tromboflebitisom)
redki	pljučna embolija, arterijska tromboza, cerebrovaskularni infarkt
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	dispneja, kašelj
Bolezni prebavil	
pogosti	navzeja, dispepsija ¹ , obstipacija, bolečine v trebuhu, diareja, bruhanje
občasni	suha usta, stomatitis ¹
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
občasni	hiperbilirubinemija, zlatenica, povišana vrednost jetrnih encimov
neznana pogostost	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

zelo pogosti	povečano znojenje
pogosti	alopecija, izpuščaj (vključno z eritematoznim, makulopapuloznim, psoriaziformnim in vezikularnim izpuščajem), suha koža
občasni	srbenje, urtikarija
neznana pogostost	angioedem, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
zelo pogosti	artralgija
pogosti	mialgija, bolečine v kosteh ¹ , osteoporoza, kostni zlomi, artritis
občasni	tendinitis
redki	pretrganje kite
neznana pogostnost	sprožilni prst
Bolezni sečil	
občasni	pogostejše uriniranje
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosti	krvavitev iz nožnice
občasni	izcedek iz nožnice, suhost nožnice, bolečine v dojkah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	utrujenost (vključno z astenijo in splošnim slabim počutjem)
pogosti	periferni edemi, bolečine v prsnem košu
občasni	generalizirani edemi, suhost sluznic, žeja, zvišana telesna temperatura
Preiskave	
pogosti	povečanje telesne mase
občasni	zmanjšanje telesne mase

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

O nekaterih neželenih učinkih so v okviru adjuvantnega zdravljenja poročali z bistveno drugačno pogostostjo. V naslednjih preglednicah so navedeni podatki o pomembnih razlikah pri zdravljenju z letrozolom v primerjavi z monoterapijo s tamoksifenom ter zaporednim zdravljenjem z letrozolom in tamoksifenom.

Preglednica 2

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

	letrozol, pogostost		tamoksifen, pogostost	
	N=2448		N=2447	
	med zdravljenjem (mediana 5 let)	kadar koli po randomizaciji (mediana 8 let)	med zdravljenjem (mediana 5 let)	kadar koli po randomizaciji (mediana 8 let)
kostni zlomi	10,2	14,7%	7,2%	11,4%
osteoporoza	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
tromboembolični dogodki	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
miokardni infarkt	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

hiperplazija endometrija ali rak endometrija	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%
Opomba: »med zdravljenjem« vključuje obdobje do 30 dni po zadnjem odmerku. »kadar koli« vključuje obdobje spremljanja po zaključku ali prekinitvi študijskega zdravljenja. Razlike temeljijo na razmerju tveganj in 95 % intervalu zaupanja.				

Preglednica 3

Zaporedno zdravljenje v primerjavi z monoterapijo z letrozolom – neželeni učinki, katerih pogostost se pomembno razlikuje

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki na srcu

V okviru adjuvantnega zdravljenja so poleg podatkov, ki so prikazani v preglednici 2, poročali še o naslednjih neželenih učinkih letrozola oziroma tamoksifena (v obdobju medianega trajanja zdravljenja 60 mesecev in dodatnih 30 dni): angina pektoris, pri kateri je potreben kirurški poseg (1,0 % v prim. z 1,0 %); srčno popuščanje (1,1 % v prim. z 0,6 %); hipertenzija (5,6 % v prim. s 5,7 %); cerebrovaskularni zaplet/tranzitorna ishemična ataka (2,1 % v prim. z 1,9 %).

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

Pri dogodkih, označenih z zvezdico, je bila razlika med zdravljenima skupinama statistično značilna.

Neželeni učinki na okostju

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 (kostni zlomi pri 10,4 %, osteoporoza pri 12,2 %), v primerjavi z bolnicami iz skupine s placebom (5,8 % oz. 6,4 %). Mediana vrednost trajanja zdravljenja je bila pri letrozolu 5 let, pri placebo pa 3 leta.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o 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: zaviralci encimov, oznaka ATC: L02BG04.

Farmakodinamični učinki

V primerih, ko je rast tumorskega tkiva odvisna od prisotnosti estrogenov in se uporablja endokrino zdravljenje, je ukinitiv spodbujanja rasti, ki ga posredujejo estrogeni, predpogoj za odziv tumorja. Pri ženskah v pomenopavzi nastajajo estrogeni predvsem prek encima aromataze, ki androgene hormone iz nadledvične žleze, predvsem androstendion in testosteron, pretvori v estron in estradiol. Zaviranje biosinteze estrogenov v perifernih tkivih in v rakastem tkivu je torej mogoče doseči s specifičnim zaviranjem delovanja encima aromataze.

Letrozol je nesteroidni zaviralec aromataze. Zavira jo tako, da se kompetitivno veže na hem encimske podenote citokroma P450, kar ima za posledico zmanjšanje biosinteze estrogenov v vseh tkivih, v katerih je ta encim prisoten.

Pri zdravih ženskah v pomenopavzi posamezni odmerki po 0,1 mg, 0,5 mg in 2,5 mg letrozola zmanjšajo koncentracije estrona in estradiola v serumu za 75 %, 78 % oziroma 78 % od izhodiščne vrednosti. Zdravilo doseže najvišjo raven zaviranja v 48 do 78 urah.

Pri bolnicah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke so dnevni odmerki od 0,1 mg do 5 mg pri vseh zdravljenih bolnicah zmanjšali koncentracije estradiola, estrona in estron sulfata za 75 do 95 % izhodiščne vrednosti. Pri odmerkih po 0,5 mg ali več so bile vrednosti estrona in estron sulfata pri testiranjih pogosto pod mejo merljivosti, kar kaže, da je s takimi odmerki mogoče doseči večje zaviranje nastajanja estrogenov; zaviranje nastajanja estrogenov je bilo pri vseh teh bolnicah ohranjeno ves čas zdravljenja.

Letrozol zelo specifično zavira aktivnost aromataze. Motenj nastajanja steroidov v nadledvičnih žlezah niso opazili. Pri bolnicah v pomenopavzi, ki so jih zdravili z dnevnim odmerkom od 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 po 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.

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri zdravih ženskah v pomenopavzi, ki so prejele enkratne odmerke po 0,1 mg, 0,5 mg ali 2,5 mg letrozola, niso opazali nobenih sprememb v koncentraciji androgenov (androstendiona in testosterona) v plazmi, prav tako pri bolnicah v pomenopavzi, ki so prejemale dnevne odmerke od 0,1 mg do 5 mg, niso opazali sprememb v koncentraciji androstendiona v plazmi. To kaže, da preprečevanje biosinteze estrogenov ne povzroča kopičenja 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-98 je bila multicentrična dvojno slepa študija, v kateri so več kot 8000 žensk v pomenopavzi z zgodnjim rakom dojke, pozitivnim na hormonske receptorje, randomizirali tako, da so prejemale eno od naslednjih shem zdravljenja: A – 5 let tamoksifen; B – 5 let letrozol; C – 2 leti tamoksifen, nato 3 leta letrozol; D – 2 leti letrozol, nato 3 leta tamoksifen.

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

Rezultati glede učinkovitosti po mediani vrednosti trajanja spremljanja bolnic 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 (skupini C in D) po mediani vrednosti trajanja zdravljenja bolnic 24 mesecev in mediani vrednosti trajanja spremljanja bolnic 26 mesecev oziroma po mediani vrednosti trajanja zdravljenja bolnic 32 mesecev in mediani vrednosti trajanja 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 skupno preživetje po mediani vrednosti trajanja spremljanja bolnic 26 mesecev oziroma 60 mesecev (populacija, ki jo nameravamo zdraviti /*intent to treat – ITT*/)

	primarna osnovna analiza					
	mediano trajanje spremljanja 26 mesecev			mediano trajanje spremljanja 60 mesecev		
	letrozol N = 4003	tamoksifen N = 4007	HR ¹ (95-% IZ) vrednost P	letrozol N = 4003	tamoksifen N = 4007	HR ¹ (95-% IZ) vrednost 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
skupno preživetje (sekundarni cilj opazovanja) število umrlih	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

HR (*hazard ratio*) – razmerje ogroženosti

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 (zunaj področja dojk), smrt iz katerega koli vzroka brez predhodnega dogodka, ki bi bil povezan z rakom.

Rezultati po mediani vrednosti trajanja 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 mediani vrednosti trajanja 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 skupno preživetje po mediani vrednosti trajanja spremljanja 96 mesecev (populacija ITT)

	letrozol N = 2463	tamoksifen N = 2459	razmerje ogroženosti ¹ (95-% IZ)	vrednost P
dogodki za preživetje brez ponovitve bolezni (primarni cilj opazovanja) ²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
čas do pojava oddaljenih metastaz (sekundarni cilj opazovanja)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
skupno preživetje (sekundarni cilj opazovanja) – umrli	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
analiza cenzuriranih podatkov preživetja brez ponovitve bolezni ³	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
analiza cenzuriranih podatkov skupnega 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 (zunaj področja dojk), smrt iz katerega koli vzroka brez predhodnega dogodka, ki bi bil povezan z rakom.

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

Analiza zaporednega zdravljenja (sequential treatments analysis – STA)

Analiza zaporednega zdravljenja se nanaša na drugo glavno vprašanje v študiji BIG 1-98, ali je zaporedno zdravljenje s tamoksifenom in letrozolom boljše od monoterapije. Podatki o preživetju brez ponovitve bolezni, skupnem 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 zaporednega zdravljenja: podatki o preživetju brez ponovitve bolezni pri uporabi letrozola kot prvega hormonskega zdravila (populacija z zaporednim zdravljenjem z zamenjavo zdravil)

	N	število dogodkov ¹	razmerje ogroženosti ²	(97,5-% IZ)	Coxov model, vrednost P
(letrozol →) tamoksifen	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
letrozol	1464	249			

¹ po opredelitvi v protokolu, vključno z drugim primarnim rakom zunaj področja dojk, po zamenjavi zdravila ali

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

po več kot 2 letih

² prilagojeno na uporabo kemoterapije

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

Preglednica 7

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

	letrozol → tamoksifen	letrozol
število bolnic	1540	1546
število bolnic z dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni (po opredelitvi v protokolu)	330	319
razmerje ogroženosti ¹ (99-% IZ)	1,04 (0,85, 1,27)	
	letrozol → tamoksifen	tamoksifen ²
število bolnic	1540	1548
število bolnic z dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni (po opredelitvi v protokolu)	330	353
razmerje ogroženosti ¹ (99-% IZ)	0,92 (0,75, 1,12)	
¹ prilagojeno na uporabo kemoterapije (možnosti da/ne)		
² 626 (40 %) bolnic iz skupine s tamoksifenom je selektivno prešlo na uporabo letrozola, ko so leta 2005 razkrili slepo zdravljenje		

Študija D2407

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

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

Pri nobeni bolnici z normalno mineralno kostno gostoto ob izhodišču po 2 letih ni prišlo do osteoporoze. Med zdravljenjem pa je do osteoporoze (po oceni glavnega poročila) prišlo samo pri 1 bolnici, ki je imela ob izhodišču osteopenijo (vrednost T –1,9).

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

Pogostost zlomov se med obema načinoma zdravljenja ni značilno razlikovala – v skupini z letrozolom je bila 15-odstotna, v skupini s tamoksifenom pa 17-odstotna.

V skupini s tamoksifenom se je mediana vrednost koncentracije skupnega holesterola po 6 mesecih v primerjavi z izhodiščno vrednostjo zmanjšala za 16 %. To zmanjšanje se je do 24 mesecev ohranilo tudi pri naslednjih obiskih. V skupini z letrozolom je bila koncentracija skupnega holesterola ves čas sorazmerno stabilna, tako da je bila razlika med obema skupinama bolnic ob vsakem opazovanju statistično značilna v korist tamoksifena.

Podaljšano adjuvantno zdravljenje (študija MA-17)

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

V multicentrični dvojno slepi randomizirani in s placebom primerjani študiji (MA-17) so več kot 5100 bolnic v pomenopavzi s primarnim rakom dojke s pozitivnim ali neznanim receptorskim statusom po končanem adjuvantnem zdravljenju s tamoksifenom (4,5–6 let) za 5 let randomizirali v skupino z letrozolom ali v skupino s placebom.

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

Prva načrtovana vmesna analiza po mediani vrednosti trajanja spremljanja približno 28 mesecev (25 % bolnic so spremljali najmanj 38 mesecev) je pokazala, da je letrozol v primerjavi s placebom značilno zmanjšal tveganje za ponovitev 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 skupnem 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 letrozol za največ 5 let. Več kot 60 % bolnic, ki so bile primerne za zamenjavo zdravila (če v času razkritja ni prišlo do ponovitve bolezni), se je odločilo za prehod na letrozol. V končno analizo je bilo vključenih 1551 žensk, ki so s placeba prešle na letrozol po mediano 31 mesecih (12–106 mesecev) po koncu adjuvantnega zdravljenja s tamoksifenom. Z letrozolom so se po zamenjavi zdravila mediano zdravile 40 mesecev.

Rezultati končne analize po mediani vrednosti trajanja spremljanja 62 mesecev so potrdili značilno zmanjšanje tveganja za ponovitev raka dojke pri uporabi letrozola.

Preglednica 8

Preživetje brez ponovitve bolezni in skupno preživetje (modificirana populacija ITT)

	mediano trajanje spremljanja 28 mesecev ¹			mediano trajanje spremljanja 62 mesecev		
	letrozol N = 2582	placebo N = 2586	HR (95-% IZ) ² vrednost P	letrozol N = 2582	placebo N = 2586	HR (95-% IZ) ² vrednost P
Preživetje brez ponovitve bolezni³						
dogodki	92 (3,6 %)	155 (6,0 %)	0,58 (0,45, 0,76) 0,00003	209 (8,1 %)	286 (11,1 %)	0,75 (0,63, 0,89)
4-letno preživetje brez ponovitve bolezni	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Preživetje brez ponovitve bolezni³, z upoštevanjem smrti iz 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 preživetje brez ponovitve bolezni	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
oddaljene metastaze						
dogodki	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70, 1,10)
Skupno preživetje						
umrli	51	62	0,82	236	232	1,13

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	(2,0 %)	(2,4 %)	(0,56, 1,19)	(9,1 %)	(9,0 %)	(0,95, 1,36)
umrli ⁴	–	–	–	236 ⁵ (9,1 %)	170 ⁶ (6,6 %)	0,78 (0,64, 0,96)

HR (*hazard ratio*) – razmerje ogroženosti
IZ – interval zaupanja

¹ Ko so leta 2003 razkrili slepo zdravljenje, je 1551 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 mesecev po randomizaciji. Prikazni so rezultati analize, v kateri niso upoštevali te selektivne zamenjave zdravil.

² S stratifikacijo na receptorski status, status bezgavk in predhodno adjuvantno kemoterapijo.

³ Dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni po protokolu: lokalna ponovitev, 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 Mediana vrednost trajanja spremljanja 62 mesecev.

⁶ Mediana vrednost trajanja 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 kostne gostote od izhodiščne vrednosti kot pri uporabi placeba. Do edine statistično značilne razlike je prišlo po 2 letih, in sicer pri skupni mineralni gostoti kolka (pri uporabi letrozola je prišlo do medianega zmanjšanja za 3,8 % v prim. 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 skupnega 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 povzročajo estrogenska deprivacija – vročinski oblivi in suhost nožnice. Simptomi, ki so motili večino bolnic v obeh zdravljenih skupinah, so bili bolečine v mišicah, in sicer s statistično značilno razliko v prid placebu.

Neoadjuvantno zdravljenje

Dvojno slepo preizkušanje (P024) so izvajali pri 337 bolnicah v pomenopavzi z rakom dojke, ki so jih naključno razporedili v skupino, v kateri so bolnice 4 mesece prejemale letrozol v odmerku po 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 kirurško zdravljenje, ki omogoča ohranitev dojke. Na podlagi klinične ocene je do objektivnega odziva na zdravilo prišlo pri 55 % bolnic iz skupine z letrozolom v primerjavi s 36 % bolnic iz skupine s tamoksifenom ($P < 0,001$). Tak rezultat so potrdili tudi pri preiskavi z ultrazvokom (pri 35 % bolnic iz skupine z letrozolom in pri 25 % bolnic iz skupine s tamoksifenom, $P = 0,04$) ter pri mamografiji (pri 34 % bolnic iz skupine z letrozolom in pri 16 % bolnic iz skupine s tamoksifenom, $P < 0,001$). Pri 45 % bolnic iz skupine z letrozolom so lahko izvedli zdravljenje z ohranitvijo 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 prve izbire

V kontroliranem dvojno slepem preizkušanju so primerjali primernost letrozola v odmerku po 2,5 mg in tamoksifena v odmerku po 20 mg kot zdravljenje prve izbire pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke. Pri 907 ženskah je bil letrozol boljši od tamoksifena glede časa do

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 mediani vrednosti trajanja spremljanja 32 mesecev

spremenljivka	statistična mera	letrozol	tamoxifen
		N=453	N=454
čas do napredovanja	mediana	9,4 meseca	6,0 mesecev
	(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)	
	vrednost P	<0,0001	
delež bolnic z objektivnim odzivom	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% IZ za delež)	(28, 36%)	(17, 25%)
	razmerje obetov	1,78	
	(95% IZ za razmerje obetov)	(1,32, 2,40)	
	vrednost P	0,0002	

V skupini z letrozolom je bil čas do napredovanja značilno daljši, delež bolnic z odzivom pa značilno večji ne glede na to, ali je bolnica prejela adjuvantno antiestrogensko zdravljenje ali ne. V skupini z letrozolom je bil čas do napredovanja boleznih statistično značilno daljši ne glede na dominantno mesto zasevanja. Pri bolnicah z zasevki v mehkih tkivih je bil mediani čas do napredovanja boleznih 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 boleznih pri uporabi letrozola 8,3 meseca, pri uporabi tamoksifena pa 4,6 meseca.

Zasnova študije je dovoljevala, da so bolnice po napredovanju boleznih lahko zamenjale zdravilo ali prekinile sodelovanje v študiji. Približno 50 % bolnic je prešlo na uporabo drugega zdravila, prehod iz ene zdravljenе skupine v drugo pa je bil do konca 36. meseca praktično končan. 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 prve izbire za zdravljenje napredovalega raka dojke, je bilo mediano skupno preživetje 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 skupno preživetje, je mogoče razložiti z navzkrižno zasnovano študijo.

Zdravilo druge izbire

Izvedli so dve dobro kontrolirani klinični preizkušnji, 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 megestrolacetata oziroma aminoglutetimida.

Čas do napredovanja boleznih se med skupinama bolnic (skupino, ki je prejela 2,5 mg letrozola, in skupino, ki je prejela megestrolacetat) ni značilno razlikoval (*P* = 0,07). Statistično značilno razliko

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

v prid 2,5 mg letrozola v primerjavi z megestrolacetatom so opažali pri deležu bolnic z objektivnim skupnim odzivom tumorja (24 % v prim. s 16 %, $P = 0,04$) in pri času do prenehanja učinkovitosti zdravljenja ($P = 0,04$). Skupno preživetje se med obema skupinama bolnic ni značilno razlikovalo ($P = 0,2$).

V drugi študiji se delež bolnic z odzivom ni značilno razlikoval med skupino s 2,5 mg letrozola in skupino z aminoglutetimidom ($P = 0,06$). Letrozol v odmerku po 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 skupnega 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 v celoti absorbira iz prebavil (povprečna absolutna biološka uporabnost je 99,9-odstotna). Hrana rahlo zmanjša hitrost absorpcije (mediana vrednost t_{max} na tešče je 1 ura v prim. z 2 urama pri zaužitju po obroku; povprečna C_{max} na tešče je $129 \pm 20,3$ nmol/l v prim. 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

Približno 60 % letrozola se veže na beljakovine v plazmi, predvsem na albumine (v 55 %). Koncentracija letrozola v eritrocitih je enaka 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 volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je približno $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformacija

Glavna pot izločanja 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 CYP 3A4 in CYP 2A6 citokroma P450.

Nastajanje manj pomembnih neidentificiranih presnovkov in neposredno izločanje skozi ledvice in z blatom sta pri skupnem izločanju 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.

Izločanje

Navidezni končni razpolovni čas izločanja v plazmi je približno 2 do 4 dni. Po uporabi 2,5 mg na dan pride do stanja dinamičnega ravnovesja v 2 do 6 tednih. V stanju dinamičnega ravnovesja je koncentracija v plazmi približno 7-krat večja od koncentracije po enkratnem odmerku 2,5 mg in 1,5- do 2-krat večja 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 uporabi odmerka po 2,5 mg na dan. Ker se koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja s časom ohranjajo, je mogoče sklepati, da ne prihaja do stalnega kopičenja letrozola.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetične lastnosti letrozola so bile sorazmerne odmerku po prejemu enkratnih peroralnih

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

Posebne skupine bolnikov

Starejše osebe

Starost ni vplivala na farmakokinetiko letrozola.

Okvara ledvic

V študiji, ki je zajela 19 prostovoljk z različnimi stopnjami delovanja ledvic (24-urni očistek kreatinina 9-116 ml/min), po enkratnem odmerku 2,5 mg niso opazili vpliva na farmakokinetiko letrozola. Poleg zgoraj navedene študije so za oceno vpliva okvare ledvic na letrozol izvedli še kovariatno analizo podatkov iz dveh ključnih študij (študije AR/BC2 in študije AR/BC3). Izračunan očistek kreatinina (CL_{Cr}) [v študiji AR/BC2 v razponu od 19 do 187 ml/min; v študiji AR/BC3 v razponu od 10 do 180 ml/min] ni pokazal statistično značilne povezanosti z najnižjimi koncentracijami letrozola v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{min}). Razen tega tudi podatki iz študij AR/BC2 in AR/BC3 pri bolnicah z metastatskim rakom dojke in uporabo letrozola kot zdravila drugega izbora ne kažejo na neugodno delovanje letrozola na očistek kreatinina oziroma na okvaro ledvične funkcije.

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

Jetrna okvara

V podobni študiji z osebami z različnimi stopnjami delovanja jeter so bile pri prostovoljkah z zmerno jetrno okvaro (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 jetrnega delovanja. V študiji, v kateri so primerjali farmakokinetiko letrozola po enkratnem peroralnem odmerku pri osmih osebah moškega spola s cirozo jeter in hudo jetrno okvaro (Child-Pugh razreda C) s farmakokinetiko pri zdravih prostovoljcih (N = 8), je bila AUC večja za 95 %, t_{1/2} pa daljši za 187 %. Zato je treba letrozol pri bolnikih s hudo jetrno okvaro uporabljati previdno in prej pretehtati razmerje med tveganji in koristmi za posameznega bolnika.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri različnih predkliničnih študijah 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 bilo glavne izsledke mogoče pripisati farmakološkemu delovanju spojine. Koncentracija, pri kateri ni prišlo do neželenih učinkov, je bila pri obeh vrstah 0,3 mg/kg.

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

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

V 104-tedenski študiji kancerogenosti na podganah pri samcih niso našli nikakršnih z zdravilom povezanih tumorjev. Pri samicah pa so pri vseh odmerkih letrozola ugotovili zmanjšano pogostost

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

benignih in malignih tumorjev mlečnih žlez.

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

Pri brejih podganah in kunčicah je letrozol po peroralnem dajanju odmerkov, ki ustrezajo kliničnim, deloval embriotoksično in fetotoksično. Pri podganah, ki so nosile živ plod, je prišlo do pogostejše malformacije ploda, vključno s kupolasto obliko glave in zraščnim vratnim/osrednjim delom vretenc. Pri kuncih niso opažali pogostejših 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, povezana z znanim farmakološkim delovanjem, ki izhaja iz študij na živalih, in je edino zaskrbljujoče glede varnosti za uporabo pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
hipromeloza (vrsta 2910)
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza 6 cp
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
makrogol 400
smukec

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

Velikost pakiranja: 10, 14, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet v pretisnih oмотih(PVC/PVdC//Alu).

1.3.1	Letrozole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/13/00946/001-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. 3. 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 15. 12. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 11. 2019