

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Letrozol Sandoz 2,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar: letrozol.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg letrozola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
Jedna tableta sadrži 61,5 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Tamnožuta, okrugla, blago bikonveksna filmom obložena tableta ukošenih rubova, promjera 6,1- 6,3 mm i debljine 2,9- 3,4 mm Na jednoj strani je utisnuta oznaka "FV", a oznaka "CG" na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Adjuvantno liječenje invazivnog ranog raka dojke u žena u postmenopauzi s pozitivnim hormonskim receptorima.
- Produženo adjuvantno liječenje invazivnog raka dojke ovisnog o hormonima u žena u postmenopauzi koje su prethodnih 5 godina primale standardnu adjuvantnu terapiju tamoksifenom
- Prva linija liječenja žena u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke ovisnom o hormonima.
- Liječenje uznapredovalog raka dojke nakon relapsa ili progresije bolesti u žena s prirodnim ili umjetno izazvanim postmenopauzalnim endokrinim statusom koje su prethodno bile liječene antiestrogenima.
- Neoadjuvantno liječenje žena u postmenopauzi s HER-2 negativnim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore, u kojih kemoterapija nije primjerena i nema indikacije za hitan operativni zahvat.

U bolesnica s rakom dojke s negativnim hormonskim receptorima, djelotvornost nije dokazana.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasle i starije bolesnice

Preporučena doza Letrozola Sandoz iznosi 2,5 mg jednom dnevno. U starijih bolesnica nije potrebno prilagođavati dozu.

U bolesnica s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke, liječenje Letrozolom Sandoz treba nastaviti sve dok se ne utvrdi napredovanje tumora.

Kod adjuvantnog i produženog adjuvantnog liječenja, liječenje Letrozolom Sandoz treba nastaviti tijekom 5 godina ili do pojave relapsa tumora, ovisno o tome što prije nastupi.

Kod adjuvantnog liječenja može se razmotriti i sekvencijska terapija (letrozol 2 godine potom tamoksifen 3 godine) (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Kod neoadjuvantnog liječenja terapija Letrozolom Sandoz može se nastaviti 4 do 8 mjeseci kako bi se postiglo optimalno smanjenje tumora. U slučaju neprimjerenog odgovora potrebno je prekinuti liječenje Letrozolom Sandoz i naručiti operativni zahvat i/ili razgovarati s bolesnicom o mogućnostima daljnjeg liječenja.

Pedijatrijska populacija

Primjena Letrozola Sandoz kod djece i adolescenata se ne preporučuje. Sigurnost i djelotvornost Letrozola Sandoz u djece i adolescenata u dobi do 17 godina nisu poznate. Dostupni su ograničeni podaci i ne može se dati preporuka o doziranju.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnica s bubrežnom insuficijencijom, s klirensom kreatinina ≥ 10 ml/min, prilagođavanje doze Letrozola Sandoz nije potrebno. Nema dovoljno dostupnih podataka za slučajeve bubrežne insuficijencije s klirensom kreatinina manjim od 10 ml/min (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnica s blagom do umjerenom jetrenom insuficijencijom (Child-Pugh A ili B) prilagođavanje doze Letrozola Sandoz nije potrebno. Nema dovoljno dostupnih podataka za bolesnice s teškom jetrenom insuficijencijom. Bolesnice s teškom jetrenom insuficijencijom (Child-Pugh C) zahtijevaju strogi nadzor (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Način primjene

Letrozol Sandoz treba uzeti oralno, a može se uzimati s ili bez hrane.

Propuštenu dozu potrebno je uzeti čim se bolesnica sjeti. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu (u roku od 2 ili 3 sata), propuštenu dozu potrebno je preskočiti i bolesnica se treba vratiti na svoj redoviti raspored doziranja. Doze se ne smiju udvostručiti zato što je uz dnevne doze koje premašuju preporučenu dozu od 2,5 mg uočena prekomjerna proporcionalnost u sistemskoj izloženosti (vidjeti dio 5.2.).

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Premenopausalni endokrini status
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6.)

- Dojenje (vidjeti dio 4.6.)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Menopauzalni status

U bolesnica s nejasnim menopauzalnim statusom, prije početka liječenja Letrozolom Sandoz treba izmjeriti razine luteinizirajućeg hormona (LH), folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) i/ili estradiola. Letrozolom Sandoz se smiju liječiti samo žene s postmenopauzalnim endokrinim statusom.

Oštećenje funkcije bubrega

Letrozol nije ispitan na dovoljnom broju bolesnica s klirensom kreatinina nižim od 10 ml/min. Potencijalni odnos rizika i koristi za takve bolesnice treba pažljivo razmotriti prije primjene Letrozola Sandoz.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnica s teškim jetrenim oštećenjem (Child-Pugh C) sustavna izloženost i terminalno poluvrijeme eliminacije bili su približno dvostruko veći nego u zdravih dobrovoljaca. Zbog toga takve bolesnice treba pomno nadzirati (vidjeti dio 5.2.).

Učinci na kosti

Letrozol je snažan agens za snižavanje razine estrogena. U žena s anamnezom osteoporoze i/ili prijeloma, ili s povećanim rizikom od osteoporoze, potrebno je objektivnom metodom utvrditi mineralnu gustoću kostiju prije početka adjuvantnog i produženog adjuvantnog liječenja te ih se mora pratiti tijekom i nakon liječenja letrozolom. Liječenje ili profilaksu osteoporoze treba započeti u odgovarajućem trenutku i pažljivo ga nadzirati. Kod adjuvantnog liječenja se može razmotriti i sekvencijska terapija (letrozol 2 godine, a zatim tamoksifen 3 godine), ovisno o sigurnosnom profilu bolesnice (vidjeti dijelove 4.2., 4.8. i 5.2.).

Druga upozorenja

Istodobnu primjenu Letrozola Sandoz s tamoksifenom, drugim anti-estrogenima ili lijekovima koji sadrže estrogene treba izbjegavati jer te supstancije mogu poništiti farmakološko djelovanje letrozola (vidjeti dio 4.5.).

Tendinitis i ruptura tetive

Moguća je pojava tendinitisa i ruptura tetive (rijetko). Bolesnike se mora pomno pratiti i poduzeti odgovarajuće mjere za zbrinjavanje zahvaćene tetive (npr. imobilizacija) (vidjeti dio 4.8).

Letrozol Sandoz sadrži laktozu i natrij.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metabolizam letrozola je dijelom posredovan s CYP2A6 i CYP3A4. Cimetidin, slab, nespecifičan inhibitor CYP450 enzima, nije utjecao na koncentracije letrozola u plazmi. Učinak jakih CYP450 inhibitora nije poznat.

Do danas nema kliničkih iskustava o primjeni letrozola u kombinaciji s estrogenima ili drugim antitumorskim lijekovima, osim tamoksifena. Tamoksifen, drugi anti-estrogeni ili lijekovi koje sadrže estrogen mogu poništiti farmakološko djelovanje letrozola. Pored toga, poznato je kako istodobna primjena tamoksifena s letrozolom značajno smanjuje koncentraciju letrozola u plazmi. Treba izbjegavati istodobnu primjenu letrozola s tamoksifenom, drugim anti-estrogenima ili estrogenima.

In vitro, letrozol inhibira izoenzime 2A6, a umjereno i izoenzim 2C19 citokroma P450, ali klinički značaj nije poznat. Oprez je stoga indiciran kada se letrozol primjenjuje istodobno s lijekovima čija eliminacija uglavnom ovisi o tim izoenzimima, a imaju uzak terapijski indeks (npr. fenitoin, klopidožel).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u perimenopauzi ili koje mogu rađati

Letrozol Sandoz smiju uzimati samo žene s jasno ustanovljenim postmenopauzalnim statusom (vidjeti dio 4.4.). Budući da su zabilježeni slučajevi gdje su žene povratile funkciju jajnika tijekom liječenja letrozolom, unatoč jasnom postmenopauzalnom statusu na početku liječenja, liječnik po potrebi mora razgovarati s bolesnicom o odgovarajućoj kontracepciji.

Trudnoća

Na temelju iskustava u ljudi, koja uključuju izolirane slučajeve prirodnih mana (slijepljene male stidne usne, neodređene genitalije), uzimanje Letrozol Sandoza tijekom trudnoće može imati za posljedicu pojavu kongenitalnih malformacija. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Letrozol Sandoz je kontraindiciran za vrijeme trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 5.3.).

Dojenje

Nje poznato izlučuju li se letrozol i njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Letrozol Sandoz je kontraindiciran za vrijeme dojenja (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost

Farmakološko djelovanje letrozola se očituje smanjenjem stvaranja estrogena inhibicijom aromataze. U predmenopauzalnih žena, inhibicija sinteze estrogena dovodi do povećanja razine gonadotropina (LH, FSH). Povišena razina FSH posljedično stimulira rast folikula i može inducirati ovulaciju.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Letrozol ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Budući da su tijekom primjene letrozola opaženi umor i omaglica, a manje često je prijavljena i somnolencija, savjetuje se oprez pri upravljanju vozilima ili rukovanju strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Učestalost nuspojava letrozola se uglavnom temelji na podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja.

Među bolesnicama liječenim letrozolom u približno najviše jedne trećine bolesnica s metastatskim karcinomom i u približno 80% bolesnica pod adjuvantnom terapijom, kao i pod produljenom adjuvantnom terapijom, javile su se nuspojave. Većina nuspojava se javila tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja.

Najčešće zabilježene nuspojave u kliničkim ispitivanjima bile su navale vrućine (valunzi), hiperkolesterolemija, artralgiya, umor, pojačano znojenje i mučnina.

Važne dodatne nuspojave koje se mogu javiti uz letrozol su: problemi s kostima poput osteoporoze i/ili prijeloma kostiju i srčano-žilni događaji (uključujući moždano-krvožilne i tromboembolijske događaje). Kategorija učestalosti za te nuspojave je navedena u Tablici 1.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalosti nuspojava za letrozol se uglavnom temelji na podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja.

Sljedeće nuspojave, navedene u Tablici 1, prijavljene su tijekom kliničkih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja letrozola u promet.

Tablica 1

Nuspojave su poredane prema učestalosti, prvo najčešće, koristeći sljedeće pojmove: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko $< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| | |
|--|---|
| Infekcije i infestacije | |
| Manje često: | Infekcija mokraćnog sustava |
| Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) | |
| Manje često: | Bol u području tumora ¹ |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | |
| Manje često: | Leukopenija |
| Poremećaji imunološkog sustava | |
| Nepoznato: | Anafilaktička reakcija |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | |
| Vrlo često: | Hiperkolesterolemija |
| Često: | Smanjenje apetita, povećanje apetita |
| Psijatrijski poremećaji | |
| Često: | Depresija |
| Manje često: | Anksioznost (uključujući nervozu), razdražljivost |
| Poremećaji živčanog sustava | |
| Često: | Glavobolja, omaglica |
| Manje često: | Somnolencija, nesanica, poremećaj pamćenja, disestezija (uključujući paresteziju, hipoesteziju), poremećaj okusa, cerebrovaskularni događaj, sindrom karpalnog tunela |
| Poremećaji oka | |
| Manje često: | Katarakta, iritacija oka, zamagljen vid |
| Srčani poremećaji | |
| Često: | Palpitacije ¹ |
| Manje često: | Tahikardija, ishemijski srčani događaji (uključujući novonastalu anginu ili pogoršanje angine, anginu koja zahtijeva kirurški zahvat, infarkt miokarda i ishemijski miokarda) |

| | |
|---|--|
| Krvožilni poremećaji | |
| Vrlo često: | Navale vrućine |
| Često: | Hipertenzija |
| Manje često: | Tromboflebitis (uključujući površinski i duboki tromboflebitis) |
| Rijetko: | Plućna embolija, arterijska tromboza, cerebralni infarkt |
| Poremećaji disanja, prsišta i sredoprsja | |
| Manje često: | Dispneja, kašalj |
| Poremećaji probavnog sustava | |
| Često: | Mučnina, dispepsija ¹ , konstipacija, abdominalna bol, proljev, povraćanje |
| Manje često: | Suha usta, stomatitis ¹ |
| Poremećaji jetre i žuči | |
| Manje često: | Povišeni jetreni enzimi, hiperbilirubinemija i žutica |
| Nepoznato: | Hepatitis |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | |
| Vrlo često: | Pojačano znojenje |
| Često: | Alopecija, osip (uključujući eritematozni, makulopapularni, psorijaziformni i vezikularni osip), suha koža |
| Manje često: | Pruritus, urtikarija |
| Nepoznato: | Angioedem, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | |
| Vrlo često: | Artralgiya |
| Često: | Mijalgija, bol u kostima ¹ , osteoporoza, prijelomi kostiju, artritis |
| Manje često: | Tendinitis |
| Rijetko: | Ruptura tetive |
| Nepoznato: | Škljocavi prst |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | |
| Manje često: | Polakizurija |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | |
| Često: | Krvarenje iz rodnice |
| Manje često: | Iscjedak iz rodnice, suhoća rodnice i stidnice, bolovi u dojci |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | |
| Vrlo često: | Umor (uključujući asteniju, slabost) |
| Često: | Periferni edem, bol u prsnom košu |
| Manje često: | Generalizirani edem, suhoća sluznica, žeđ, pireksija |
| Pretrage | |
| Često: | Povećanje tjelesne težine |
| Manje često: | Smanjenje tjelesne težine |

¹Nuspojave zabilježene samo u metastatskom obliku bolesti

Neke od nuspojava su prijavljene sa zamjetno drugačijom učestalošću kod adjuvantnog liječenja. Sljedeće tablice donose informacije o značajnim razlikama za monoterapiju letrozolom nasuprot tamoksifenu i za sekvencijsko liječenje letrozol-tamoksifen:

Tablica 2 Adjuvantna monoterapija letrozolom u odnosu na monoterapiju tamoksifenom – štetni događaji sa značajnim razlikama

| | Letrozol, stopa učestalosti | | Tamoksifen, stopa učestalosti | |
|---|-------------------------------------|--|--|---|
| | N=2448 | | N=2447 | |
| | Tijekom liječenja (medijan 5 g.) | Bilo kada nakon randomizacije (medijan 8 g.) | Tijekom liječenja (medijan 5 g.) | Bilo kada nakon randomizacije (medijan 8 g.) |
| Prijelom kosti | 10,2% | 14,7% | 7,2% | 11,4% |
| Osteoporoza | 5,1% | 5,1% | 2,7 % | 2,7% |
| Tromboembolijski događaji | 2,1% | 3,2% | 3,6 % | 4,6% |
| Infarkt miokarda | 1,0% | 1,7% | 0,5% | 1,1% |
| Hiperplazija endometrija/karcinom endometrija | 0,2% | 0,4 % | 2,3% | 2,9% |

Napomena: "Tijekom liječenja" uključuje 30 dana nakon posljednje doze. "Bilo kada" uključuje razdoblje naknadnog praćenja nakon dovršetka ili prekida ispitivane terapije.
Razlike su se temeljile na omjerima rizika i 95%-tnim intervalima pouzdanosti.

Tablica 3 Sekvencijalno liječenje u odnosu na monoterapiju letrozolom – štetni događaji sa značajnim razlikama

| | Letrozol monoterapija | Letrozol - >Tamoksifen | Tamoksifen- >Letrozol |
|--|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | N=1535 | N=1527 | N=1541 |
| | 5 godina | 2 god.- >3 god. | 2 god.- >3 god. |
| Prijelomi kostiju | 10,0 % | 7,7 %* | 9,7 % |
| Proliferativni poremećaji endometrija | 0,7 % | 3,4 %** | 1,7 %** |
| Hiperkolesterolemija | 52,5 % | 44,2 %* | 40,8 %* |
| Navale vrućine | 37,6 % | 41,7 %** | 43,9 %** |
| Vaginalno krvarenje | 6,3 % | 9,6 %** | 12,7 %** |

* Značajno manje nego uz monoterapiju letrozolom
** Značajno više nego uz monoterapiju letrozolom
Napomena: period izvještavanja je za vrijeme liječenja ili unutar 30 dana nakon prestanka liječenja

Opis odabranih nuspojava

Srčane nuspojave

Kod adjuvantnog liječenja, osim podataka prikazanih u Tablici 2, prijavljeni su sljedeći štetni događaji za letrozol, odnosno tamoksifen (pri medijanu trajanja liječenja od 60 mjeseci plus 30 dana): angina koja

zahtijeva operativni zahvat (1,0 % u odnosu na 1,0 %), zatajenje srca (1,1 % u odnosu na 0,6 %), hipertenzija (5,6 % u odnosu na 5,7 %), cerebrovaskularni događaj/prolazni ishemijski napad (2,1 % u odnosu na 1,9 %).

Kod produženog adjuvantnog liječenja za letrozol (medijan trajanja liječenja 5 godina) odnosno placebo (medijan trajanja liječenja 3 godine) prijavljeni su sljedeći događaji: angina koja zahtijeva operativni zahvat (0,8 % u odnosu na 0,6 %), novonastala angina ili pogoršanje angine (1,4 % u odnosu na 1,0 %), infarkt miokarda (1,0 % naspram 0,7 %), tromboembolijski događaj* (0,9 % u odnosu na 0,3 %), moždani udar/prolazni ishemijski napad* (1,5 % u odnosu na 0,8 %).

Događaji označeni * su bili statistički značajno različiti u dva kraka liječenja.

Nuspojave povezane s kostima

Za sigurnosne podatke o kostima prilikom adjuvantnog liječenja, molimo pogledajte Tablicu 2.

Kod produženog adjuvantnog liječenja, značajno više bolesnica liječenih letrozolom je imalo prijelome kosti ili osteoporozu (prijelomi kosti, 10,4 % i osteoporozu, 12,2 %) nego bolesnice u placebo skupini (5,8 %, odnosno 6,4 %). Medijan trajanja liječenja bio je 5 godina za letrozol, u usporedbi s 3 godine za placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Zabilježeni su izolirani slučajevi predoziranja letrozolom.

Specifičan način liječenja u slučaju predoziranja nije poznat; liječenje mora biti simptomatsko i suportivno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inhibitori enzima, Endokrina terapija. ATK oznaka: L02BG04.

Farmakodinamički učinci

U slučajevima kod kojih rast tumora ovisi o prisutnosti estrogena te se provodi endokrinološko liječenje, preduvjet za tumorski odgovor je eliminacija stimulacije rasta posredovanog estrogenom. U žena nakon menopauze, estrogeni se uglavnom stvaraju pomoću enzima aromataze koji pretvara androgene iz nadbubrežnih žlijezda, u prvom redu androstendion i testosteron, u estron i estradiol. Stoga se potiskivanje biosinteze estrogena u perifernim tkivima i u samom tkivu tumora može postići specifičnim inhibiranjem enzima aromataze.

Letrozol je nesteroidni inhibitor aromataze. On inhibira enzim aromatazu kompetitivnim vezanjem na hem citokrom-P450-podjedinice aromataze i time smanjuje biosintezu estrogena u svim tkivima u kojima je prisutan.

U zdravih žena nakon menopauze, letrozol u jednokratnim dozama od 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg snižava

koncentraciju estrona i estradiola u serumu za 75 %, 78 %, odnosno 78 % od početne vrijednosti. Maksimalna supresija se postiže unutar 48-78 sati.

U bolesnica u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke, dnevne doze od 0,1 mg do 5 mg smanjuju koncentraciju estradiola, estrona i estron-sulfata u plazmi za 75-95 % od početnih vrijednosti kod svih liječenih bolesnica. Uz doziranje od 0,5 mg i više, mnoge su vrijednosti estrona i estron-sulfata bile ispod granica dokazivanja, što ukazuje na to da se ovim dozama postiže jača supresija estrogena. Potiskivanje sinteze estrogena se održalo kroz cijeli period liječenja u svih tih bolesnica.

Letrozol je visoko specifičan u inhibiranju aktivnosti aromataze. Poremećaj stvaranja steroida od strane nadbubrežnih žlijezda nije opažen. Kod bolesnica u postmenopauzi liječenih dnevnom dozom letrozola od 0,1 do 5 mg, nisu utvrđene klinički značajne promjene u koncentracijama kortizola, aldosterona, 11-deoksikortizola, 17-hidroksiprogesterona i ACTH, kao ni u aktivnosti renina u plazmi. Test ACTH stimulacije proveden nakon 6 i 12 tjedana liječenja s dnevnim dozama od 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg i 5 mg nije ukazao na slabije stvaranje aldosterona i kortizola. Zbog toga nije potrebna nadoknada glukokortikoida i mineralokortikoida.

Kod zdravih žena u postmenopauzi nakon jednokratne doze od 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg letrozola nisu uočene promjene koncentracije androgena (androstendiona i testosterona) u plazmi, te u postmenopauzalnih bolesnica liječenih dnevnim dozama od 0,1 mg do 5 mg također nisu opažene promjene koncentracija androstendiona u plazmi. Iz toga proizlazi da blokada biosinteze estrogena ne dovodi do akumulacije prekursora androgena. Letrozol ne utječe na razine LH i FSH u plazmi bolesnica, kao ni na funkciju štitnjače, što je utvrđeno pomoću TSH, T4 i testa pohrane T3.

Adjuvantno liječenje

Studija BIG 1-98

BIG 1-98 je bilo multicentrično, dvostruko slijepo ispitivanje, u kojem je više od 8000 žena u postmenopauzi s ranim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore, metodom slučajnog odabira bilo svrstano u jednu od sljedećih terapijskih skupina:

- A. tamoksifen tijekom 5 godina
- B. letrozol tijekom 5 godina
- C. tamoksifen tijekom 2 godine, a zatim letrozol tijekom 3 godine
- D. letrozol tijekom 2 godine, a zatim tamoksifen tijekom 3 godine.

Primarni ishod bio je preživljenje bez bolesti (DFS, engl. *disease-free survival*); sekundarni ishodi djelotvornosti bili su vrijeme do pojave udaljenih metastaza (TDM, engl. *time to distant metastasis*), preživljenje bez udaljene bolesti (DDFS, engl. *distant disease-free survival*), ukupno preživljenje (OS, engl. *overall survival*), preživljenje bez sistemske bolesti (SDFS, engl. *systemic disease-free survival*), invazivni kontralateralni rak dojke i vrijeme do ponovne pojave raka dojke.

Rezultati djelotvornosti pri medijanu praćenja od 26 i 60 mjeseci

Podaci u Tablici 4 odražavaju rezultate primarne temeljne analize (eng. *Primary Core Analysis*, PCA) na osnovi podataka iz monoterapijskih skupina (A i B) i podacima iz dvije skupine u kojima je došlo do promjene terapije (C i D) pri medijanu trajanja liječenja od 24 mjeseca i medijanu praćenja od 26 mjeseci te pri medijanu trajanja liječenja od 32 mjeseca i medijanu praćenja od 60 mjeseci.

5-godišnje stope preživljavanja bez bolesti (DFS) su iznosile 84 % za letrozol i 81,4 % za tamoksifen.

Tablica 4 Primarna temeljna analiza: Preživljenje bez bolesti i ukupno preživljenje, pri medijanu praćenja od 26 mjeseci i medijanu praćenja od 60 mjeseci (ITT populacija)

| | Primarna temeljna analiza | | | | | |
|--|-----------------------------|-------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------|------------------------------|
| | Medijan praćenja 26 mjeseci | | | Medijan praćenja 60 mjeseci | | |
| | Letrozol N=4003 | Tamoksifen N=4007 | HR ¹ (95 % CI) | Letrozol N=4003 | Tamoksifen N=4007 | HR ¹ (95 % CI) |
| | <i>P</i> | | | <i>P</i> | | |
| Preživljenje bez bolesti (primarno) - događaji (protokolom definirani ²) | 351 | 428 | 0,81 (0,70; 0,93) | 585 | 664 | 0,86 (0,77; 0,96) |
| Ukupno preživljenje (sekundarno) | 166 | 192 | 0,86 (0,70; 1,06) | 330 | 374 | 0,87 (0,75; 1,01) |
| Broj smrtnih slučajeva | | | | | | |

HR (eng. *hazard ratio*) = omjer rizika; CI (eng. *confidence interval*) = interval pouzdanosti

1 Log rank test, stratificiran randomizacijskom opcijom i primjenom kemoterapije (da/ne)

2 DFS događaji: ponovno lokalno pojavljivanje, udaljena metastaza, invazivni kontralateralni rak dojke, drugi primarni tumor (ne dojke), smrt od bilo kojeg uzroka bez prethodnog raka.

Rezultati pri medijanu praćenja od 96 mjeseci (samo monoterapijske skupine)

Analiza monoterapijskih skupina (MAA, eng. *Monotherapy Arms Analysis*) s dopunjenim dugoročnim podacima o djelotvornosti monoterapije letrozolom u usporedbi s monoterapijom tamoksifenom (medijan trajanja adjuvantnog liječenja: 5 godina) prikazana je u Tablici 5.

Tablica 5 Analiza monoterapijskih skupina: Preživljenje bez bolesti i ukupno preživljenje pri medijanu praćenja od 96 mjeseci (ITT populacija)

| | Letrozol N=2463 | Tamoksifen N=2459 | Omjer rizika ¹ (95 % CI) | <i>P</i> - vrijednost |
|---|--------------------|----------------------|--|-----------------------|
| Preživljenje bez bolesti (primarno) - događaji ² | 626 | 698 | 0,87 (0,78; 0,97) | 0,01 |
| Vrijeme do udaljene metastaze (sekundarni) | 301 | 342 | 0,86 (0,74; 1,01) | 0,06 |
| Ukupno preživljenje (sekundarni) – broj smrtnih slučajeva | 393 | 436 | 0,89 (0,77; 1,02) | 0,08 |
| Cenzurirana analiza DFS-a ³ | 626 | 649 | 0,83 (0,74; 0,92) | |
| Cenzurirana analiza OS-a ³ | 393 | 419 | 0,81 (0,70; 0,93) | |

¹ Log rank test, stratificiran randomizacijskom opcijom i primjenom kemoterapije (da/ne)

² DFS događaji: ponovno lokalno pojavljivanje, udaljena metastaza, invazivni kontralateralni rak dojke, drugi primarni tumor (ne dojke), smrt od bilo kojeg uzroka bez prethodnog raka.

³ Opservacije u skupini s tamoksifenom cenzurirane na datum selektivnog prelaska na letrozol

Analiza sekvencijskog liječenja (STA)

Analiza sekvencijskog liječenja (STA, eng. *Sequential Treatments Analysis*) bavi se drugim primarnim pitanjem ispitivanja BIG 1-98, naime bi li sekvencijska primjena tamoksifena i letrozola bila bolja od monoterapije. Nije bilo nikakvih značajnih razlika u DFS-u, OS-u, SDFS-u ili DDFS-u nakon promjene terapije u odnosu na monoterapiju (Tablica 6).

Tablica 6 Analiza preživljenja bez bolesti kod sekvencijskog liječenja s letrozolom kao početnim endokrinim lijekom (STA analiza u populaciji koja je prešla na drugu terapiju)

| | N | Broj događaja ¹ | Omjer rizika ² | (97,5 % interval pouzdanosti) | P-vrijednost po Cox modelu |
|-----------------------|------|----------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| [Letrozol→]Tamoksifen | 1460 | 254 | 1,03 | (0,84; 1,26) | 0,72 |
| Letrozol | 1464 | 249 | | | |

¹ Protokolom definirano, uključujući druge primarne malignosti koje nisu povezane s dojkom, nakon prijelaza/ nakon isteka dvije godine

² Prilagođeno prema primjeni kemoterapije

Nije bilo značajnih razlika u DFS, OS, SDFS ili DDFS u bilo kojem STA-u od usporedbe parova u randomizaciji (Tablica 7).

Tablica 7 Analize od randomizacije (STA-R) preživljenja bez bolesti kod sekvencijskih liječenja (ITT STA-R populacija)

| | Letrozol → Tamoksifen | Letrozol |
|---|-----------------------|-------------------------|
| Broj bolesnica | 1540 | 1546 |
| Broj bolesnica s DFS događajima (protokolom definirano) | 330 | 319 |
| Omjer rizika ¹ (99 % CI) | 1,04 (0,85; 1,27) | |
| | Letrozol → Tamoksifen | Tamoksifen ² |
| Broj bolesnica | 1540 | 1548 |
| Broj bolesnica s DFS događajima (protokolom definirano) | 330 | 353 |
| Omjer rizika ¹ (99 % CI) | 0,92 (0,75; 1,12) | |

¹ Prilagođeno prema primjeni kemoterapije (da/ne)

² 626 (40 %) bolesnica selektivno je prešlo na letrozol nakon što je 2005. otkrivena terapija u tamoksifen skupini

Ispitivanje D2407

Ispitivanje D2407 je otvoreno, randomizirano, multicentrično ispitivanje sigurnosti nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet osmišljeno za uspoređivanje učinaka adjuvantnog liječenja letrozolom i tamoksifenom na mineralnu gustoću kostiju (BMD) i profile serumskih lipida. Ukupno je 262 bolesnica

bilo raspoređeno na primanje ili letrozola tijekom 5 godina ili tamoksifena tijekom 2 godine te nakon toga letrozola tijekom 3 godine.

Nakon 24 mjeseca uočena je statistički značajna razlika u primarnom ishodu; BMD lumbalne kralježnice (L2-L4) je pokazao medijan smanjenja od 4,1 % za letrozol u usporedbi s medijanom porasta od 0,3 % za tamoksifen.

Niti jedna bolesnica s normalnim početnim BMD nije postala osteoporotična tijekom 2 godine liječenja, a samo 1 bolesnica s osteopenijom na početku (T rezultat -1,9) razvila je osteoporozu tijekom perioda liječenja (procjena centralnom revizijom).

Rezultati za ukupni BMD kuka bili su slični onima za lumbalnu kralježnicu, ali manje izraženi. Nije bilo značajne razlike između terapija u stopi prijeloma – 15 % u skupini s letrozolom, 17 % u skupini s tamoksifenom.

Medijan ukupnih razina kolesterola u tamoksifen kraku smanjio se za 16% nakon 6 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost, a to se smanjenje održalo na naknadnim posjetima do 24. mjeseca. U letrozol kraku, ukupne razine kolesterola bile su razmjerno stabilne tijekom vremena, uz statistički značajnu razliku u korist tamoksifena u svakoj vremenskoj točki.

Produženo adjuvantno liječenje (MA-17)

U multicentričnom, dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju (MA-17), više od 5100 bolesnica u postmenopauzi s receptor-pozitivnim ili nepoznatim primarnim rakom dojke, koje su završile adjuvantnu terapiju tamoksifenom (4,5 do 6 godina) bilo je randomizirano na letrozol ili placebo na 5 godina.

Primarni ishod je bilo preživljavanje bez bolesti, definirano kao interval između randomizacije i najranije ponovne lokalne pojave, udaljene metastaze ili kontralateralnog raka dojke.

Prva planirana privremena analiza nakon medijana vremena praćenja od oko 28 mjeseci (25% bolesnica praćeno je najmanje 38 mjeseci) je pokazala da je letrozol značajno smanjio rizik od ponovne pojave raka dojke za 42% u usporedbi s placebom (omjer rizika 0,58; 95% CI 0,45, 0,76; P=0,00003). Korist je opažena kod letrozola neovisno o statusu limfnih čvorova. Nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju: (51 smrt na letrozolu, 62 na placebo; HR 0,82; 95% CI 0,56, 1,19).

Nastavljeno kao otvoreno, bolesnicama iz placebo kraka bilo je dopušteno prebaciti se na letrozol do 5 godina. Više od 60% bolesnica podobnih za prebacivanje (bez bolesti u trenutku otkrivanja identifikacijskih šifri) odlučile su se za prebacivanje na letrozol. Konačna analiza obuhvatila je 1551 bolesnicu koja se prebacila na letrozol tijekom medijana vremena od 31 mjeseca (raspon od 12 do 106 mjeseci) nakon završetka adjuvantne terapije tamoksifenom. Medijan trajanja terapije letrozolom nakon prijelaza bio je 40 mjeseci.

Konačna analiza provedena pri medijanu praćenja od 62 mjeseca je potvrdila značajno smanjenje rizika od ponovne pojave raka dojke uz letrozol.

Tablica 8 Preživljenje bez bolesti i ukupno preživljenje (Modificirana ITT populacija)

| Medijan praćenja 28 mjeseci ¹ | | | Medijan praćenja 62 mjeseca | | |
|--|---------|----|-----------------------------|---------|----|
| Letrozol | Placebo | HR | Letrozol | Placebo | HR |

| | N=2582 | N=2586 | (95 % CI) ² P vrijednost | N=2582 | N=2586 | (95 % CI) ² P vrijednost |
|--|----------------|----------------|--|-----------------------------|-----------------------------|--|
| Preživljenje bez bolesti³ | | | | | | |
| Događaji | 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-godišnja stopa DFS | 94,4 % | 89,8 % | | 94,4 % | 91,4 % | |
| Preživljenje bez bolesti³, uključujući smrt zbog bilo kojeg uzroka | | | | | | |
| Događaji | 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- godišnja stopa DFS | 90,5 % | 80,8 % | | 88,8 % | 86,7 % | |
| Udaljene metastaze | | | | | | |
| Događaji | 57 (2,2 %) | 93 (3,6 %) | 0,61 (0,44, 0,84) | 142 (5,5%) | 169 (6,5%) | 0,88 (0,70, 1,10) |
| Ukupno preživljenje | | | | | | |
| Smrti | 51 (2,0 %) | 62 (2,4 %) | 0,82 (0,56; 1,19) | 236 (9,1 %) | 232 (9,0 %) | 1,13 (0,95; 1,36) |
| Smrti ⁴ | -- | -- | -- | 236 ⁵ (9,1 %) | 170 ⁶ (6,6 %) | 0,78 (0,64; 0,96) |

HR (eng. *hazard ratio*) = omjer rizika; CI (eng. *confidence interval*) = interval pouzdanosti

¹ Kada je 2003. godine otkriveno koja je bolesnica primala koju terapiju, 1551 bolesnica u randomiziranom placebo kraku (60% bolesnica pogodnih za prijelaz na drugu terapiju – tj. koje su bile bez bolesti) prešlo je na letrozol u medijanu od 31 mjesec nakon randomizacije. Analize predstavljene ovdje ignoriraju selektivni prijelaz.

² Stratificirano prema statusu receptora, statusu limfnih čvorova i prethodnoj adjuvantnoj kemoterapiji.

³ Protokolom definirani događaji preživljavanja bez bolesti: ponovno lokalno pojavljivanje, udaljena metastaza ili kontralateralni rak dojke.

⁴ Eksploratorna analiza, koja cenzurira vremena naknadnog praćenja na datum prijelaza (ako je do njega došlo) u placebo skupini.

⁵ Medijan praćenja 62 mjeseca.

⁶ Medijan praćenja do prijelaza (ako se dogodio) 37 mjeseci.

U podispitivanju kostiju u sklopu ispitivanja MA-17 u kojem su se istodobno davali kalcij i vitamin D, došlo je do većih smanjenja BMD-a u usporedbi s početnom vrijednošću uz letrozol u odnosu na placebo. Jedina statistički značajna razlika javila se nakon 2 godine i odnosila se na ukupni BMD kuka (uz letrozol

medijan smanjenja od 3,8% u odnosu na medijan smanjenja od 2,0% uz placebo).

U MA-17 podispitivanju za lipide nije bilo značajnih razlika između letrozola i placeba u ukupnom kolesterolu ili u bilo kojoj frakciji lipida.

U ažuriranom podispitivanju kvalitete života nije bilo značajnih razlika između terapija u sumarnom rezultatu za tjelesnu komponentu ili u sumarnom rezultatu za mentalnu komponentu, ili rezultatu za bilo koju domenu na ljestvici SF-36. Na ljestvici MENQOL, značajno više žena u letrozol skupini nego u placebo skupini najviše su smetali (obično u prvoj godini liječenja) simptomi uzrokovani deprivacijom estrogena – navale vrućine (valunzi) i suhoća rodnice. Simptom koji je smetao najvećem broju bolesnica u obje skupine liječenja bio je bol u mišićima, uz statistički značajnu razliku u korist placeba.

Neoadjuvantno liječenje

Dvostruko slijepo ispitivanje (P024) je provedeno u 337 bolesnica u menopauzi s rakom dojke randomiziranih na letrozol 2,5 mg tijekom 4 mjeseca ili tamoksifen tijekom 4 mjeseca. Na početku su sve bolesnice imale tumore stadija T2-T4c, N0-2, M0, ER i/ili PgR pozitivne, a niti jedna bolesnica se nije kvalificirala za operativni zahvat s očuvanjem dojke. Na osnovi kliničke procjene, opaženo je 55 % kliničkih odgovora u skupini s letrozolom nasuprot 36 % u skupini s tamoksifenom ($P<0,001$). Taj nalaz je konzistentno potvrđen ultrazvukom (letrozol 35 % nasuprot tamoksifenu 25 %, $P=0,04$) i mamografijom (letrozol 34 % nasuprot tamoksifenu 16 %, $P<0,001$). Ukupno je 45% bolesnica u letrozol skupini u odnosu na 35% bolesnica u tamoksifen skupini ($P=0,02$) bilo podvrgnuto poštednoj terapiji. Tijekom 4-mjesečnog predoperativnog razdoblja liječenja, 12 % bolesnica liječenih letrozolom i 17 % bolesnica liječenih tamoksifenom imalo je progresiju bolesti kod kliničke procjene.

Prva linija liječenja

Provedeno je kontrolirano dvostruko slijepo kliničko ispitivanje usporedbe 2,5 mg letrozola s 20 mg tamoksifena u prvoj liniji liječenja kod žena u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke. U 907 žena letrozol se pokazao djelotvornijim od tamoksifena glede vremena do progresije (primarni ishod) i u ukupnoj stopi objektivnog odgovora u vremenu do prestanka djelotvornosti liječenja i kliničke koristi.

Rezultati su prikazani u Tablici 9:

Tablica 9 Rezultati pri medijanu praćenja od 32 mjeseca

| Varijabla | Statistički pokazatelj | Letrozol n=453 | Tamoksifen n=454 |
|------------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|
| Vrijeme do progresije | Medijan (95 % CI za medijan) | 9,4 mjeseci (8,9; 11,6 mjeseci) | 6,0 mjeseci (5,4; 6,3 mjeseca) |
| | Omjer rizika (HR) (95 % CI za HR) | | 0,72 (0,62; 0,83) $P<0,0001$ |
| | Stopa objektivnog odgovora (ORR) | CR+PR (95 % CI za stopu) | 145 (32 %) (28, 36 %) |
| | Omjer izgleda (95 % CI za omjer izgleda) | | 1,78 (1,32; 2,40) $P=0,0002$ |

Vrijeme do progresije je bilo značajno duže, a stopa odgovora značajno veća za letrozol neovisno o tome je li adjuvantna antiestrogena terapija primijenjena ili ne. Vrijeme do progresije je bilo značajno duže za letrozol neovisno o dominantnom mjestu bolesti. Medijan vremena do progresije je iznosio 12,1 mjesec za letrozol i 6,4 mjeseca za tamoksifen u bolesnica samo s bolešću mekog tkiva, dok je medijan od 8,3 mjeseca opažen za letrozol i 4,6 mjeseci za tamoksifen kod bolesnica s visceralnim metastazama.

Dizajn ispitivanja je dozvoljavao bolesnicama da u slučaju napredovanja bolesti unakrsno prijednu u drugu terapijsku skupinu ili prekinu sudjelovanje u studiji. Približno 50 % bolesnica je prešlo u suprotnu skupinu, a unakrsni prijelaz je praktički završio unutar 36 mjeseci. Medijan vremena za unakrsni prijelaz iznosio je 17 mjeseci (s letrozola na tamoksifen) i 13 mjeseci (s tamoksifena na letrozol).

Terapija letrozolom u prvoj liniji liječenja uznapredovalog raka dojke rezultirala je medijanom medijanom ukupne stope preživljenja od 34 mjeseca u odnosu na 30 mjeseci za tamoksifen (logrank test $P=0,53$; nije značajno). Činjenica da liječenje letrozolom nije bolje utjecalo na ukupno preživljenje mogla bi se objasniti dizajnom ispitivanja, koji je dozvoljavao unakrsni prelazak iz jedne skupine u drugu.

Druga linija liječenja

Provedena su dva dobro kontrolirana klinička ispitivanja u kojima su uspoređivane dvije doze letrozola (0,5 mg i 2,5 mg) s megestrol acetatom, odnosno s aminoglutetimidom, kod žena u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke, koje su prethodno liječene antiestrogenima.

U vremenu do progresije bolesti nije bilo značajne razlike između 2,5 mg letrozola i megestrol acetata ($P=0,07$). Primijećene su statistički značajne razlike u korist 2,5 mg letrozola prema megestrol acetatu s obzirom na ukupnu stopu objektivnog odgovora tumora (24 % u odnosu na 16 %, $P=0,04$) i vrijeme do prestanka djelotvornosti liječenja ($P=0,04$). U ukupnom preživljenju nije bilo razlike između ove dvije skupine ($P=0,2$).

U drugom ispitivanju, stopa odgovora na liječenje nije se značajno razlikovala između 2,5 mg letrozola i aminoglutetimida ($P=0,06$). Letrozol 2,5 mg je bio statistički značajno bolji od aminoglutetimida s obzirom na vrijeme do progresije ($P=0,008$), vrijeme do prestanka djelotvornosti liječenja ($P=0,003$) i ukupno preživljenje ($P=0,002$).

Rak dojke kod muškaraca

Primjena letrozola u muškaraca s rakom dojke nije ispitivana.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Letrozol se brzo i potpuno apsorbira iz probavnog sustava (srednja apsolutna bioraspodjelivost: 99,9 %). Istodobno uzimanje hrane blago smanjuje brzinu apsorpcije (medijan t_{max} 1 sat natašte, u odnosu na 2 sata nakon obroka; srednja vrijednost C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l natašte u odnosu na $98,7 \pm 18,6$ nmol/l nakon obroka), ali se opseg apsorpcije (AUC) ne mijenja. Ovaj mali utjecaj na brzinu apsorpcije ne smatra se klinički značajnim i zbog toga se letrozol može uzimati neovisno o obroku.

Distribucija

Letrozol se veže na bjelančevine plazme u iznosu od oko 60 %, uglavnom na albumin (55 %). Koncentracija letrozola u eritrocitima iznosi oko 80 % koncentracije u plazmi. Nakon primjene 2,5 mg ^{14}C -označenog letrozola, približno 82 % radioaktivnosti u plazmi otpada na nepromijenjenu supstanciju. Zbog toga je sistemska izloženost metabolitima niska. Letrozol se brzo i u velikoj mjeri raspodjeljuje u tkivima. Njegov prividni volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže iznosi oko $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformacija

Metabolički klirens u farmakološki inaktivan metabolit karbinol je glavni put eliminacije letrozola ($CL_m = 2,1 \text{ l/h}$), no on je relativno spor u usporedbi s jetrenim protokom krvi (oko 90 l/h). Pokazalo se da su izoenzimi 3A4 i 2A6 citokroma P450 u mogućnosti prevesti letrozol u spomenuti metabolit. U ukupnoj eliminaciji letrozola, stvaranje manje značajnih, neidentificiranih metabolita i izravno izlučivanje putem bubrega i stolice nema veću ulogu. Unutar 2 tjedna nakon primjene $2,5 \text{ mg } ^{14}\text{C}$ -označenog letrozola kod zdravih dobrovoljki u postmenopauzi, $88,2 \pm 7,6 \%$ radioaktivnosti je otkriveno u mokraći, a $3,8 \pm 0,9 \%$ u stolici. Najmanje 75% radioaktivnosti otkrivene u mokraći nakon 216 sati ($84,7 \pm 7,8 \%$ doze) pripisano je glukoronidu karbinol metabolita, oko 9% na 2 neidentificirana metabolita te 6% na nepromijenjeni letrozol.

Eliminacija

Prividno terminalno poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi oko 2 do 4 dana. Nakon svakodnevne primjene $2,5 \text{ mg}$, vrijednosti u stanju dinamičke ravnoteže se postižu unutar 2 do 6 tjedana. Plazmatske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže su približno 7 puta više nego koncentracije izmjerene nakon jednokratne doze od $2,5 \text{ mg}$, dok su $1,5$ do 2 puta više od vrijednosti u stanju dinamičke ravnoteže predviđenih na osnovi koncentracija nakon jednokratne doze, što ukazuje na manju nelinearnost u farmakokinetici letrozola uz dnevnu primjenu $2,5 \text{ mg}$. S obzirom da se razine u stanju dinamičke ravnoteže ne mijenjaju tijekom vremena, može se zaključiti da ne dolazi do kontinuiranog nakupljanja letrozola.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika letrozola bila je proporcionalna dozi nakon jednokratnih oralnih doza do 10 mg (raspon doza: $0,01$ do 30 mg) te nakon dnevnih doza do $1,0 \text{ mg}$ (raspon doza: $0,1$ do 5 mg). Nakon jednokratne oralne doze od 30 mg došlo je do blagog povećanja AUC vrijednosti prekomjerno proporcionalnog dozi. Prekomjerna proporcionalnost u odnosu na dozu vjerojatno je rezultat zasićenja procesa metaboličke eliminacije. Razine u stanju dinamičke ravnoteže bile su postignute nakon 1 do 2 mjeseca u svim ispitivanim režimima doziranja ($0,1$ - $5,0 \text{ mg}$ dnevno).

Posebne populacije

Starije osobe

Životna dob ne utječe na farmakokinetiku letrozola.

Oštećenje funkcije bubrega

U kliničkom ispitivanju koja je uključivala 19 dobrovoljki s različitim stupnjevima funkcije bubrega (24-satni klirens kreatinina 9 - 116 ml/min) nisu opaženi učinci na farmakokinetiku letrozola nakon jednokratne doze od $2,5 \text{ mg}$. Uz gore navedeno ispitivanje kojim se ocjenjivao utjecaj oštećenja funkcije bubrega na letrozol, analiza kovarijata provedena je na podacima iz dvaju ključnih ispitivanja (ispitivanje AR/BC2 i ispitivanje AR/BC3). Izračunati klirens kreatinina (CLcr) [raspon u ispitivanju AR/BC2: 19 do 187 ml/min ; raspon u ispitivanju AR/BC3: 10 do 180 ml/min] nije pokazao statistički značajnu povezanost između najnižih razina letrozola u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže (C_{min}). Nadalje, podaci iz ispitivanja AR/BC2 i AR/BC3 za drugu liniju liječenja metastatskog raka dojke nisu dali dokaze štetnog učinka letrozola na CLcr ili oštećenja funkcije bubrega.

Stoga nije potrebno prilagođavanje doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ($CLcr \geq 10 \text{ ml/min}$). Vrlo je malo informacija dostupno za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CLcr < 10 \text{ ml/min}$).

Oštećenje funkcije jetre

U sličnom ispitivanju koje je uključivalo ispitanice s različitim stupnjevima funkcije jetre, srednje vrijednosti AUC dobrovoljki s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) su bile 37% više nego u

zdravih ispitanica, ali još uvijek unutar raspona opaženog u ispitanica bez oštećenja funkcije. U ispitivanju koje je uspoređivalo farmakokinetiku letrozola nakon jednokratne oralne doze u osam muških ispitanika s cirozom jetre i teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) s onom u zdravih dobrovoljaca (N=8), AUC i $t_{1/2}$ su se povećali za 95 odnosno 187 %. Zbog toga letrozol treba oprezno primjenjivati i kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre i tek nakon razmatranja odnosa rizika i koristi za pojedinu bolesnicu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U različitim nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene na standardnim vrstama životinja, nije bilo dokaza sistemske toksičnosti kao ni toksičnosti na ciljnim organima.

Letrozol je pokazao nizak stupanj akutne toksičnosti u glodavaca koji su dobivali do 2000 mg/kg. U pasa, letrozol je izazvao znakove umjerene toksičnosti uz dozu od 100 mg/kg.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa do 12 mjeseci, glavna opažanja se mogu pripisati farmakološkom djelovanju supstancije. U obje vrste s dozama do 0,3 mg/kg nije bilo nuspojava.

Oralna primjena letrozola u ženki štakora imala je za posljedicu smanjenja u omjerima parenja i trudnoće te povećanja predimplantacijskog gubitka.

Ispitivanja mutagenog potencijala *in vitro* i *in vivo* nisu pokazala genotoksičnost letrozola.

U ispitivanju karcinogenosti na mužjacima štakora u studiji u trajanju od 104 tjedna, nisu primijećeni tumori povezani s terapijom. U ženki štakora nađeno je smanjenje učestalosti dobroćudnih i zloćudnih tumora dojke uz sve doze letrozola.

U ispitivanju karcinogenosti od 104 tjedna na mužjacima miševa nisu primijećeni tumori povezani s primjenom letrozola. U ženki miševa je uočeno općenito s dozom povezano povećanje incidencije benignih granuloznih teka-staničnih tumora jajnika uz sve ispitivane doze letrozola. Smatralo se da su ti tumori povezani s farmakološkom inhibicijom sinteze estrogena te bi mogli biti uzrokovani povišenim LH-om koji je rezultat smanjenja cirkulirajućeg estrogena.

Letrozol je bio embriotoksičan i fetotoksičan kod gravidnih štakora i zečeva nakon oralne primjene u klinički relevantnim dozama. U štakora koji su imali žive fetuse, primijećen je porast incidencije fetalnih malformacija uključujući zaobljenu glavu i srasle vratne kralješke. Porast incidencije fetalnih malformacija nije opažen u zečeva. Nije poznato je li to neizravna posljedica farmakoloških svojstava (inhibicija biosinteze estrogena) ili izravni učinak lijeka (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Pretklinička zapažanja su ograničena na ona povezana s prepoznatim farmakološkim djelovanjem, što je jedini razlog zabrinutosti za sigurnost primjene u ljudi, dobiven iz ispitivanja na životinjama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj tablete:

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

kukuruzni škrob

natrijev škroboglikolat, vrste A
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica:

hipromeloza (E464)
talk (E553b)
makrogol 8000
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PVDC/aluminij blister pakiranja.

Veličina pakiranja: 30 tableta u blister pakiranju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-268794056

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28.02.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23.08.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28.09.2020.