

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lortanda 2,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg letrozola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 61,5 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žute, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 6 mm, ravne s obje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Adjuvantno liječenje ranog stadija invazivnog karcinoma dojke s pozitivnim hormonskim receptorima u žena u postmenopauzi.
- Produljeno adjuvantno liječenje invazivnog karcinoma dojke ovisnog o hormonima u žena u postmenopauzi koje su prethodno primale standardnu adjuvantnu terapiju tamoksifenom tijekom 5 godina.
- Prva linija liječenja u žena u postmenopauzi s hormon-ovisnim uznapredovalim karcinomom dojke.
- Uznapredovali karcinom dojke nakon relapsa ili progresije bolesti, u žena s prirodno ili umjetno induciranim endokrinim statusom postmenopauze, koje su prethodno liječene antiestrogenima.
- Neo-adjuvantno liječenje žena u postmenopauzi s karcinomom dojke s pozitivnim hormonskim receptorima i HER-2 negativnim rakom dojke, kada primjena kemoterapije nije prikladna, a hitna operacija nije indicirana.

Djelotvornost nije pokazana u bolesnica s rakom dojke s negativnim hormonskim receptorima.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i stariji bolesnici

Preporučena doza lijeka Lortanda je 2,5 mg jednom dnevno. Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnica.

U bolesnica s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke, liječenje lijekom Lortanda treba nastaviti dok progresija tumora ne postane evidentna.

Kod adjuvantnog i produljenog adjuvantnog liječenja, terapiju lijekom Lortanda treba uzimati tijekom 5 godina ili do ponovne pojave tumora, što god od toga nastupi ranije.

Kod adjuvantnog liječenja može se razmotriti i sekvencijska shema liječenja (letrozol 2 godine uz nastavak liječenja tamoksifenom 3 godine) (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Kod neoadjuvantnog liječenja, liječenje lijekom Lortanda može se provoditi tijekom 4 do 8 mjeseci radi postizanja optimalne redukcije tumora. Ako odgovor na terapiju nije odgovarajući, liječenje lijekom Lortanda mora se prekinuti te uputiti bolesnicu na operativni zahvat i/ili razmotriti s bolesnicom daljnje opcije liječenja.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena lijeka Lortanda u djece i adolescenata. Sigurnost primjene i učinkovitost letrozola u djece i adolescenata u dobi do 17 godina nisu utvrđene. Dostupni su ograničeni podaci na osnovi kojih se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Lortanda u bolesnica sa zatajivanjem bubrega s klirensom kreatinina ≥ 10 ml/min. Nije dostupno dovoljno podataka u slučajevima insuficijencije bubrega s klirensom kreatinina nižim od 10 ml/min (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Lortanda u bolesnica s blagim do umjerenim zatajenjem jetre (Child-Pugh stupanj A i B). Nije dostupno dovoljno podataka za bolesnice s teškim oštećenjem funkcije jetre. Bolesnice s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) treba pažljivo nadzirati (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Način primjene

Lortanda se mora uzimati na usta, s hranom ili bez nje.

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 na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Premenopauzalni 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 u kojih menopauzalni status nije jasan, razine luteinizirajućeg hormona (LH), folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i/ili estradiola moraju se izmjeriti prije započinjanja liječenja lijekom Lortanda. Samo žene s postmenopauzalnim endokrinim statusom smiju primati lijek Lortanda.

Oštećenje funkcije bubrega

Letrozol nije ispitan na dovoljnom broju bolesnica s klirensom kreatinina nižim od 10 ml/min. Prije primjene lijeka Lortanda u tih bolesnica, potrebno je pažljivo razmotriti potencijalni omjer rizika i koristi.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnica s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C), sistemska izloženost i završno poluvrijeme eliminacija otprilike su udvostručeni u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Takve bolesnice stoga se moraju držati pod strogim nadzorom (vidjeti dio 5.2.).

Učinci na kosti

Letrozol je tvar koja jako snižava razinu estrogena. Ženama s anamnezom osteoporoze i/ili prijeloma ili s povećanim rizikom od osteoporoze, treba propisno odrediti mineralnu gustoću kostiju na početku adjuvantnog i produljenog adjuvantnog liječenja te ih nadzirati tijekom i nakon liječenja letrozolom. Liječenje ili profilaksu osteoporoze treba započeti prema potrebi, a bolesnice liječene letrozolom treba pažljivo nadzirati. Kod adjuvantnog liječenja može se razmotriti i sekvencijska shema liječenja (letrozol 2 godine uz nastavak liječenja tamoksifenom 3 godine), ovisno o sigurnosnom profilu bolesnice (vidjeti dijelove 4.2., 4.8. i 5.1.).

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.).

Ostala upozorenja

Istodobna primjena letrozola i tamoksifena, drugih antiestrogena ili terapija koje sadrže estrogene mora se izbjegavati jer ove tvari mogu smanjiti farmakološko djelovanje letrozola (vidjeti dio 4.5.).

Laktoza

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

Natrij

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 djelomično je posredovan enzimima CYP2A6 i CYP3A4. Cimetidin, slab, nespecifičan inhibitor enzima CYP450, nije utjecao na koncentracije letrozola u plazmi. Učinak potentnih inhibitora enzima CYP450 nije poznat.

Do sada ne postoji kliničko iskustvo u primjeni letrozola u kombinaciji s estrogenima ili drugim protutumorskim lijekovima, osim tamoksifena. Tamoksifen, drugi antiestrogeni ili lijekovi koji sadrže estrogen mogu umanjiti farmakološko djelovanje letrozola. Nadalje, pokazalo se da istodobna primjena tamoksifena i letrozola znatno snižava koncentracije letrozola u plazmi. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu letrozola s tamoksifenom, drugim antiestrogenima ili estrogenima.

Letrozol *in vitro* inhibira izoenzime citokroma P450 2A6 te umjereno 2C19, ali klinički značaj nije poznat. Stoga je potreban oprez kod istodobne primjene letrozola i lijekova čija je eliminacija uglavnom ovisna o ovim izoenzimima, a imaju usku terapijsku širinu (npr. fenitoin, klopidogrel).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u perimenopauzi ili u reproduktivnoj dobi

Letrozol se smije primjenjivati samo u žena s jasno utvrđenim postmenopauzalnim statusom (vidjeti dio 4.4.). Budući da postoje izvješća o ženama u kojih je tijekom liječenja letrozolom ponovno uspostavljena funkcija jajnika unatoč jasnom postmenopauzalnom statusu na početku terapije, liječnik treba po potrebi razmotriti odgovarajuću kontracepciju.

Trudnoća

Na temelju iskustava u ljudi, kada su zabilježeni izolirani slučajevi urođenih mana (fuzija labija, dvojno spolovilo), letrozol može uzrokovati kongenitalne malformacije kod primjene tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Letrozol je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 5.3.).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se letrozol i njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Letrozol je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost

Farmakološki učinak letrozola je smanjenje proizvodnje estrogena putem inhibicije aromataze. U žena u predmenopauzi, inhibicija sinteze estrogena dovodi do povratnog porasta razina gonadotropina (LH, FSH) mehanizmom povratne sprege. Povišene razine FSH-a povratno stimuliraju rast folikula i mogu inducirati ovulaciju.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Letrozol ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da su tijekom primjene letrozola uočeni umor i omaglica, a ponekad je zabilježena i pospanost, savjetuje se oprez pri upravljanju vozilima ili radu na strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Učestalost nuspojava za letrozol uglavnom se temelji na podacima prikupljenim u kliničkim ispitivanjima.

Nuspojave su se javile približno u 33% bolesnica s metastazama liječenih letrozolom te u približno 80% bolesnica tijekom adjuvantne terapije, kao i tijekom produljene adjuvantne terapije. Većina nuspojava javila se tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja.

Najčešće zabilježene nuspojave u kliničkim ispitivanjima bile su navale vrućine, hiperkolesterolemija, artralgija, umor, pojačano znojenje i mučnina.

Važne dodatne nuspojave koje se mogu javiti pri primjeni letrozola su: problemi s kostima kao što su osteoporoza i/ili prijelomi kostiju i kardiovaskularni događaji (uključujući cerebrovaskularne i tromboembolijske događaje). Kategorija učestalosti tih nuspojava opisana je u Tablici 1.

Tablični popis nuspojava

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

Iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja letrozola na tržište zabilježene su sljedeće nuspojave, navedene u Tablici 1.

Tablica 1.

Nuspojave su poredane prema učestalosti, pri čemu se prvo navode najčešće, koristeći sljedeće pojmove: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), 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:	Anoreksija, povećanje apetita
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	Depresija
Manje često:	Anksioznost (uključujući nervozu), razdražljivost
Poremećaji živčanog sustava	
Često:	Glavobolja, omaglica
Manje često:	Somnolencija, nesаница, poremećaj pamćenja, disestezija (uključujući paresteziju, hipoesteziju), poremećaj okusa, cerebrovaskularni događaj, sindrom karpalnog tunela
Poremećaji oka	
Manje često:	Katarakta, iritacija oka, zamagljeni vid
Srčani poremećaji	
Često:	Palpitacije ¹
Manje često:	Tahikardija, ishemijski srčani događaji (uključujući novonastalu ili pogoršanje postojeće angine, anginu koja zahtjeva operaciju, infarkt miokarda i ishemijsku miokarda)
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često:	Navale vrućine
Često:	Hipertenzija
Manje često:	Tromboflebitis (uključujući tromboflebitis površinskih i dubokih vena)
Rijetko:	Plućna embolija, arterijska tromboza, cerebrovaskularni infarkt
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
Manje često:	Dispneja, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	
Često:	Mučnina, povraćanje, dispepsija ¹ , zatvor, bol u abdomenu, proljev
Manje često:	Stomatitis ¹ , suha usta
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često:	Hiperbilirubinemija, žutica, povišeni jetreni enzimi
Nepoznato:	Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često:	Pojačano znojenje
Često:	Alopecija, osip (uključujući eritematozni, makulopapularni, psorijatični i vezikularni osip), suha koža
Manje često:	Svrbež, urtikarija
Nepoznato:	Angioedem, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	
Vrlo često:	Artralgiya
Često:	Mialgiya, bol u kostima ¹ , osteoporoza, prijelomi kostiju, artritis
Manje često:	Tendinitis
Rijetko:	Ruptura tetive
Nepoznato:	Škljocavi prst
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često:	Učestalo mokrenje
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Često:	Krvarenje iz rodnice
Manje često:	Vaginalni iscjedak, suhoća vagine, bol u dojci
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	Umor (uključujući asteniju, malaksalost)
Često:	Periferni edem, bol u prsnom košu
Manje često:	Opći edem, suhoća sluznica, žed, pireksija
Pretrage	

Često:	Porast tjelesne težine
Manje često:	Gubitak tjelesne težine

¹ Nuspojave zabilježene samo u bolesnicima s metastazama

Kod adjuvantnog liječenja zabilježene su neke nuspojave sa znatno drugačijim učestalostima. Sljedeća tablica pruža informacije o značajnim razlikama kod primjene monoterapije letrozola naspram tamoksifena te letrozola i tamoksifena u sekvencijalnoj shemi liječenja.

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%
Endometrijska hiperplazija/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. Sekvencijsko liječenje u odnosu na monoterapiju letrozolom – štetni događaji sa značajnim razlikama

	Monoterapija letrozolom	Letrozol->tamoksifen	Tamoksifen->letrozol
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 godina	2 god.-> 3 god.	2 god.-> 3 god.
Lomovi 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%**
Krvarenje iz rodnice	6,3%	9,6%**	12,7%**

* Značajno manje nego kod monoterapije letrozolom
 ** Značajno više nego kod monoterapije letrozolom
 Napomena: Izvještajno razdoblje je razdoblje tijekom liječenja ili unutar 30 dana od prekida liječenja.

Opis odabranih nuspojava

Srčane nuspojave

Kod adjuvantnog liječenja, uz podatke prikazane u Tablici 2, zabilježene su sljedeće nuspojave za letrozol odnosno tamoksifen (uz medijan trajanja liječenja od 60 mjeseci plus 30 dana): angina koja zahtjeva operaciju (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/transzitorni ishemijski napad (2,1% u odnosu na 1,9%).

Kod produljenog adjuvantnog liječenja letrozolom (medijan trajanja liječenja 5 godina) odnosno placebo (medijan trajanja liječenja 3 godine) zabilježeni su: angina koja zahtjeva operaciju (0,8% u odnosu na 0,6%); novo-nastala angina ili pogoršanje postojeće angine (1,4% u odnosu na 1,0%); infarkt miokarda (1,0% u odnosu na 0,7%); tromboembolijski događaj* (0,9% u odnosu na 0,3%); moždani udar/tranzitorni ishemijski napad* (1,5% u odnosu na 0,8%).

Događaji označeni sa * statistički su se značajno razlikovali u dvije liječene skupine.

Nuspojave povezane s kostima

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

Kod produljenog adjuvantnog liječenja, značajno veći broj bolesnica liječenih letrozolom imao je lomove kostiju ili osteoporozu (frakture kostiju 10,4% i osteoporoza 12,2%) u odnosu na bolesnice u skupini koja je primala placebo (5,8% u odnosu na 6,4%). Medijan trajanja liječenja bilo 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.

Nije poznato specifično liječenje kod predoziranja; potrebno je suportivno i simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Endokrina terapija. Antagonisti hormona i srodne tvari: inhibitori aromataze; ATK oznaka: L02BG04.

Farmakodinamički učinci

U slučajevima u kojima rast tumorskog tkiva ovisi o prisutnosti estrogena, preduvjet za tumorski odgovor je uklanjanje stimulacije rasta posredovanog estrogenom te se u tim slučajevima primjenjuje endokrina terapija. U žena u postmenopauzi, estrogen se uglavnom stvara djelovanjem enzima aromataze, koji pretvara adrenalne androgene, prvenstveno androstendion i testosteron, u estron i estradiol. Stoga se supresija biosinteze estrogena u perifernim tkivima i samom tkivu karcinoma može postići specifičnim inhibiranjem enzima aromataze.

Letrozol je nesteroidni inhibitor aromataze. On inhibira enzim aromatazu kompetitivnim vezanjem na hem citokrom-P450 – podjedinice enzima aromataze, dovodeći do smanjenja biosinteze estrogena u svim tkivima.

U zdravih žena u postmenopauzi, letrozol u jednokratnim dozama od 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg snižava koncentracije estrona i estradiola u serumu za 75%, 78% i 78% od početne razine. Maksimalno snižavanje koncentracija postiže se za 48-78 sati.

U žena u postmenopauzi s uznapredovalim karcinomom dojke, dnevne doze od 0,1 mg do 5 mg smanjile su koncentraciju estradiola, estrona i estron-sulfata u plazmi za 75-95% od početne vrijednosti u svih liječenih bolesnica. S dozama od 0,5 mg i višim, mnoge su vrijednosti estrona i estron-sulfata bile ispod granice detekcije u analizama koje ukazuju da se ovim dozama postiže veće snižavanje koncentracije estrogena. Snižena koncentracija estrogena bila je održana cijeli period

trajanja liječenja u svih ovih bolesnica.

Letrozol je visoko specifičan u inhibiranju aktivnosti aromataze. Nije uočen poremećaj adrenalnog stvaranja steroida. U 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-a u plazmi ili u aktivnosti renina u plazmi. Test stimulacije ACTH učinjen nakon 6 i 12 tjedana liječenja dnevnim dozama od 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg i 5 mg nije pokazao slabije stvaranje aldosterona ili kortizola. Stoga dodavanje glukokortikoida i mineralokortikoida nije potrebno.

U zdravih žena u postmenopauzi nakon jednokratnih doza od 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg letrozola nisu uočene promjene koncentracije androgena u plazmi (androstendiona i testosterona) ili u koncentraciji androstendiona u plazmi u bolesnica u postmenopauzi liječenih dnevnom dozama od 0,1 mg do 5 mg, ukazujući da blokada biosinteze estrogena ne dovodi do nakupljanja prekursora androgena. Letrozol ne utječe na razine LH i FSH u plazmi bolesnica, niti na funkciju štitnjače, što je utvrđeno pomoću testa unosa TSH, T4 i T3.

Adjuvantno liječenje

BIG 1-98 studija

U multicentričnoj, dvostruko slijepoj BIG 1-98 studiji randomizirano je više od 8000 žena u postmenopauzi s ranim karcinomom dojke pozitivnim na hormonske receptore, u jednu od sljedećih skupina:

- A. tamoksifen tijekom 5 godina
- B. letrozol tijekom 5 godina
- C. tamoksifen tijekom 2 godine nakon čega slijedi letrozol tijekom 3 godine
- D. letrozol tijekom 2 godine nakon čega slijedi tamoksifen tijekom 3 godine

Primarni krajnji ishod bilo je preživljenje bez bolesti (engl. *disease free survival* - DFS), sekundarni krajnji ishodi bili su ukupno preživljenje (engl. *overall survival* - OS), preživljenje bez udaljene bolesti (engl. *distant disease free survival* - DDFS), preživljenje bez sistemske bolesti (engl. *systemic disease-free survival* - SDFS), invazivni kontralateralni karcinom dojke, vrijeme do recidiva karcinoma dojke i vrijeme do pojave udaljenih metastaza (engl. *time to distant metastasis* - TDM).

Rezultati djelotvornosti uz medijan praćenja od 26 i 60 mjeseci

Podaci u Tablici 4 odražavaju rezultate primarne ključne analize (eng. *Primary Core Analysis*, PCA) koja se temelji na podacima iz skupina liječenih monoterapijom (A i B) te iz dvije skupine koje su promijenile terapiju (C i D) uz medijan trajanja liječenja od 24 mjeseca i medijan praćenja od 26 mjeseci te uz medijan trajanja liječenja od 32 mjeseca i medijan praćenja od 60 mjeseci.

5-godišnje DFS stope iznosile su 84% za letrozol i 81,4% za tamoksifen.

Tablica 4. Primarna temeljna analiza: preživljenje bez bolesti i ukupno preživljenje, uz medijan praćenja od 26 mjeseci i uz medijan 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) P	letrozol N=4003	Tamoksifen N=4007	HR ¹ (95% CI) P
Preživljenje bez bolesti (primarno) - događaji (definicija iz protokola ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Ukupno preživljenje (sekundarno)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

Broj smrtnih slučajeva						
------------------------	--	--	--	--	--	--

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

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

² DFS događaji: ponovno lokalno pojavljivanje, udaljene metastaze, invazivni kontralateralni rak dojke, drugo (nevezano uz dojku) primarno maligno oboljenje, smrt zbog bilo kojeg uzroka bez prethodnog događaja vezanog uz rak.

Rezultati uz medijan praćenja od 96 mjeseci (samo monoterapijske skupine)

Analiza monoterapijskih skupina (MAA), dugoročno ažuriranje 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 uz medijan praćenja od 96 mjeseci (ITT populacija)

	Letrozol N=2463	Tamoksifen N=2459	Omjer rizika ¹ (95% CI)	P vrijednost
Događaji povezani s preživljenjem bez bolesti (primarni) ²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Vrijeme do pojave udaljenih metastaza (sekundarni)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Ukupno preživljenje (sekundarni) – smrtni slučajevi	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Cenzurirana analiza DFS ³	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Cenzurirana analiza OS ³	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

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

² DFS događaji: ponovno lokalno pojavljivanje, udaljene metastaze, invazivni kontralateralni rak dojke, drugo (nevezano uz dojku) primarno maligno oboljenje, smrt zbog bilo kojeg uzroka bez prethodnog događaja vezanog uz rak.

³ Zapažanja u skupini koja je primala tamoksifen cenzurirana na datum selektivnog prijelaza na letrozol.

*Analiza sekvencijskih shema liječenja (eng. *sequential treatments analysis, STA*)*

Analiza sekvencijskih shema liječenja (STA) odnosi se na drugo primarno pitanje studije BIG 1-98, odnosno bi li sekvencijska primjena tamoksifena i letrozola bila bolja od monoterapije. Nije bilo značajnih razlika u DFS, OS, SDFS ili DDFS pri promjeni terapije u odnosu na monoterapiju (Tablica 6).

Tablica 6. Analiza preživljenja bez bolesti za sekvencijske sheme liječenja s letrozolom kao inicijalnim endokrinim sredstvom (STA analiza u populaciji koja je promijenila terapiju)

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

¹ Definicija iz plana ispitivanja, uključujući druga primarna maligna oboljenja nevezana uz dojku, nakon promjene terapije/nakon isteka dvije godine

² Prilagođeno prema primjeni kemoterapije

Nije bilo značajnih razlika u DFS, OS, SDFS ili DDFS u bilo kojoj STA u odnosu na randomizacijske parove (Tablica 7).

Tablica 7 Analiza preživljenja bez bolesti za sekvencijske sheme liječenja iz randomizacije (STA-R) (ITT STA-R populacija)

	Letrozol → Tamoksifen	Letrozol
Broj bolesnica	1540	1546
Broj bolesnica s DFS događajima (definicija iz plana ispitivanja)	330	319
Omjer rizika ¹ (99% CI)	1,04 (0,85, 1,27)	
	Letrozol → Tamoksifen	Tamoksifen²
Broj bolesnica	1540	1548
Broj bolesnica s DFS događajima (definicija iz plana ispitivanja)	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 otkrivanja skupine na tamoksifenu 2005. godine.		

Studija D2407

Studija D2407 je otvorena, randomizirana, multicentrična studija sigurnosti primjene lijeka nakon odobrenja, dizajnirana kako bi usporedila učinke adjuvantne terapije letrozolom i tamoksifenom, na mineralnu gustoću kostiju (engl. *bone mineral density, BMD*) i profile lipida u serumu. Ukupno su 262 žene raspodijeljene u skupinu koja je uzimala letrozol tijekom 5 godina ili u skupinu koja je uzimala tamoksifen tijekom 2 godine, a zatim letrozol tijekom 3 godine.

Nakon 24 mjeseca postojala je statistički značajna razlika u primarnom ishodu; BMD lumbalne kralježnice (L2-L4) pokazala je medijan smanjenja od 4,1% u skupini koja je uzimala letrozol u usporedbi s medijanom povećanja od 0,3% u skupini koja je uzimala tamoksifen.

U niti jedne bolesnice s normalnom početnom BMD (mineralnom gustoćom kostiju) nije se razvila osteoporoza tijekom 2 godine liječenja, a samo se u jedne bolesnice s osteopenijom na početku ispitivanja (T vrijednost -1,9) razvila osteoporoza tijekom razdoblja liječenja (procjena prema središnjem pregledu).

Rezultati ukupne mineralne gustoće kostiju kuka (BMD) bili su slični onima za lumbalnu kralježnicu, ali manje izraženi.

Nije bilo značajne razlike između liječenja u stopi prijeloma - 15% u skupini koja je uzimala letrozol te 17% u skupini koja je uzimala tamoksifen.

U skupini koja je uzimala tamoksifen medijan ukupnih razina kolesterola smanjio se za 16% nakon 6 mjeseci, u usporedbi s početnom vrijednošću i to sniženje vrijednosti održalo se pri naknadnim posjetama do 24 mjeseca. U skupini koja je uzimala letrozol, ukupne vrijednosti kolesterola bile su relativno stabilne cijelo vrijeme. Razlike između 2 skupine bile su statistički značajne u korist tamoksifena u svakoj vremenskoj točki.

Produljeno adjuvantno liječenje (MA-17)

U multicentričnom, dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju (MA-17), više od 5100 bolesnica u postmenopauzi s receptor-pozitivnim primarnim karcinomom dojke ili primarnim karcinomom dojke s nepoznatim statusom hormonskih receptora, koje su završile adjuvantnu terapiju tamoksifenom (4,5 do 6 godina) nasumično su randomizirane kako bi uzimale letrozol ili placebo tijekom 5 godina.

Primarni ishod bilo je preživljenje bez bolesti, definirano kao interval između randomizacije i najranije ponovne lokalne pojave, udaljenih metastaza ili kontralateralnog raka dojke.

Prva planirana interim analiza provedena nakon medijana vremena praćenja od oko 28 mjeseci (25% bolesnica praćeno je do 38 mjeseci) pokazala je da je letrozol značajno smanjio rizik od ponovne pojave bolesti za 42% u usporedbi s placebom (omjer rizika 0,58; 95% CI 0,45, 0,76; $P < 0,00003$). Ova korist kod letrozola uočena je neovisno o statusu limfnih čvorova. Nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju: (letrozol 51 smrtnih slučajeva; placebo 62; HR 0,82; 95% CI 0,56, 1,19).

Posljedično, nakon prve interim analize ispitivanje je nastavljeno kao otvoreno ispitivanje, a bolesnicama u placebo skupini dopušten je prijelaz na letrozol u trajanju do 5 godina. Više od 60% podobnih bolesnica (bez bolesti pri otvaranju ispitivanja) odlučilo je prijeći na letrozol. Završna je analiza obuhvatila 1551 bolesnicu koje su prešle s placeba na letrozol tijekom medijana vremena od 31 mjeseca (raspon od 12 do 106 mjeseci) nakon završetka adjuvantne terapije tamoksifenom. Medijan trajanja terapije letrozolom nakon prelaska iznosio je 40 mjeseci.

Završna analiza provedena nakon medijana vremena praćenja od 62 mjeseca potvrdila je značajno smanjenje rizika od povrata karcinoma dojke kod primjene letrozola.

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

	Medijan praćenja 28 mjeseci ¹			Medijan praćenja 62 mjeseca		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² P vrijednost	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (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 DFS stopa	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Preživljenje bez bolesti³, uključujući smrtno slučajevne 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 DFS stopa	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						
Smrtni slučajevi	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56,1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
Smrtni slučajevi ⁴	–	–	–	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)
HR = omjer rizika; CI = Interval pouzdanosti						
¹ Kada je ispitivanje otvoreno 2003., 1551 bolesnica koja je bila randomizirana u placebo skupinu (60% njih bilo je podobno za promjenu terapije tj. bilo je bez bolesti) prešlo je na letrozol u medijanu od 31 mjesec nakon randomizacije. Ovdje prikazane analize zanemaruju selektivan prijelaz.						
² Stratificirano prema statusu receptora, statusu limfnih čvorova i prethodnoj adjuvantnoj kemoterapiji.						
³ Definicija događaja koji se odnose na preživljenje bez bolesti, prema protokolu: ponovno lokalno pojavljivanje, udaljene metastaze ili kontralateralni rak dojke.						
⁴ Eksplorativna analiza, cenzuriranje vremena praćenja na datum promjene terapije (ako je promijenjena) u placebo skupini.						
⁵ Medijan praćenja 62 mjeseca.						
⁶ Medijan praćenja do promjene terapije (ako je promijenjena) 37 mjeseci.						

Rezultati iz MA-17 podstudije kostiju u kojoj su istodobno primjenjivani kalcij i vitamin D, pokazali su da su bolesnice koje su primale letrozol imale veće smanjenje BMD u odnosu na početnu razinu u usporedbi s placebom. Jedina statistički značajna razlika pojavila se nakon 2 godine i odnosila se na ukupni BMD kuka (prosječno smanjenje od 3,8% uz letrozol naspram prosječnog smanjenja od 2,0%

uz placebo).

Rezultati iz MA-17 podstudije lipida nisu pokazali značajnu razliku između letrozola i placeba u odnosu na ukupni kolesterol ili bilo koju lipidnu frakciju.

U ažuriranom podispitivanju kvalitete života nisu postojale značajne razlike između liječenja u ukupnim fizičkim ili mentalnim komponentama ili u bilo kojem segmentu na ljestvici SF-36. Na ljestvici MENQOL, znatno više žena iz skupine liječene letrozolom nego iz skupine liječene placebom imalo je (općenito tijekom prve godine liječenja) simptome koji su proizlazili iz deprivacije estrogena – navale vrućine i vaginalnu suhoću. Simptom koji je najviše smetao većini bolesnica u obje skupine bila je bol u mišićima sa statistički značajnom razlikom u korist placeba.

Neoadjuvantno liječenje

Dvostruko slijepo kliničko ispitivanje (P024) provedeno je na 337 bolesnica s karcinomom dojke u postmenopauzi koje su nasumično dodijeljene u skupinu koja je uzimala letrozol od 2,5 mg tijekom 4 mjeseca ili u skupinu koja je uzimala tamoksifen tijekom 4 mjeseca. Na početku liječenja sve su bolesnice imale stadij tumora T2-T4c, N0-2, M0, ER i/ili PgR pozitivni, a niti jedna od bolesnica nije bila pogodna za pošteđan operativan zahvat na dojci. Na temelju kliničke procjene, u bolesnica liječenih letrozolom bilo je 55% objektivnih odgovora u odnosu na 36% u bolesnica liječenih tamoksifenom ($p < 0,001$). Ovaj nalaz dosljedno je potvrđen ultrazvukom (letrozol 35% u odnosu na tamoksifen 25%, $P = 0,04$) i mamografijom (letrozol 34% u odnosu na tamoksifen 16%, $p < 0,001$). Ukupno je 45% bolesnica iz skupine koja je uzimala letrozol u odnosu na 35% bolesnica iz skupine koja je uzimala tamoksifen ($p = 0,02$) podvrgnuto pošteđenom operativnom zahvatu dojke. Prema kliničkoj procjeni, tijekom 4 mjeseca preoperativnog razdoblja liječenja, 12% bolesnica liječenih letrozolom i 17% bolesnica liječenih tamoksifenom imalo je progresiju bolesti.

Prva linija liječenja

Provedeno je jedno kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje usporedbe 2,5 mg letrozola s 20 mg tamoksifena dnevno, kao prve linije liječenja žena u postmenopauzi s uznapredovalim karcinomom dojke. U ovom istraživanju na 907 žena, letrozol se pokazao djelotvornijim od tamoksifena u vremenu do progresije (primarni krajnji ishod) te u ukupnom objektivnom odgovoru, vremenu do prestanka djelotvornosti liječenja i kliničkoj koristi.

Rezultati su sažeti u Tablici 9:

Tablica 9. Rezultati medijan vremena praćenja od 32 mjeseca

Varijabla	Statistički pokazatelj	Letrozol N=453	Tamoksifen N=454
Vrijeme do progresije	Medijan (95% CI za medijan)	9,4 mjeseca (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 (eng. <i>objective response rate, ORR</i>)	CR+PR (95% CI za stopu)	145 (32%) (28, 36%)	95 (21%) (17, 25%)
	Omjer izgleda (95% CI za omjer šansi)	1,78 (1,32, 2,40) $P = 0,0002$	

Vrijeme do progresije bilo je znatno duže, a stopa odgovora znatno viša za letrozol, bez obzira je li primijenjena adjuvantna antiestrogena terapija ili nije. Vrijeme do progresije bilo je znatno duže za letrozol bez obzira na dominantno mjesto bolesti. Medijan vremena do progresije bio je 12,1 mjesec za letrozol i 6,4 mjeseca za tamoksifen u bolesnica koje su bolest imale isključivo u mekom tkivu, a

medijan vremena do progresije 8,3 mjeseca za letrozol i 4,6 mjeseci za tamoksifen u bolesnica s visceralnim metastazama.

Plan ispitivanja dopustio je bolesnicama da prijeđu na drugu terapiju nakon progresije bolesti ili da se povuku iz ispitivanja. Oko 50% bolesnica prešlo je u suprotnu terapijsku skupinu, a prijelaz je stvarno dovršen za 36 mjeseci. Medijan vremena za prijelaz bio je 17 mjeseci (letrozol u tamoksifen) i 13 mjeseci (tamoksifen u letrozol).

Liječenje letrozolom u prvoj liniji za uznapredovali rak dojke rezultiralo je medijanom ukupne stope preživljenja od 34 mjeseca u usporedbi s 30 mjeseci za tamoksifen (log rank test $P=0,53$, nije značajno). Nedostatak prednosti za letrozol u ukupnom preživljenju može se objasniti unakrsnim planom ispitivanja.

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 aminoglutetimidom, u žena u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke koje su prethodno liječene antiestrogenima.

Vrijeme do progresije nije bilo značajno različito između letrozola 2,5 mg i megestrol acetata ($P=0,07$). Statistički značajne razlike uočene su u korist letrozola 2,5 mg u usporedbi s megestrol acetatom u ukupnoj objektivnoj stopi odgovora tumora (24% u odnosu na 16%, $P=0,04$) i u vremenu do prestanka djelotvornosti liječenja ($P=0,04$). Ukupno preživljenje nije bilo značajno različito između 2 skupine ($P=0,2$).

U drugom ispitivanju, stopa odgovora nije bila značajno različita između letrozola 2,5 mg i aminoglutetimida ($P=0,06$). Letrozol 2,5 mg bio je statistički superiorniji od aminoglutetimida za vrijeme do progresije ($P=0,008$), vrijeme do prestanka djelotvornosti liječenja ($P=0,003$) i za ukupno preživljenje ($P=0,002$).

Rak dojke u muškaraca

Nije ispitana primjena letrozola u muškaraca s rakom dojke.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Letrozol se brzo i potpuno apsorbira iz probavnog sustava (prosječna apsolutna bioraspodivnost: 99,9%). Hrana blago smanjuje stopu apsorpcije (medijan T_{max} : 1 sat natašte u odnosu na 2 sata nakon obroka; i prosjek 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. Mali učinak na brzinu apsorpcije ne smatra se klinički značajnim, stoga se letrozol može uzimati neovisno o vremenu obroka.

Distribucija

Vežanje letrozola na bjelančevine plazme približno je 60%, uglavnom na albumin (55%). Koncentracija letrozola u eritrocitima iznosi oko 80% koncentracije u plazmi. Nakon primjene 2,5 mg ^{14}C -označenog letrozola, oko 82% radioaktivnosti u plazmi otpada na nepromijenjenu tvar. Stoga je sistemska izloženost metabolitima niska. Letrozol se brzo i u velikom opsegu raspoređuje u tkivima. Njegov prividni volumen distribucije u stanju ravnoteže iznosi oko $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformacija

Metabolički klirens u farmakološki inaktivan karbinolni metabolit je glavni put izlučivanja letrozola ($CL_m = 2,1$ l/h), no on je relativno spor u usporedbi s jetrenim krvotokom (oko 90 l/h). Pokazalo se da su izoenzimi CYP3A4 i CYP2A6 citokroma P450 u mogućnosti pretvoriti letrozol u spomenuti metabolit.

Stvaranje manjih neidentificiranih metabolita te izravno izlučivanje putem bubrega i stolice igra samo malu ulogu u sveukupnom izlučivanju letrozola. Unutar 2 tjedna nakon primjene 2,5 mg ^{14}C -označenog letrozola u zdravih žena dobrovoljaca u postmenopauzi, $88,2 \pm 7,6\%$ radioaktivnosti nađeno je u urinu, te $3,8 \pm 0,9\%$ u stolici. Najmanje 75% nađene radioaktivnosti u urinu nakon 216

sati ($84,7 \pm 7,8\%$ doze) otpadalo je na glukuronide karbinolnih metabolita, oko 9% na dva neidentificirana metabolita te 6% na nepromijenjeni letrozol.

Eliminacija

Vidljivo, završno poluvrijeme eliminacije u plazmi iznosi oko 2 do 4 dana. Nakon svakodnevne primjene 2,5 mg postižu se uravnotežene koncentracije unutar 2 do 6 tjedana. Koncentracije u plazmi u ravnotežnom stanju približno su 7 puta više od koncentracija izmjerenih nakon jednokratne doze od 2,5 mg, dok su 1,5 do 2 puta više od uravnoteženih vrijednosti predviđenih iz koncentracija izmjerenih nakon jednokratne doze, ukazujući na blagu nelinearnost u farmakokinetici letrozola nakon dnevne primjene od 2,5 mg. S obzirom da se uravnotežene koncentracije održavaju 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 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 mg dnevno).

Posebne populacije

Stariji

Dob ne utječe na farmakokinetiku letrozola.

Oštećenje funkcije bubrega

U studiji koja je uključivala 19 dobrovoljaca s različitim stupnjevima funkcije bubrega (24-satni klirens kreatinina 9-116 ml/min) nakon jednokratne doze od 2,5 mg nije utvrđen učinak na farmakokinetiku letrozola.

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 bolesnice s oštećenjem funkcije bubrega (CLcr \geq 10 ml/min). Vrlo je malo informacija dostupno za bolesnice s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr < 10 ml/min).

Oštećenje funkcije jetre

U sličnom ispitivanju koje je uključivalo ispitanike s različitim stupnjevima funkcije jetre, prosječne AUC vrijednosti dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) bile su 37 % veće nego u zdravih ispitanika, no još uvijek unutar raspona zamijećenog u ispitanika bez oštećene funkcije.

U ispitivanju u kojem je uspoređivana farmakokinetika letrozola nakon primjene jednokratne oralne doze u osam muških ispitanika s cirozom jetre i teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) s onom u zdravih dobrovoljaca (N=8), AUC i t_{1/2} povisili su se za 95% i 187%. Stoga se letrozol mora oprezno primjenjivati u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije jetre te nakon razmatranja omjera rizika i koristi u pojedine bolesnice.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U raznim nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene koja su provedena na standardnim životinjskim vrstama nije postojao dokaz sistemske toksičnosti ili toksičnosti ciljnih organa.

Letrozol je pokazao nizak stupanj akutne toksičnosti u glodavaca izloženih dozama do 2000 mg/kg. U pasa, letrozol je izazvao znakove umjerene toksičnosti pri dozama od 100 mg/kg.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa u trajanju do 12 mjeseci, glavni nalazi mogu se pripisati farmakološkom djelovanju spoja. Razina bez nuspojava bila je do 0,3 mg/kg za obje vrste.

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

In vitro i *in vivo* istraživanja o mutagenom potencijalu letrozola nisu otkrila naznake genotoksičnosti.

U ispitivanjima kancerogenosti u mužjaka štakora u trajanju od 104 tjedna, nije zabilježen nastanak tumora povezanih s terapijom. U ženki štakora, pri svim dozama letrozola uočena je smanjena učestalost dobroćudnih i malignih tumora dojke.

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.

Nakon oralne primjene klinički značajnih doza, letrozol je bio embriotoksičan i fetotoksičan u gravidnih miševa i kunića. U štakora koji su imali žive fetuse, bila je povećana učestalost fetalnih malformacija uključujući zaobljenu glavu i cervikalnu/centrum vertebralnu fuziju. Ovi teratogeni učinci nisu opaženi u kunića. Nije poznato je li ovo neizravna posljedica farmakološke aktivnosti letrozola (inhibicija biosinteze estrogena) ili izravan učinak lijeka (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Neklinička zapažanja ograničena su na ona povezana s potvrđenim farmakološkim djelovanjem, koje predstavlja jedinu nedoumicu vezanu uz sigurnost primjene lijeka u ljudi na osnovi ispitivanja provedenih na životinjama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
hipromeloza vrste 2910
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat, vrste A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza 6 cp
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
makrogol 400
talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Veličine pakiranja: 10, 14, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 i 100 filmom obloženih tableta u blisterima (PVC/PVdC//Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

HR-H-056513355

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31.05.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16.02.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača 2022.