

Priloga III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

Opomba: Ta povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so različice, veljavne ob izdaji Odločbe komisije.

Po odločbi komisije bodo pristojni organi držav članic v povezavi z referenčno državo članico posodobili informacije o zdravilu, kot bo potrebno. Zato ta povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo mogoče potem ne bodo več predstavljali veljavnega besedila.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

{Izmišljeno ime} in povezana imena (glejte Prilogo I) jakost farmacevtska oblika
[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

[izpolni država članica]

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

[Izpolni država članica]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Adjuvantno zdravljenje žensk v pomenopavzi z zgodnjim invazivnim rakom dojke, pozitivnim na hormonske receptorje.
- Podaljšano adjuvantno zdravljenje invazivnega, hormonsko odvisnega raka dojke pri ženskah v pomenopavzi, ki so 5 let prejemale predhodno standardno adjuvantno zdravljenje s tamoksifenom.
- Zdravljenje prve izbire pri ženskah v pomenopavzi s hormonsko odvisnim napredovalim rakom dojke.
- Napredovali rak dojke po recidivu ali napredovanju bolezni pri ženskah z naravnim ali umetno povzročenim postmenopavznim endokrinim statusom, ki so se prej zdravile z antiestrogeni.
- Neoadjuvantno zdravljenje žensk v pomenopavzi, ki imajo HER-2 negativen rak dojke, pozitiven na hormonske receptorje, in pri katerih zdravljenje s kemoterapijo ni primerno, takojšen kirurški poseg pa ni indiciran.

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasle in starejše bolnice

Priporočeni odmerek zdravila {Izmišljeno ime} je 2,5 mg enkrat na dan. Pri starejših bolnicah ni potrebno prilagajanje odmerka.

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

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

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

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

druge možnosti zdravljenja.

Pediatrična populacija

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

Okvara ledvic

Pri bolnicah s poslabšanim delovanjem ledvic z očistkom kreatinina ≥ 10 ml/min prilagajanje odmerkov zdravila {Izmišljeno ime} ni potrebno. Za primere s poslabšanim delovanjem ledvic, pri kateri je očistek kreatinina manjši od 10 ml/min, ni na voljo dovolj podatkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

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

Način uporabe

Zdravilo {Izmišljeno ime} je treba jemati peroralno, mogoče ga je jemati s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Menopavzni status

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Vpliv na kosti

Zdravilo {Izmišljeno ime} močno znižuje koncentracijo estrogenov. Ženskam z anamnezo osteoporoze in/ali zlomov kosti ali s povečanim tveganjem za osteoporozo je treba pred začetkom adjuvantnega ali podaljšanega adjuvantnega zdravljenja formalno izmeriti mineralno gostoto kosti in jo nato spremljati v času jemanja letrozola in po zaključku zdravljenja z njim. Po potrebi je treba 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 sekvenčnem razporedu zdravljenja (2 leti z letrozolom in nato 3 leta s tamoksifenom) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.1).

Druga opozorila

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

Tablete zdravila {Izmišljeno ime} vsebujejo laktozo, zato njihova uporaba ni priporočena za bolnike z redko dedno intoleranco za galaktozo, s hudo obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali z malabsorpcijo glukoze/galaktoze.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Doslej nimamo kliničnih izkušenj z uporabo zdravila {Izmišljeno ime} v kombinaciji z estrogeni ali z drugimi zdravili proti raku, razen s tamoksifenom. Tamoksifen, drugi antiestrogeni ali zdravila, ki vsebujejo estrogene, lahko zmanjšajo farmakološko delovanje letrozola. Poleg tega so dokazali, da sočasna uporaba tamoksifena in letrozola bistveno zniža koncentracijo letrozola v plazmi. Sočasni uporabi letrozola s tamoksifenom, z drugimi antiestrogeni ali z estrogeni se je treba izogibati.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske s perimenopavznim statusom ali v rodni dobi

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

Nosečnost

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

Zdravilo {Izmišljeno ime} je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Dojenje

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

Zdravilo {Izmišljeno ime} je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo {Izmišljeno ime} ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Ker so pri uporabi zdravila {Izmišljeno ime} opazili utrujenost in omotičnost, občasno pa so poročali tudi o somnolenci, je pri vožnji in upravljanju s stroji priporočena previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Pogostnosti neželenih učinkov zdravila {Izmišljeno ime} večinoma temeljijo na podatkih, ki so jih pridobili v kliničnih preskušanjih.

Do neželenih učinkov je prišlo pri približno eni tretjini bolnic, ki so prejemale zdravilo {Izmišljeno ime} za zdravljenje razsejanega raka, in pri približno 80 % bolnic v okviru adjuvantnega in podaljšanega adjuvantnega zdravljenja. Do večine neželenih učinkov je prišlo v prvih nekaj tednih zdravljenja.

Neželeni učinki, o katerih so v kliničnih študijah najbolj pogosto poročali, so bili vročinski oblivi, hiperholesterolemija, artralgijska, utrujenost, povečano znojenje in navzea.

Drugi pomembni neželeni učinki, do katerih lahko pride pri uporabi zdravila {Izmišljeno ime}, so: skeletni dogodki, kot so osteoporoza in/ali zlomi kosti, ter kardiovaskularni dogodki (vključno s cerebrovaskularnimi in trombemboličnimi dogodki). Kategorije pogostnosti za te neželene učinke so navedene v preglednici 1.

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Pogostnosti neželenih učinkov zdravila {Izmišljeno ime} večinoma temeljijo na podatkih, ki so jih pridobili v kliničnih preskušanjih.

O neželenih učinkih zdravila, ki so naštet v preglednici 1, so poročali v kliničnih študijah in na podlagi izkušenj z zdravilom {Izmišljeno ime} 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni

občasni: okužba sečil

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

občasni: tumorska bolečina¹

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

občasni: levkopenija

Bolezni imunskega sistema

pogostnost: anafilaktična reakcija

neznana:

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

Očesne bolezni

občasni: katarakta, vnetje očesa, zamegljen vid

Srčne bolezni

občasni: palpitacije¹, tahikardija, ishemični srčni dogodki (vključno z razvojem nove ali s poslabšanjem obstoječe angine pectoris, z angino pectoris, pri kateri je potreben kirurški poseg, z miokardnim infarktom in z ishemijo miokarda)

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: navzea, dispepsija¹, obstipacija, bolečine v trebuhu, diareja, bruhanje

občasni: suha usta, stomatitis¹

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

občasni: zvišana vrednost jetrnih encimov

pogostnost hepatitis

neznana:

Bolezni kože in podkožja

zelo pogosti: povečano znojenje

pogosti: alopecija, izpuščaj (vključno z eritematoznim, makulopapularnim, psoriaziformnim in vezikularnim izpuščajem), suha koža

občasni: srbenje, urtikarija

pogostnost angioedem, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem

neznana:

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

zelo pogosti: artralgiya

pogosti: mialgija, bolečine v kosteh¹, osteoporoza, zlomi kosti

občasni: artritis

Bolezni sečil

občasni: povečana pogostost uriniranja

Motnje reprodukcije in dojk

pogosti: krvavitev iz nožnice

občasni: izcedek iz nožnice, suhost nožnice, bolečine v dojkah

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

zelo pogosti: utrujenost (vključno z astenijo in splošnim slabim počutjem)

pogosti: periferni edemi

občasni: generalizirani edemi, suhost sluznic, žeja, zvišana telesna temperatura

Preiskave

pogosti: povečanje telesne mase

občasni: zmanjšanje telesne mase

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

O nekaterih neželenih učinkih so v okviru adjuvantnega zdravljenja poročali z bistveno drugačno pogostnostjo. V naslednjih preglednicah so navedeni podatki o pomembnih razlikah pri zdravljenju z zdravilom {Izmišljeno ime} v primerjavi z monoterapijo s tamoksifenom ter s sekvenčnim zdravljenjem z zdravilom {Izmišljeno ime} in tamoksifenom:

Preglednica 2 Adjuvantno zdravljenje z monoterapijo z zdravilom {Izmišljeno ime} v primerjavi z monoterapijo s tamoksifenom – neželeni dogodki, katerih pogostnost se pomembno razlikuje

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

Preglednica 3 Sekvenčno zdravljenje v primerjavi z monoterapijo z zdravilom {Izmišljeno ime} – neželeni dogodki, katerih pogostnost se pomembno razlikuje

	{Izmišljeno ime} monoterapija	{Izmišljeno ime}- >tamoksifen	tamoksifen- >{Izmišljeno ime}
zlomi kosti	9,9 %	7,6 %*	9,6 %
proliferativne spremembe endometrija	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
hiperholesterolemija	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
vročinski oblivi	37,7 %	41,7 %**	43,9 %**
krvavitev iz nožnice	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
* bistveno manj pogosto kot pri monoterapiji z zdravilom {Izmišljeno ime} ** bistveno bolj pogosto kot pri monoterapiji z zdravilom {Izmišljeno ime} Opomba: Obdobje poročanja vključuje obdobje zdravljenja in 30 dni po zaključku zdravljenja.			

Opis izbranih neželenih učinkov

Srčni neželeni dogodki

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

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

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

Skeletni neželeni učinki

Za podatke o varnosti zdravila glede skeleta v okviru adjuvantnega zdravljenja glejte preglednico 2.

V okviru podaljšanega adjuvantnega zdravljenja je prišlo do zlomov kosti ali do osteoporoze pri bistveno več bolnicah, ki so jemale zdravilo {Izmišljeno ime}, (zlomi kosti pri 10,4 % in osteoporoza pri 12,2 %) v primerjavi z bolnicami iz skupine s placebom (5,8 % oziroma 6,4 %). Mediana vrednost

trajanja zdravljenja je bila pri zdravlilu {Izmišljeno ime} 5 let v primerjavi s 3 leti pri placebo.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o posameznih primerih prevelikega odmerjanja zdravila {Izmišljeno ime}.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Farmakodinamični učinki

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

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

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

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

Letrozol zelo specifično zavira aktivnost aromataze. Motenj nastajanja steroidov v nadledvičnih žlezah niso opazili. Pri bolnicah v pomenopavzi, ki so jih zdravili z dnevnim odmerkom 0,1 do 5 mg letrozola, niso opazili klinično pomembnih sprememb v koncentracijah kortizola, aldosterona, 11-deoksikortizola, 17-hidroksiprogesterona in ACTH v plazmi ali sprememb aktivnosti renina v plazmi. Rezultati testa stimulacije z ACTH, ki so ga izvajali po 6 in 12 tednih zdravljenja z dnevnimi odmerki 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg ali 5 mg, niso pokazali, da bi bilo nastajanja aldosterona ali kortizola kakorkoli zmanjšano. Dodajanje glukokortikoidov in mineralokortikoidov zato ni potrebno.

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

Adjuvantno zdravljenje

Študija BIG 1-98

Študija BIG-98 je bila multicentrična, dvojno slepa študija, v kateri so več kot 8.000 žensk v

pomenopavzi z zgodnjim rakom dojke, pozitivnim na hormonske receptorje, randomizirali tako, da so prejemale eno od naslednjih shem zdravljenja: A. tamoksifen 5 let; B. zdravilo {Izmišljeno ime} 5 let; C. 2 leti tamoksifen, nato 3 leta zdravilo {Izmišljeno ime}; D. 2 leti zdravilo {Izmišljeno ime}, nato 3 leta tamoksifen.

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

Rezultati glede učinkovitosti po medianem trajanju spremljanja 26 in 60 mesecev

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

Delež bolnic s 5-letnim preživetjem brez ponovitve bolezni je bil v skupini z zdravilom {Izmišljeno ime} 84 % , v skupini s tamoksifenom pa 81,4 %.

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

	Primarna osnovna analiza					
	mediano trajanje spremljanja 26 mesecev			mediano trajanje spremljanja 60 mesecev		
	{Izmišlje- no ime} N=4.003	tamo- ksifen N=4.007	HR ¹ (95 % IZ) P	{Izmišlje- no ime} N=4.003	tamoksifen N=4.007	HR ¹ (95 % IZ) P
preživetje brez ponovitve bolezni (primarni cilj opazovanja) - dogodki (opredeljeni v protokolu ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
celokupno preživetje (sekundarni cilj opazovanja) število umrlih	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

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

- ¹ test log rank, s stratifikacijo na izbor pri randomizaciji in uporabo kemoterapije (možnosti da/ne)
- ² dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni: lokalni recidiv, oddaljene metastaze, invazivni rak kontralateralne dojke, pojav drugega primarnega raka (izven področja dojke), smrt iz kateregakoli vzroka brez predhodnega dogodka, ki bi bil povezan z rakom

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

V preglednici 5 so prikazani dodatni dolgoročni rezultati učinkovitosti monoterapije z zdravilom {Izmišljeno ime} v primerjavi z monoterapijo s tamoksifenom (po medianem trajanju adjuvantnega zdravljenja 5 let) na osnovi analize podatkov bolnic iz skupin z monoterapijo.

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

	{Izmišljeno ime}	tamoksifen N=2459	razmerje ogroženosti ¹	vrednost P
dogodki za preživ. brez pon.bol. (prim. cilj op.) ²	509	565	0,88 (0,78, 0,99)	0,03
čas do pojava oddaljenih metastaz (sek. cilj op.)	257	298	0,85 (0,72, 1,00)	0,045
celokupno preživetje (sek. cilj op.) - umrli	303	343	0,87 (0,75, 1,02)	0,08
analiza cenz. podatkov preživ. brez pon.bol. ³	509	543	0,85 (0,75, 0,96)	
analiza cenz. podatkov celokupnega preživetja ³	303	338	0,82 (0,70, 0,96)	

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

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

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

Analiza sekvenčnega zdravljenja (sequential treatments analysis -STA)

Analiza sekvenčnega zdravljenja se nanaša na drugo glavno vprašanje v študiji BIG 1-98, in sicer ali je sekvenčno zdravljenje s tamoksifenom in letrozolom boljše od monoterapije. Podatki o preživetju brez ponovitve bolezni, celokupnem preživetju, preživetju brez generalizacije bolezni in preživetju brez oddaljene ponovitve bolezni se med skupinama z zamenjavo zdravil in skupinama z monoterapijo niso značilno razlikovali (preglednica 6).

Preglednica 6 Analiza sekvenčnega zdravljenja: podatki o preživetju brez ponovitve bolezni pri uporabi letrozola kot prvega hormonskega zdravila (populacija s sekvenčno zamenjavo zdravil)

	N	število dogodkov ¹	razmerje ogroženosti ²	(97,5 % interval zaupanja)	Coxov model vrednost P
[letrozol →] tamoksifen	1.460	160	0,92	(0,72, 1,17)	0,42
letrozol	1.463	178			

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

2 prilagojeno na uporabo kemoterapije

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

Preglednica 7 Analiza sekvenčnega zdravljenja pri bolnicah, ki so bile randomizirane v tovrstne skupine (skupine STA-R): preživetje brez ponovitve bolezni (populacija ITT STA-R)

	letrozol → tamoksifen	letrozol
število bolnic	1.540	1.546
število bolnic z dogodki za določanje preživetja brez ponovitve bolezni (po opredelitvi v protokolu)	236	248
razmerje ogroženosti ¹ (99 % IZ)	0,96 (0,76, 1,21)	
	letrozol → tamoksifen	tamoksifen ²
število bolnic	1.540	1.548
število bolnic z dogodki za določanje preživetja brez znakov bolezni (po opredelitvi v protokolu)	236	269
razmerje ogroženosti ¹ (99 % IZ)	0,87 (0,69, 1,09)	
¹ prilagojeno na uporabo kemoterapije (možnosti da/ne)		
² 624 (40%) bolnic iz skupine s tamoksifenom je selektivno prešlo na uporabo letrozola, ko so leta 2005 razkrili slepo zdravljenje		

Študija D2407

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

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

Pri nobeni bolnici z normalno mineralno gostoto kosti ob izhodišču po 2 letih ni prišlo do osteoporoze, do osteoporoze (po oceni centralnega pregledovalca) v času zdravljenja pa je prišlo samo pri 1 bolnici, ki je imela ob izhodišču osteopenijo (vrednost T -1,9).

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

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

V skupini s tamoksifenom se je mediana koncentracija celokupnega holesterola po 6 mesecih znižala za 16 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. To znižanje se je do 24 mesecev ohranilo tudi pri naslednjih obiskih. V skupini z letrozolom je bila koncentracija celokupnega holesterola sorazmerno stabilna, tako da je bila razlika med obema skupinama bolnic ob vsakem času opazovanja statistično značilna v korist tamoksifena.

Podaljšano adjuvantno zdravljenje (študija MA-17)

V multicentrični, dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji (MA-17) so več kot 5.100 bolnic v pomenopavzi s primarnim rakom dojke s pozitivnim ali neznanim receptorskim statusom po zaključenem adjuvantnem zdravljenju s tamoksifenom (4,5 do 6 let) randomizirali bodisi v skupino z zdravilom {Izmišljeno ime} ali v skupino s placebom za 5 let.

Primarni cilj opazovanja je bilo preživetje brez ponovitve bolezni, ki je bilo opredeljeno kot interval

med randomizacijo in prvim pojavom lokalnega recidiva bolezni, oddaljenih metastaz ali raka na kontralateralni dojki.

Prva načrtovana vmesna analiza po medianem trajanju spremljanja približno 28 mesecev (25 % bolnic so spremljali najmanj 38 mesecev) je pokazala, da je zdravilo {Izmišljeno ime} v primerjavi s placebom značilno zmanjšalo tveganje recidiva raka dojke za 42 % (razmerje ogroženosti 0,58; 95-odstotni IZ 0,45, 0,76 $P=0,00003$). Korist v prid letrozolu so ugotavljali ne glede na status bezgavk. Pri celokupnem preživetju ni prišlo do značilne razlike: v skupini z zdravilom {Izmišljeno ime} je umrlo 51 bolnic, v skupini s placebom pa 62; razmerje ogroženosti 0,82; 95-odstotni IZ 0,56, 1,19).

Kasneje so po prvi vmesni analizi razkrili do tedaj slepo zdravljenje in bolnicam iz skupine s placebom dovolili prehod na uporabo zdravila {Izmišljeno ime} za največ 5 let. Več kot 60 % bolnic, ki so bile primerne za zamenjavo zdravila (če v času razkritja niso imele ponovitve bolezni), se je odločilo za prehod na zdravilo {Izmišljeno ime}. V končno analizo je bilo vključenih 1.551 žensk, ki so z uporabe placeba prešle na uporabo zdravila {Izmišljeno ime} po mediano 31 mesecih (od 12 do 106 mesecev) od zaključenega adjuvantnega zdravljenja s tamoksifenom. Z zdravilom {Izmišljeno ime} so se po zamenjavi zdravila mediano zdravile 40 mesecev.

Rezultati končne analize po medianem trajanju spremljanja 62 mesecev so potrdili značilno zmanjšanje tveganja za ponovitev raka dojke pri uporabi zdravila {Izmišljeno ime}.

Preglednica 8 **Preživetje brez ponovitve bolezni in celokupno preživetje (modificirana populacija ITT)**

	mediano trajanje spremljanja 28 mesecev			mediano trajanje spremljanja 62 mesecev		
	letrozol N=2.582	placebo N=2.586	HR (95 % IZ) ² vrednost <i>P</i>	letrozol N=2.582	placebo N=2.586	HR (95 % IZ) ² vrednost <i>P</i>
Preživetje brez ponovitve bolezni ³						
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 preživ. brez pon. bol.	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Preživetje brez ponovitve bolezni, z upoštevanjem smrti iz kateregakoli vzroka ³						
dogodki	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3 %)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77, 1,03)
5-letno preživ. brez pon. bol.	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
oddaljene metastaze						
dogodki	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70, 1,10)
Celokupno preživetje						
umrli	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95, 1,36)
umrli ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1 %)	170 ⁶ (6,6 %)	0,78 (0,64, 0,96)

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

¹ Ko so leta 2003 razkrili slepo zdravljenje, je 1.551 bolnic, ki so bile randomizirane v skupino s placebom, (60 % tistih, ki so bile primerne za zamenjavo zdravila, kar pomeni, da niso imele ponovitve bolezni), prešlo na zdravljenje z letrozolom po mediano 31 mesecih po randomizaciji. Prikazni so rezultati analize, v kateri niso upoštevali te selektivne zamenjave zdravil.

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

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

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

⁵ mediano trajanje spremljanja 62 mesecev

⁶ mediano trajanje spremljanja do zamenjave zdravila (če je do nje prišlo) 37 mesecev

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

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

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

statistično značilno razliko v prid placebu.

Neoadjuvantno zdravljenje

Dvojno slepo preskušanje (P024) so izvajali pri 337 bolnicah v pomenopavzi z rakom dojke, ki so jih naključno razporedili bodisi v skupino, v kateri so bolnice 4 mesece prejemale zdravilo {Izmišljeno ime} v odmerku 2,5 mg, ali pa v skupino, v kateri so 4 mesece prejemale tamoksifen. Ob izhodišču so imele vse bolnice tumorski stadij T2-T4c, N0-2, M0, in ER in/ali PgR pozitiven receptorski status, nobena od bolnic pa ni bila primerna za konzervirajoče kirurško zdravljenje dojke. Na podlagi klinične ocene je pri 55 % bolnic iz skupine z zdravilom {Izmišljeno ime} prišlo do objektivnega odziva na zdravilo v primerjavi s 36 % bolnic iz skupine s tamoksifenom ($P<0.001$). Tak rezultat so skladno potrdili tudi pri preiskavi z ultrazvokom (pri 35 % bolnic iz skupine z zdravilom {Izmišljeno ime} in pri 25 % bolnic s tamoksifenom, $P=0,04$) ter pri mamografiji (pri 34 % bolnic iz skupine z zdravilom {Izmišljeno ime} in pri 16 % bolnic s tamoksifenom, $P<0,001$). Pri skupno 45 % bolnic iz skupine z zdravilom {Izmišljeno ime} so lahko izvedli konzervirajoče zdravljenje dojke v primerjavi s 35 % bolnic iz skupine s tamoksifenom ($P=0,02$). V obdobju 4 mesecev predoperativnega zdravljenja so pri kliničnem pregledu ugotovili napredovanje bolezni pri 12 % bolnic, ki so prejemale zdravilo {Izmišljeno ime} in pri 17 % bolnic, ki so prejemale tamoksifen.

Zdravilo prvega izbora

V kontroliranem dvojno slepem preskušanju so primerjali primernost zdravila {Izmišljeno ime} (letrozol) v odmerku 2,5 mg s primernostjo tamoksifena v odmerku 20 mg za začetek zdravljenja pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke. Pri 907 ženskah je bil letrozol boljši od tamoksifena glede časa do napredovanja (kar je bil primarni cilj opazovanja) in celotnega objektivnega odziva, časa do prenehanja učinkovitosti zdravljenja in kliničnih koristi.

Rezultati so povzeti v preglednici 9:

Preglednica 9 Rezultati po medianem trajanju spremljanja 32 mesecev

spremenljivka	statistična mera	{Izmišljeno ime} N=453	tamoksifen N=454
čas do napredovanja	mediana	9,4 meseca	6,0 meseca
	(95 % IZ za mediano)	(8,9, 11,6 meseca)	(5,4, 6,3 meseca)
	razmerje ogroženosti (HR)		0,72
	(95 % IZ za HR)		(0,62, 0,83)
	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)
	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 prejemala adjuvantno antiestrogensko zdravljenje ali ne. V skupini z letrozolom je bil čas do napredovanja bolezni statistično značilno daljši ne glede na dominantno mesto zasevanja. Pri bolnicah z zasevki v mehkih tkivih je bil mediani čas do napredovanja bolezni pri uporabi zdravila {Izmišljeno ime} 12,1 meseca, pri uporabi tamoksifena pa 6,4 meseca, pri bolnicah z visceralnimi zasevki pa je bil mediani čas do napredovanja bolezni pri uporabi zdravila {Izmišljeno ime} 8,3 meseca, pri uporabi tamoksifena pa 4,6 meseca.

Zasnova študije je dovoljevala, da so bolnice po napredovanju bolezni lahko zamenjale zdravilo ali prekinile sodelovanje v študiji. Približno 50 % bolnic je prešlo na uporabo drugega zdravila, prehod iz ene zdravljenе skupine v drugo pa je bil do konca 36. tedna praktično zaključen. Mediani čas do

zamenjave zdravila je bil 17 mesecev za prehod z uporabe zdravila {Izmišljeno ime} na uporabo tamoksifena oziroma 13 mesecev za prehod z uporabe tamoksifena na uporabo zdravila {Izmišljeno ime}.

Pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo {Izmišljeno ime} kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje napredujelega raka dojke, je mediano celokupno preživetje trajalo 34 mesecev v primerjavi s 30 meseci pri bolnicah, ki so začele zdravljenje s tamoksifenom (vrednost P za test logrank ni značilna, $P=0,53$). Dejstvo, da uporaba zdravila {Izmišljeno ime} ni pomenila prednosti za celokupno preživetje, je mogoče razložiti z navzkrižno zasnovano študije.

Zdravilo drugega izbora

Izvedli so dva dobro kontrolirana klinična preskušanja, v katerih so pri ženskah v pomenopavzi z napredujočim rakom dojke, ki so že prejemale antiestrogene, primerjali dva odmerka letrozola (0,5 mg in 2,5 mg) z uporabo megestrol acetata oziroma aminoglutetimida.

Čas do napredovanja bolezni se med skupinama bolnic (skupino z letrozolom 2,5 mg in skupino z megestrol acetatom) ni značilno razlikoval ($P=0,07$). Statistično značilno razliko v prid letrozolu 2,5 mg v primerjavi z megestrol acetatom pa so opažali pri deležu bolnic z objektivnim celokupnim odzivom tumorja (24 % v primerjavi s 16 %, $P=0,04$) in pri času do prenehanja učinkovitosti zdravljenja ($P=0,04$). Celokupno preživetje se med obema skupinama bolnic ni statistično značilno razlikovalo ($P=0,2$).

V drugi študiji se delež bolnic z odzivom ni značilno razlikoval med skupino z letrozolom 2,5 mg in skupino z aminoglutetimidom ($P=0,06$). Letrozol v odmerku 2,5 mg je bil statistično boljši od aminoglutetimida glede časa do napredovanja bolezni ($P=0,008$), časa do prenehanja učinkovitosti zdravljenja ($P=0,003$) in celokupnega preživetja ($P=0,002$).

Rak dojke pri moških

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

($84,7 \pm 7,8$ % odmerka), so pripisali glukuronidu karbinolnega presnovka, približno 9 % dvema neidentificiranima presnovkoma, 6 % pa nespremenjenemu letrozolu.

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

Posebne skupine bolnikov

Starejše osebe

Starost ni vplivala na farmakokinetiko letrozola.

Okvara ledvic

V študiji, ki je zajela 19 prostovoljk z različnimi stopnjami delovanja ledvic (24-urni očistek kreatinina 9-116 ml/min), po enkratnem odmerku 2,5 mg niso opazili nobenega vpliva na farmakokinetiko letrozola.

Okvara jeter

V podobni študiji z osebami z različnimi stopnjami delovanja jeter so bile pri prostovoljkah z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) povprečne vrednosti AUC za 37 % večje kot pri zdravih osebah, a še vedno v okviru meja, ki veljajo za osebe brez okvarjenega delovanja jeter. V študiji, v kateri so primerjali farmakokinetiko letrozola po enem samem peroralnem odmerku pri osmih osebah moškega spola s cirozo jeter in hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) s farmakokinetiko pri zdravih prostovoljkah (N = 8), je bila AUC večja za 95 %, $t_{1/2}$ pa daljši za 187 %. Zato je treba zdravilo {Izmišljeno ime} pri bolnicah s hudo okvaro jeter uporabljati previdno in prej pretehtati razmerje med tveganji in koristmi za posamezno bolnico.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri celi vrsti predkliničnih študij varnosti, opravljenih na običajnih živalskih vrstah, niso opazili nikakršnih znakov sistemske toksičnosti ali toksičnosti za tarčne organe.

Letrozol je pokazal nizko stopnjo akutne toksičnosti pri glodalcih, izpostavljenih odmerkom do največ 2000 mg/kg. Pri psih je letrozol povzročal znake zmerne toksičnosti pri odmerku 100 mg/kg.

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

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

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

Pri brejih podganah in kuncih je letrozol po peroralnem vnosu odmerkov, ki ustrezajo kliničnim, deloval embriotoksično in fetotoksično. Pri podganah, ki so nosile živ plod, je prišlo do povečane pogostnosti malformacij ploda, vključno s kupolasto obliko glave in zraščenim vratnim/osrednjim delom vretenc. Pri kuncih niso opazili povečane pogostnosti malformacij ploda. Ni jasno, ali gre za posreden vpliv farmakoloških lastnosti zdravila (zaviranja biosinteze estrogenov) ali za neposredno delovanje zdravila (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Predklinična opazovanja so bila omejena na tista, ki so povezana z znanim farmakološkim

delovanjem, ki je edino pomembno vprašanje glede varnosti za uporabo pri ljudeh, ki izhaja iz študij na živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

[izpolni država članica]

6.2 Inkompatibilnosti

[izpolni država članica]

6.3 Rok uporabnosti

[izpolni država članica]

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

[izpolni država članica]

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

[izpolni država članica]

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

[izpolni država članica]

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[glejte prilogo I - izpolni država članica]

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

[izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[izpolni država članica]

NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

{Izmišljeno ime} in povezana imena (glejte Prilogo I) jakost farmacevtska oblika
[glejte Prilogo I - izpolni država članica]
letrozol

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo {Izmišljeno ime} in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo {Izmišljeno ime}
3. Kako jemati zdravilo {Izmišljeno ime}
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila {Izmišljeno ime}
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo {Izmišljeno ime} in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo {Izmišljeno ime} in kako deluje

Zdravilo {Izmišljeno ime} vsebuje zdravilno učinkovino, ki jo imenujemo letrozol. Sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci aromataze, in je zdravilo za hormonsko ("endokrino") zdravljenje raka dojke. Pogosto estrogeni, to so ženski spolni hormoni, spodbujajo rast raka dojke. Zdravilo {Izmišljeno ime} zmanjšuje količino estrogenov tako, da zavira encim ("aromatazo"), ki sodeluje pri nastajanju estrogenov, s tem pa zavira tudi rast raka dojke, ki za svojo rast potrebuje estrogene. Posledica tega je, da tumorske celice upočasnijo ali ustavijo svoje razmnoževanje in/ali širjenje po drugih delih telesa.

Za kaj uporabljamo zdravilo {Izmišljeno ime}

Zdravilo {Izmišljeno ime} uporabljamo za zdravljenje raka dojke pri ženskah, ki so že v obdobju po menopavzi, kar pomeni, da nimajo več menstrualnih krvavitev.

Zdravilo uporabljamo za preprečevanje ponovitve raka. Lahko ga uporabljamo kot prvo zdravilo pred operacijo raka dojke, če takojšnja operacija ni primerna, lahko kot prvo zdravilo po operaciji raka dojke ali pa po petletnem zdravljenju s tamoksifinom. Zdravilo {Izmišljeno ime} uporabljamo tudi za preprečevanje širjenja raka v druge dele telesa pri bolnicah z napredovalim rakom dojke.

Če vas zanima, kako zdravilo {Izmišljeno ime} deluje ali zakaj so vam predpisali to zdravilo, se obrnite na svojega zdravnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo {Izmišljeno ime}

Skrbno se držite zdravnikovih navodil. Lahko se razlikujejo od splošnih informacij v tem navodilu za uporabo.

Ne jemljite zdravila {Izmišljeno ime}

- če ste alergični na letrozol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate še vedno menstrualne krvavitve, kar pomeni, da še niste v obdobju po menopavzi,
- če ste noseči,

- če dojite.

Če kaj od navedenega velja za vas, **povejte svojemu zdravniku in ne začnite jemati tega zdravila.**

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila {Izmišljeno ime} se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate hudo bolezen ledvic,
- če imate hudo bolezen jeter,
- če ste imeli že prej osteoporozo ali zlome kosti (glejte tudi "Pregledi v času zdravljenja z zdravilom {Izmišljeno ime}" v poglavju 3).

Če karkoli od navedenega velja za vas, **povejte svojemu zdravniku.** Zdravnik bo med vašim zdravljenjem z zdravilom {Izmišljeno ime} to upošteval.

Otroci in mladostniki (stari manj kot 18 let)

Otroci in mladostniki ne smejo uporabljati tega zdravila.

Starejše osebe (stare 65 let ali več)

Osebe, ki so stare 65 let ali več, lahko uporabljajo to zdravilo v enakih odmerkih kot drugi odrasli.

Druga zdravila in zdravilo {Izmišljeno ime}

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno s tistimi, ki ste jih dobili brez recepta.

Nosečnost, dojenje in plodnost

- Zdravilo {Izmišljeno ime} smete jemati le, če ste imeli menopavzo (zadnjo menstrualno krvavitve). Vsekakor se z zdravnikom pogovorite o uporabi učinkovite kontracepcije, saj sicer še vedno obstaja možnost, da bi zanosili v času zdravljenja z zdravilom {Izmišljeno ime}.
- Če ste noseči ali dojite, ne smete jemati zdravila {Izmišljeno ime}, saj bi lahko škodilo vašemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če čutite omotičnost, utrujenost, zaspanost ali se na splošno slabo počutite, ne vozite in ne upravljajte naprav ali strojev, dokler se ne počutite spet povsem normalno.

Zdravilo {Izmišljeno ime} vsebuje laktozo

Zdravilo {Izmišljeno ime} vsebuje laktozo (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo {Izmišljeno ime}

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Običajni odmerek je ena tableta zdravila {Izmišljeno ime}, ki jo vzamete enkrat na dan. Vzemite zdravilo {Izmišljeno ime} vsak dan ob istem času, da se boste lažje spomnili, kdaj morate vzeti tableto.

Tableto lahko vzamete s hrano ali brez nje. Tableto pogoltnite celo s kozarcem vode ali druge tekočine.

Kako dolgo je treba jemati zdravilo {Izmišljeno ime}

Zdravilo {Izmišljeno ime} jemljite vsak dan in sicer tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Morda ga boste morali jemati več mesecev ali let. Če bi radi izvedeli, kako dolgo boste jemali zdravilo {Izmišljeno ime}, se obrnite na svojega zdravnika.

Pregledi v času zdravljenja z zdravilom {Izmišljeno ime}

Zdravilo {Izmišljeno ime} smete jemati samo pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Vaš zdravnik vas bo redno pregledoval, da bi ugotovil, ali zdravljenje dosega želeni učinek.

Zdravilo {Izmišljeno ime} lahko zaradi zmanjševanja količine estrogenov v telesu povzroča redčenje kostnine oziroma izgubljanje kostne mase (osteoporoza). Zdravnik se bo morda odločil za merjenje vaše kostne gostote (s čimer je mogoče spremljati stanje osteoporoze) pred in med zdravljenjem, pa tudi po zaključku zdravljenja.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila {Izmišljeno ime}, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč zdravila {Izmišljeno ime} ali je kdo drug pomotoma vzel vaše tablete, se takoj posvetujete s svojim zdravnikom ali pokličite v bolnišnico. Osebjū pokažite škatlico s tabletami. Morda boste potrebovali zdravniško oskrbo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo {Izmišljeno ime}

- Če je že skoraj čas za naslednji odmerek (in je do naslednjega odmerjanja na primer še 2 do 3 ure), izpuščeni odmerek preskočite in vzemite naslednji odmerek, kot ste načrtovali.
- Sicer vzemite pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite, nato pa vzemite naslednjo tableto kot običajno.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo {Izmišljeno ime}

Ne prenehajte jemati zdravila {Izmišljeno ime}, če vam tega ni naročil zdravnik. Glejte tudi zgornje poglavje "Kako dolgo je treba jemati zdravilo {Izmišljeno ime}".

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov zdravila {Izmišljeno ime} je blago do zmerno izraženih in večinoma izzvenijo po nekaj dneh do nekaj tednih zdravljenja.

Do nekaterih od teh neželenih učinkov, kot so vročinski oblivi, izpadanje las ali krvavitev iz nožnice, lahko pride zaradi pomanjkanja estrogenov v vašem telesu.

Naj vas ta seznam možnih neželenih učinkov ne prestraši. Mogoče ne boste imeli nobenega od njih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni:

Redki ali občasni neželeni učinki (ki se lahko pojavijo pri 1 do 100 na vsakih 10.000 bolnikov):

- šibkost, ohromelost ali odrevenelost kateregakoli dela telesa (zlasti rok in nog), izguba koordinacije, občutek slabosti ali oteženo govorjenje ali dihanje (znaki možganske okvare, na primer možganske kapi);
- nenadna stiskajoča bolečina v prsih (znak prizadetosti srca);
- oteženo dihanje, bolečina v prsnem košu, izguba zavesti, hitro bitje srca, modrikasto obarvanje kože ali nenadna bolečina v roki, nogi ali stopalu (znaki morebitnega nastanka krvnega strdka);
- otekanje in rdečina v poteku vene, ki je zelo občutljiva, lahko tudi boleča na dotik;
- zelo povišana telesna temperatura, mrazenje ali razjede v ustih zaradi okužb (znaki pomanjkanja levkocitov);
- izrazito in vztrajno zamegljen vid.

Če se vam zgodi kaj od zgoraj navedenega, takoj sporočite svojemu zdravniku.

Zdravnika morate takoj obvestiti tudi v primeru, da med zdravljenjem z zdravilom {Izmišljeno ime} pride do katerega od naslednjih simptomov:

- otekanje zlasti obraza in grla oziroma žrela (znaki alergijske reakcije);
- rumena koža in oči, občutek slabosti, izguba apetita, temno obarvan urin (znaki hepatitisa),

- izpuščaj, rdeča koža, pojavljanje mehurčkov na ustnicah, obeh ali v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura (znaki kožnih bolezni).

Nekateri neželeni učinki so zelo pogosti. Lahko se pojavijo pri več kot 10 na vsakih 100 bolnikov.

- vročinski oblivi
- zvišana raven holesterola (hiperholesterolemija)
- utrujenost
- povečano potenje
- bolečine v kosteh in sklepih (artralgija)

Če se kateri od teh neželenih učinkov pri vas pojavi v hujši obliki, obvestite svojega zdravnika.

Nekateri neželeni učinki so pogosti. Lahko se pojavijo pri 1 do 10 na vsakih 100 bolnikov.

- kožni izpuščaj
- glavobol
- omotičnost
- splošno slabo počutje
- prebavne težave, kot so občutek slabosti, bruhanje, tiščanje v želodcu, zapeka, driska
- povečan apetit ali izguba apetita
- bolečine v mišicah
- redčenje kostnine oziroma izgubljanje kostne mase (osteoporoza), zaradi česar lahko v nekaterih primerih pride do zlomov kosti (glejte tudi "Pregledi v času zdravljenja z zdravilom {Izmišljeno ime}" v poglavju 3)
- otekanje zgornjih okončin, dlani, stopal ali gležnjev (edemi)
- depresija
- povečanje telesne mase
- izpadanje las
- zvišan krvni tlak (hipertenzija)
- bolečine v trebuhu
- suha koža
- krvavitev iz nožnice

Če se kateri od teh neželenih učinkov pri vas pojavi v hujši obliki, obvestite svojega zdravnika.

Drugi neželeni učinki so občasni. Lahko se pojavijo pri 1 do 10 na vsakih 1.000 bolnikov.

- bolezni živcev, kot so tesnoba, nervoznost, razdražljivost, dremavost, težave s spominom, bolezenska zaspanost, nespečnost
- motnje zaznavanja, zlasti dotika
- težave z očmi, na primer zamegljen vid ali vnetje očesa
- palpitacije, hitro bitje srca
- spremembe na koži, kot je srbenje (urtikarija)
- izcedek iz nožnice ali suhost nožnice
- okorelost sklepov (artritis)
- bolečine v dojkah
- zvišana telesna temperatura
- žeja, motnje okušanja, suha usta
- suhost sluznic
- zmanjšanje telesne mase
- okužba sečil, pogostejše uriniranje
- kašelj
- zvišane vrednosti encimov

Če se kateri od teh neželenih učinkov pri vas pojavi v hujši obliki, obvestite svojega zdravnika.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila {Izmišljeno ime}

[izpolni država članica]

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo {Izmišljeno ime}

- Zdravilna učinkovina je letrozol. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg letrozola.
- Druge sestavine zdravila so [izpolni država članica]

Izgled zdravila {Izmišljeno ime} in vsebina pakiranja

[izpolni država članica]

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}.

[izpolni država članica]