

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Letrozol JGL 2,5 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar: letrozol.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg letrozola.

Za popis pomoćnih tvari vidi dio 6.1.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Azo-bojilo Sunset Yellow FCF (E110). Jedna filmom obložena tableta sadržava 0,0156 mg azo-bojila.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žute, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, s oznakom „2.5“ na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

U bolesnica s rakom dojke s negativnim hormonskim receptorima učinkovitost nije dokazana.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### Odrasle i starije bolesnice

Preporučena doza je jedna Letrozol JGL tableta ( 2.5 mg) jednom na dan. U starijih bolesnica dozu nije potrebno prilagođavati.

Kod adjuvantnog i produženog adjuvantnog liječenja, provođenje liječenja treba trajati do isteka razdoblja od 5 godina ili do relapsa tumora, ovisno o tome što prvo nastupi.

Kod adjuvantnog liječenja može se razmotriti i sekvencijska terapija (letrozolom 2 godine, a zatim tamoksifenom 3 godine) (*vidi dijelove 4.4. i 5.1*).

U bolesnica s uznapredovanim ili metastatskim rakom dojke, liječenje Letrozol JGL tabletama treba nastaviti sve dok se ne utvrdi napredovanje tumora.

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

#### Pedijatrijska populacija

Primjena Letrozol JGL tableta u liječenju djece i adolescenata se ne preporučuje. Sigurnost i djelotvornost letrozola u djece i adolescenata mlađih od 17 godina nisu utvrđene. Dostupni podaci su ograničeni tako da nisu moguće nikakve preporuke o doziranju.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnica s oštećenjem funkcije bubrega s klirensom kreatinina većim od 10 ml/min. Nema dovoljno dostupnih podataka o slučajevima bubrežne insuficijencije s klirensom kreatinina nižim od 10 ml/min (*vidi dijelove 4.4 i 5.2*).

#### Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnica s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A ili B). Nema dovoljno dostupnih podataka o primjeni u bolesnica s slučajevima teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) te takve bolesnice moraju biti pod strogim nadzorom (*vidi dijelove 4.4 i 5.2*).

#### Način primjene

Letrozol JGL tablete uzimaju se oralno, uz obrok ili natašte.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Premenopauzalni endokrini status
- Trudnoća (*vidi dio 4.6*)
- Dojenje (*vidi dio 4.6*)

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Menopauzalni status

U bolesnica u kojih je status menopauze nejasan, potrebno je odrediti razine luteinizirajućeg hormona (LH), folikostimulirajućeg hormona (FSH) i/ili estradiola prije početka liječenja Letrozolom JGL. Letrozol JGL smiju primati samo žene s postmenopauzalnim endokrinim statusom.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Letrozol nije ispitan na dovoljnom broju bolesnica s klirensom kreatinina nižim od 10 ml/min. Omjer moguće koristi i rizika u ovih bolesnica treba oprezno razmotriti prije primjene Letrozol JGL tableta.

#### Oštećenje funkcije jetre

U bolesnica s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) sistemska izloženost i terminalno poluvrijeme eliminacije bili su približno dvostruko veći nego u zdravih dobrovoljaca. Takve je bolesnice stoga potrebno pažljivo nadzirati (*vidi dio 5.2*).

#### Učinci na kosti

Letrozol je snažan agens za snižavanje razine estrogena. U žena s anamnezom osteoporoze i/ili prijeloma, ili s povećanim rizikom od osteoporoze, potrebno je objektivnom metodom utvrditi mineralnu gustoću kostiju prije početka adjuvantnog i produženog adjuvantnog liječenja te ih se mora pratiti tijekom i nakon liječenja letrozolom. Liječenje ili profilaksu osteoporoze treba započeti u odgovarajućem trenutku i pažljivo pratiti. Kod adjuvantnog liječenja može se razmotriti i sekvencijska terapija (2 godine letrozolom, a zatim 3 godine tamoksifenom), ovisno o sigurnosnom profilu bolesnice (*vidi dijelove 4.2, 4.8 i 5.1*).

#### Ostala upozorenja

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu Letrozol JGL tableta s tamoksifenom, ostalim antiestrogenima ili lijekovima koji sadrže estrogen budući da te tvari mogu poništiti farmakološko djelovanje letrozola (*vidi dio 4.5*).

Letrozol JGL tablete sadrže azo bojilo Sunset Yellow FCF (E110) koje može uzrokovati alergijske reakcije.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

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

Do danas nema kliničkog iskustva o primjeni Letrozol JGL tableta u kombinaciji s estrogenima ili drugim antitumorskim lijekovima, osim tamoksifena. Tamoksifen, drugi antiestrogeni ili lijekovi koji sadrže estrogen mogu poništiti farmakološko djelovanje letrozola. Osim toga, pokazalo se da istodobna primjena tamoksifena i letrozola znatno snižava koncentracije letrozola u plazmi. Istodobnu primjenu letrozola i tamoksifena, drugih antiestrogena ili estrogena potrebno je izbjegavati.

*In vitro*, letrozol inhibira CYP2A6 izoenzim, a umjereno i CYP2C19 izoenzim citokroma P450, ali klinički značaj nije poznat. Stoga je potreban oprez kod istodobne primjene lijekova čija eliminacija uglavnom ovisi o ovim izoenzimima, a imaju uzak terapijski indeks (npr. fenitoin, klopidogrel).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene s mogućnosti rađanja ili perimenopauzalnog statusa

Letrozol JGL se smije primjenjivati samo u bolesnica s jasno utvrđenim postmenopauzalnim statusom (*vidi dio 4.4*). Budući da su zabilježeni slučajevi gdje su žene povratile funkciju jajnika tijekom liječenja letrozolom unatoč jasnom postmenopauzalnom statusu na početku terapije, liječnik po potrebi mora razgovarati s bolesnicom o odgovarajućoj kontracepciji.

##### Trudnoća

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

Kontraindicirana je primjena Letrozol JGL tableta u trudnoći (*vidi dijelove 4.3 i 5.3*).

##### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se letrozol i njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Rizik za novorođenčad/dojenčad nije moguće isključiti.

Kontraindicirana je primjena Letrozol JGL tableta tijekom dojenja (*vidi dio 4.3*).

##### Plodnost

Farmakološki učinak letrozola je smanjenje proizvodnje estrogena putem inhibicije aromataze. U predmenopauzalnih žena, inhibicija sinteze estrogena dovodi do povećanja razina gonadotropina (LH, FSH) uslijed povratne sprege. Povećane razine FSH-a pak potiču rast folikula te mogu inducirati ovulaciju.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima**

Letrozol JGL ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Budući su tijekom primjene Letrozol JGL tableta opaženi umor i omaglica, a manje često je zabilježena i somnolencija, savjetuje se oprez pri upravljanju vozilima, odnosno rukovanju strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

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

Među bolesnicama liječenim Letrozolom JGL nuspojave su se javile u približno jedne trećine bolesnica s metastatskim karcinomom i u približno 80% bolesnica tijekom adjuvantnog i produljenog adjuvantnog liječenja. Većina nuspojava javila se tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja.

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

Važne dodatne nuspojave koje se mogu pojaviti kod liječenja Letrozolom JGL su: problemi s kostima poput osteoporoze i/ili prijeloma kostiju i srčanožilnih događaja (uključujući moždano-krvožilne i tromboembolijske događaje).

Kategorija učestalosti za spomenute nuspojave opisana je u Tablici 1.

##### Tablični prikaz nuspojava

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

Za prikaz učestalosti pojavljivanja nuspojava koriste se sljedeće kategorije: vrlo često  $\geq 10\%$ ; često  $\geq 1\%$  i  $< 10\%$ ; manje često  $\geq 0.1\%$  i  $< 1\%$ ; rijetko  $\geq 0.01\%$  i  $< 0.1\%$ ; vrlo rijetko  $< 0.01\%$ , nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1 Nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja letrozola na tržište.**

<i>Infekcije i infestacije</i>
- manje često: infekcija mokraćnog sustava
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i>
- manje često: bol u području tumora (zabilježeno samo u metastatskom obliku bolesti)
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>
- manje često: leukopenija
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>
- nepoznato: anafilaktička reakcija
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>
- vrlo često: hiperkolesterolemija
- često: anoreksija, povećanje apetita
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>
- često: depresija
- manje često: anksioznost (uključujući nervozu), razdražljivost
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>
- često: glavobolja, omaglica
- manje često: somnolencija, nesanica, poremećaji pamćenja, disesteziya (uključujući paresteziju i hipoesteziyu), poremećaj okusa, cerebrovaskularni incidenti
<i>Poremećaji oka</i>
- manje često: mrena, nadražaj oka, zamagljen vid

<i>Srčani poremećaji</i>
- često: palpitacije
- manje često: tahikardija, ishemijski srčani događaji (uključujući novonastalu anginu ili pogoršanje angine, anginu koja zahtijeva kirurški zahvat, infarkt miokarda i miokardijsku ishemiju)
<i>Krvožilni poremećaji</i>
- vrlo često: navale vrućine (valunzi)
- često: hipertenzija
- manje često: tromboflebitis (uključujući površinski i duboki tromboflebitis)
- rijetko: plućna embolija, arterijska tromboza, cerebrovaskularni infarkt
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>
- manje često: dispneja, kašalj
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>
- često: mučnina, povraćanje, dispepsija (zabilježena samo u metastatskom obliku bolesti), konstipacija, bolovi u abdomenu, proljev
- manje često: stomatitis (zabilježen samo u metastatskom obliku bolesti), suhoća usta
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>
- manje često: povišene vrijednosti jetrenih enzima, hiperbilirubinemija, žutica
- nepoznato: hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>
- vrlo često: pojačano znojenje
- često: alopecija, osip (uključujući eritematozni, makulopapularni, psorijaziformni i vezikularni osip), suhoća kože
- manje često: svrbež, urtikarija
- nepoznato: angioedem, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>
- vrlo često: artralgija
- često: mialgija, bol u kostima (zabilježeno samo u metastatskom obliku bolesti), osteoporoza, prijelomi kostiju, artritis
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>
- manje često: učestalo mokrenje
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>
- često: krvarenje iz rodnice
- manje često: iscjedak iz rodnice, suhoća rodnice, bolovi u dojci
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>
- vrlo često: umor (uključujući asteniju i opće loše stanje)
- često: periferni edemi, bol u prsnom košu
- manje često: opći edemi, vrućica, suhoća sluznica, žeđ
<i>Pretrage</i>
- često: porast tjelesne težine
- manje često: gubitak tjelesne težine

Neke su nuspojave u uvjetima adjuvantnog liječenja prijavljene sa značajno različitom učestalošću. U tablicama u nastavku nalaze se informacije o značajnim razlikama između monoterapije letrozolom u odnosu na monoterapiju tamoksifenom te u sekvencijskom liječenju letrozolom i tamoksifenom:

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

	<b>Letrozol, stopa učestalosti</b>	<b>Tamoksifen, stopa učestalosti</b>
Prijelom kosti	10.1% (13.8%)	7.1% (10.5%)
Osteoporoza	5.1% (5.1%)	2.7% (2.7%)
Tromboembolijski događaji	2.1% (2.9%)	3.6% (4.5%)
Infarkt miokarda	1.0% (1.5%)	0.5% (1.0%)
Endometrijska hiperplazija/ karcinom endometrija	0.2% (0.4%)	2.3% (2.9%)

Napomena: Medijan trajanja liječenja bio je 60 mjeseci. Izvještajno razdoblje obuhvaća razdoblje liječenja plus 30 dana nakon prestanka liječenja. Postotci u zagradi odnose se na učestalost događaja u bilo kojem trenutku nakon randomizacije, uključujući i razdoblje liječenja nakon završetka ispitivanja. Medijan praćenja bio je 73 mjeseca.

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

	<b>Monoterapija letrozolom, stopa učestalosti</b>	<b>Letrozol --&gt; Tamoksifen, stopa učestalosti</b>	<b>Tamoksifen --&gt; letrozol, stopa učestalosti</b>
Prijelom kosti	9.9%	7.6%*	9.6%
Proliferativni poremećaji endometrija	0.7%	3.4%**	1.7%**
Hiperkolesterolemija	52.5%	44.2%*	40.8%*
Navale vrućine	37.7%	41.7%**	43.9%**
Krvarenja iz rodnice	6.3%	9.6%**	12.7%**

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

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Srčane nuspojave*

Kod adjuvantnog liječenja, osim podataka prikazanih u Tablici 2, u liječenju letrozolom odnosno tamoksifenom (uz medijan trajanja liječenja od 60 mjeseci plus 30 dana) prijavljeni su sljedeći štetni događaji: angina koja zahtijeva operativni zahvat (1.0% u odnosu na 1.0%); zatajenje srca (1.1% u odnosu na 0.6%), hipertenzija (5.6% u odnosu na 5.7%), cerebrovaskularni događaj/prolazni ishemijski napad (2.1% u odnosu na 1.9%).

Kod produženog adjuvantnog liječenja, prilikom primjene letrozola (medijan trajanja liječenja 5 godina) odnosno placeba (medijan trajanja liječenja 3 godine) prijavljeni su sljedeći događaji: angina koja zahtijeva operativni zahvat (0.8% u odnosu na 0.6%), novonastala angina ili pogoršanje angine (1.4% u odnosu na 1.0%), infarkt miokarda (1.0% u odnosu na 0.7%), tromboembolijski događaj\* (0.9% u odnosu na 0.3%), udar/prolazni ishemijski napad\* (1.5% u odnosu na 0.8%).

Događaji označeni sa \* bili su statistički značajno različiti u dvije skupine liječenja.

##### *Nuspojave povezane s kostima*

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

Kod produženog adjuvantnog liječenja značajno veći broj bolesnica liječenih letrozolom doživjelo je prijelom kostiju ili osteoporozu (prijelom kostiju 10.4% i osteoporoza 12.2%) u odnosu na bolesnice u placebo skupini (5.8% u odnosu na 6.4%). Medijan trajanja liječenja bio je 5 godina za letrozol, u usporedbi s 3 godine za placebo.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

### **4.9. Predoziranje**

Zabilježeni su izolirani slučajevi predoziranja letrozolom.

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

#### Farmakoterapijska skupina

Prema ATK klasifikaciji, letrozol pripada u skupinu: Endokrina terapija; Inhibitori aromataze  
ATK šifra L02B G04.

#### Farmakodinamički učinci

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

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

U zdravih žena u postmenopauzi, letrozol u jednokratnim dozama od 0.1 mg, 0.5 mg i 2.5 mg snižava koncentraciju estrona i estradiola u serumu za 75, 78%, odnosno 78% od početne vrijednosti. Maksimalni učinak potiskivanja postiže se unutar 48-78 sati.

U bolesnica s uznapredovalim rakom dojke u postmenopauzi, dnevne doze od 0.1 mg do 5 mg smanjuju koncentraciju estradiola, estrona i estron sulfata u plazmi u svih liječenih bolesnica za 75-95% od početnih vrijednosti. Uz doziranje od 0.5 mg i više, mnoge su vrijednosti za estron i estron sulfat ispod granica dokazivanja, što ukazuje da se s ovim dozama postiže jače potiskivanje estrogena. Potiskivanje estrogena održavalo se kroz cijeli period liječenja u svih tih bolesnica.

Letrozol vrlo specifično inhibira aktivnost aromataze. Poremećaj stvaranja steroida od strane nadbubrežnih žlijezda nije primijećen. U bolesnica u postmenopauzi liječenih dnevnim dozama letrozola od 0.1 mg do 5 mg nisu utvrđene klinički značajne promjene u koncentracijama kortizola, aldosterona, 11-deoksikortizola, 17-hidroksiprogesterona i ACTH u plazmi, kao ni u aktivnosti renina u plazmi. Provedeno ispitivanje ACTH stimulacije nakon 6 i 12 tjedana liječenja s dnevnim dozama od 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg i 5 mg nije pokazalo slabije stvaranje aldosterona i kortizola. Stoga nadomjestak glukokortikoida i mineralokortikoida nije potreban.

U zdravih žena u postmenopauzi nakon jednokratnih doza letrozola od 0.1 mg, 0.5 mg i 2.5 mg nisu uočene promjene u koncentraciji androgena (androstendiona i testosterona) u plazmi te u bolesnica u postmenopauzi liječenih dnevnim dozama od 0.1 mg do 5 mg nisu nađene promjene u koncentraciji androstendiona u plazmi, što ukazuje da inhibiranje biosinteze estrogena ne dovodi do akumulacije prekursora androgena. Letrozol ne utječe na razine LH i FSH u plazmi bolesnica, niti na funkciju štitnjače, kao što je utvrđeno pomoću TSH, T4 i T3 testova.

### Adjuvantno liječenje

Ispitivanje BIG 1-98: multicentrično, dvostruko-slijepo kliničko ispitivanje u kojem je više od 8000 žena u postmenopauzi, s ranim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore, metodom slučajnog odabira svrstano u jednu od sljedećih terapijskih 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 cilj bio je preživljenje bez bolesti (engl. disease-free survival - DFS); sekundarni ciljevi djelotvornosti bili su vrijeme do udaljenih metastaza (TDM), preživljenje bez udaljene bolesti (DDFS), ukupno preživljenje (OS), preživljenje bez sistemske bolesti (SDFS), invazivni kontralateralni rak dojke i vrijeme do ponovne pojave raka dojke.

#### *Rezultati djelotvornosti uz medijan praćenja od 26 i 60 mjeseci*

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

5-godišnje DFS stope bile su 84.0% 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)**

	Medijan praćenja 26 mjeseci			Medijan praćenja 60 mjeseci		
	Letrozol N=4003	Tamoksifen N=4007	Omjer rizika <sup>1</sup> (95% CI) P vrijednost	Letrozol N=4003	Tamoksifen N=4007	Omjer rizika <sup>1</sup> (95% CI) P vrijednost
Preživljenje bez bolesti (primarno) - Događaji (definicija iz plana ispitivanja <sup>2</sup> )	351	428	0.81 (0.70, 0.93) 0.003	585	664	0.86 (0.77, 0.96) 0.008
Ukupno preživljenje (sekundarno) Broj smrtnih slučajeva	166	192	0.86 (0.70, 1.06)	330	374	0.87 (0.75, 1.01)

ITT populacije – engl. intent-to-treat population (populacija planirana za liječenje);

CI = Interval pouzdanosti

<sup>1</sup> Logrank test, stratificiran putem randomizacijskih opcija i korištenja kemoterapije (da/ne)

<sup>2</sup> Događaji DFS-a: ponovno lokalno pojavljivanje, udaljena metastaza, invazivni kontralateralni rak dojke, drugi primarni tumor (ne dojke), smrt od bilo kojeg uzroka bez prethodnog raka.

#### *Rezultati uz medijan praćenja od 73 mjeseca (samo za 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 73 mjeseca (ITT populacija)**

	<b>Letrozol N=2463</b>	<b>Tamoksifen N=2459</b>	<b>Omjer rizika<sup>1</sup> (95% CI)</b>	<b>P-vrijednost</b>
Preživljenje bez bolesti – događaji (primarni) <sup>2</sup>	509	565	0.88 (0.78, 0.99)	0.03
Vrijeme do udaljene metastaze (sekundarni)	257	298	0.85 (0.72, 1.00)	0.045
Ukupno preživljenje (sekundarni) - broj smrtnih slučajeva	303	343	0.87 (0.75, 1.02)	0.08
Cenzurirana analiza DFS-a <sup>3</sup>	509	543	0.85 (0.75, 0.96)	
Cenzurirana analiza OS-a <sup>3</sup>	303	338	0.82 (0.70, 0.96)	

ITT populacije – engl. intent-to-treat population (populacija planirana za liječenje);  
 CI = Interval pouzdanosti  
<sup>1</sup> Logrank test, stratificiran putem randomizacijskih opcija i korištenja kemoterapije (da/ne)  
<sup>2</sup> Događaji DFS-a: ponovno lokalno pojavljivanje, udaljena metastaza, invazivni kontralateralni rak dojke, drugi primarni tumor (ne dojke), smrt od bilo kojeg uzroka bez prethodnog raka.  
<sup>3</sup> Opažanja u tamoksifen skupini cenzurirana na dan selektivnog prijelaza na letrozol

*Analiza sekvencijskog liječenja (STA)*

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

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

	<b>N</b>	<b>Broj događaja<sup>1</sup></b>	<b>Omjer rizika<sup>2</sup></b>	<b>(97.5% interval pouzdanosti)</b>	<b>P-vrijednost po Coxovom modelu</b>
<b>Letrozol → tamoksifen</b>	1460	160	0.92	(0.72, 1.17)	0.42
<b>Letrozol</b>	1463	178			

<sup>1</sup> Definicija iz plana ispitivanja, uključujući druge primarne malignosti koje nisu povezane s dojkom, nakon prijelaza / nakon isteka dvije godine  
<sup>2</sup> Prilagođeno prema primjeni kemoterapije

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

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

	<b>Letrozol→tamoksifen</b>	<b>Letrozol</b>
Broj bolesnica	1540	1546
Broj bolesnica s događajima DFS-a (definicija iz plana ispitivanja)	236	248
Omjer rizika <sup>1</sup> (99% CI)	0.96 (0.76, 1.21)	
	<b>Letrozol→tamoksifen</b>	<b>Tamoksifen<sup>2</sup></b>
Broj bolesnica	1540	1548
Broj bolesnica s događajima DFS-a (definicija iz plana ispitivanja)	236	269
Omjer rizika <sup>1</sup> (99% CI)	0.87 (0.69, 1.09)	

<sup>1</sup> Prilagođeno prema primjeni kemoterapije (da/ne)

<sup>2</sup> 624 (40%) bolesnica selektivno je prešlo na letrozol nakon što je 2005. otkrivena terapija u tamoksifen skupini

#### Ispitivanje D2407

Ispitivanje D2407 je otvoreno, randomizirano, multicentrično ispitivanje sigurnosti nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet osmišljeno za uspoređivanje učinaka adjuvantnog liječenja letrozolom i tamoksifenom na mineralnu gustoću kostiju (BMD) i profile serumskih lipida. Ukupno je 262 bolesnica bilo raspoređeno na primanje ili letrozola tijekom 5 godina ili tamoksifena tijekom 2 godine te nakon toga letrozola tijekom 3 godine. Nakon 24 mjeseca postojala je statistički značajna razlika u primarnoj mjeri ciljeva: BMD lumbalne kralježnice (L2-L4) pokazao je medijan smanjenja od 4.1% kod letrozola u usporedbi s medijanom povećanja od 0.3% kod tamoksifena. Nijedna bolesnica s normalnim BMD-om na početku nije postala osteoporotična tijekom 2 godine liječenja i samo se kod jedne bolesnice s osteopenijom na početku (T rezultat -1.9) razvila osteoporoza tijekom razdoblja liječenja (procjena centralnom revizijom). Rezultati za ukupni BMD kuka bili su slični onima za lumbalnu kralježnicu, ali manje izraženi. Nije bilo značajne razlike između terapija u stopi prijeloma – 15% u letrozol skupini, 17% u tamoksifen skupini. Medijan ukupnih razina kolesterola u tamoksifen skupini smanjio se za 16% nakon 6 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost, a to se smanjenje održalo i u naknadnim posjetima do 24. mjeseca. U letrozol skupini, ukupne razine kolesterola bile su razmjerno stabilne tijekom vremena, uz statistički značajnu razliku u korist tamoksifena u svakoj vremenskoj točki.

#### Produženo adjuvantno liječenje

U multicentričnom, dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju (MA-17) provedenom na više od 5100 bolesnica u postmenopauzi s receptor-pozitivnim ili nepoznatim primarnim rakom dojke, bolesnice koje nisu imale znakove bolesti nakon završetka adjuvantne terapije tamoksifenom (4.5 do 6 godina) su randomizirane na letrozol ili placebo kroz 5 godina. Primarni cilj bilo je preživljenje bez bolesti, definirano kao interval između randomizacije i najranije ponovne lokalne pojave, udaljene metastaze ili kontralateralnog raka dojke.

Prva planirana privremena analiza provedena nakon medijana vremena praćenja od oko 28 mjeseci (25% bolesnica praćeno je najmanje 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;  $P=0.00003$ ). Statistički značajna korist opažena je kod letrozola, neovisno o statusu limfnih čvorova. Nije bilo značajne razlike između skupina glede ukupnog preživljavanja (51 smrt na letrozolu, 62 na placebo; omjer rizika 0.82; 95% CI 0.56, 1.19)

Nakon toga, ispitivanje je nastavljeno kao otvoreno i bolesnice iz placebo skupine su se mogle prebaciti u letrozol skupinu, do 5 godina, ako su to htjele. Nakon otvaranja ispitivanja, više od 60% bolesnica iz placebo skupine koje su bile pogodne za prebacivanje (bez bolesti u trenutku otkrivanja identifikacijskih šifri) odlučile su se za prebacivanje u letrozol skupinu. Konačna analiza obuhvatila je 1551 bolesnicu koja se prebacila na letrozol tijekom medijana vremena od 31 mjeseca (raspon od 12 do 106 mjeseci) nakon završetka adjuvantne terapije tamoksifenom. Medijan trajanja terapije letrozolom nakon prijelaza bio je 40 mjeseci.

Konačna analiza provedena nakon medijana vremena praćenja od 62 mjeseca potvrdila je značajno smanjenje rizika od ponovne pojave raka dojke uz letrozol.

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

	Medijan praćenja 28 mjeseci			Medijan praćenja 62 mjeseca		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	Omjer rizika (95% CI) <sup>2</sup> P vrijednost	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	Omjer rizika <sup>1</sup> (95% CI) <sup>2</sup> P vrijednost
<b>Preživljenje bez bolesti<sup>3</sup> - Događaji</b>	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	94.4%	89.8%		94.4%	91.4%	

stopa DFS-a						
<b>Preživljenje bez bolesti<sup>3</sup>, uključujući smrt zbog bilo kojeg uzroka</b> Događaji	122 (4.7%)	193 (7.5%)	0.62 (0.49, 0.78)	344 (13.3%)	402 (15.5%)	0.89 (0.77, 1.03)
5-godišnja stopa DFS-a	90.5%	80.8%		88.8%	86.7%	
<b>Udaljene metastaze</b> 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)
<b>Ukupno preživljenje</b>	51 (2.0%)	62 (2.4%)	0.82 (0.56, 1.19)	236 (9.1%)	232 (9.0%)	1.13 (0.95, 1.36)
Smrti <sup>4</sup>	-	-	-	236 <sup>5</sup> (9.1%)	170 <sup>6</sup> (6.6%)	0.78 (0.64, 0.96)

ITT populacije – engl. intent-to-treat population (populacija planirana za liječenje);

CI = Interval pouzdanosti

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

<sup>2</sup> Stratificirano prema statusu receptora, statusu limfnih čvorova i prethodnoj adjuvantnoj kemoterapiji.

<sup>3</sup> Definicija događaja preživljenja bez bolesti iz plana ispitivanja: ponovno lokalno pojavljivanje, udaljena metastaza ili kontralateralni rak dojke.

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

<sup>5</sup> Medijan praćenja 62 mjeseca.

<sup>6</sup> Medijan praćenja do prijelaza (ako je do njega došlo) 37 mjeseci.

U pod-ispitivanju mineralne gustoće kostiju (BMD) u sklopu ispitivanja MA-17 u kojem su se istodobno davali kalcij i vitamin D, došlo je do većih smanjenja BMD-a u usporedbi s početnom vrijednošću uz letrozol u odnosu na placebo. Jedina statistički značajna razlika javila se nakon 2 godine i odnosila se na ukupni BMD kuka (medijan smanjenja od 3.8% u usporedbi s medijanom smanjenja od 2.0% u placebo skupini).

U podispitivanju lipida u sklopu MA-17 nije bilo značajne razlike između skupina s letrozolom i placebom u ukupnom kolesterolu ili bilo kojoj lipidnoj frakciji.

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

### **Neodjuvantno liječenje**

Dvostruko slijepo ispitivanje (P024) provedeno je u 337 bolesnica u menopauzi koje su imale rak dojke i nasumičnim odabirom su primale ili letrozol 2.5 mg tijekom 4 mjeseca ili tamoksifen tijekom 4 mjeseca. Na početku su sve bolesnice imale tumore faze T2-T4c, N0-2, M0, pozitivne na ER i/ili PgR, a nijedna bolesnica nije bila podobna za poštudnu operaciju dojke. Na temelju kliničke procjene bilo je 55% kliničkih odgovora u skupini s letrozolom u odnosu na 36% za skupinu s tamoksifenom (P<0.001). Taj rezultat dosljedno je bio 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 u letrozol skupini u odnosu na 35% bolesnica u tamoksifen skupini ( $P=0.02$ ) bilo podvrgnuto poštednoj terapiji. Tijekom predoperativnog razdoblja liječenja od 4 mjeseca 12% bolesnica liječenih letrozolom i 17% bolesnica liječenih tamoksifenom imalo je progresiju bolesti kod kliničke procjene.

### **Prva linija liječenja**

Provedeno je kontrolirano dvostruko slijepo kliničko ispitivanje usporedbe 2.5 mg letrozola s 20 mg tamoksifena u prvoj liniji liječenja kod žena u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke. U 907 žena letrozol se pokazao djelotvornijim od tamoksifena glede vremena do progresije (primarni cilj) i u ukupnoj stopi objektivnog odgovora u vremenu do prestanka djelotvornosti liječenja i kliničke koristi.

Rezultati su prikazani 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	9.4 mjeseca	6.0 mjeseci
	(95% CI za medijan)	(8.9, 11.6 mjeseci)	(5.4, 6.3 mjeseci)
	Omjer rizika (HR)	0.72	
	(95% CI za HR)	(0.62, 0.83)	
	P- vrijednost	<0.0001	
Stopa objektivnog odgovora (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI za stopu)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Omjer izgleda	1.78	
	(95% CI za omjer izgleda)	(1.32, 2.40)	
	P- vrijednost	0.0002	

Vrijeme do progresije je bilo značajno duže, a stopa odgovora značajno veća za letrozol, neovisno o tome je li adjuvantna antiestrogenska terapija primijenjena ili nije. Vrijeme do progresije bilo je značajno duže za letrozol, neovisno o dominantnom mjestu bolesti. Medijan vremena do progresije bio je gotovo dvaput duži za letrozol u bolesnica u kojih je bolest zahvatila isključivo meka tkiva (medijan 12.1 mjesec za letrozol, 6.4 mjeseca za tamoksifen), kao i u bolesnica s visceralnim metastazama (medijan 8.3 mjeseca za letrozol, 4.6 mjeseci za tamoksifen).

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

Terapija letrozolom u prvoj liniji liječenja uznapredovalog raka dojke rezultirala je medijanom ukupne stope preživljavanja za letrozol od 34 mjeseca, u odnosu na 30 mjeseci za tamoksifen (logrank test  $P=0.53$ ; nije značajno). Činjenica da liječenje letrozolom nije bolje utjecalo na ukupno preživljavanje, mogla bi se objasniti dizajnom ispitivanja, koji je dozvoljavao unakrsni prelazak iz jedne skupine u drugu.

### **Druga linija liječenja**

Provedena su dva dobro kontrolirana klinička ispitivanja u kojima su uspoređivane dvije doze letrozola (0.5 mg i 2.5 mg) s megestrol acetatom, odnosno s aminoglutetimidom, kod žena u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke, koje su prethodno liječene antiestrogenima.

U vremenu do progresije nije bilo značajne razlike između 2.5 mg letrozola i megestrol acetata ( $P=0.07$ ). Primijećene su statistički značajne razlike u korist 2.5 mg letrozola prema megestrol acetatu glede ukupne stope objektivnog odgovora tumora (24% u odnosu na 16%,  $P=0.04$ ) i vremena do prestanka

djelotvornosti liječenja ( $P=0.04$ ). U ukupnom preživljavanju nije bilo razlike između ove dvije skupine ( $P=0.2$ ).

U drugom kliničkom ispitivanju, stopa odgovora nije bila značajno različita između 2.5 mg letrozola i aminoglutetimida ( $P=0.06$ ). Letrozol 2.5 mg bio je statistički značajno bolji od aminoglutetimida glede vremena do progresije ( $P=0.008$ ), vremena do prestanka djelotvornosti liječenja ( $P=0.003$ ) i ukupnog preživljavanja ( $P=0.002$ ).

### **Rak dojke u muškaraca**

Primjena letrozola u muškaraca s rakom dojke nije bila ispitivana.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### ***Apsorpcija***

Letrozol se brzo i potpuno apsorbira iz probavnog sustava (srednja apsolutna bioraspoloživost: 99.9%). Istovremeno uzimanje hrane blago smanjuje brzinu apsorpcije (medijan  $T_{max}$ : 1 sat natašte, u odnosu na 2 sata nakon obroka; srednja vrijednost  $C_{max}$ :  $129 \pm 20.3$  nmol/l natašte, u odnosu na  $98.7 \pm 18.6$  nmol/l nakon obroka), ali se opseg apsorpcije (AUC) ne mijenja. Mali utjecaj na brzinu apsorpcije ne smatra se klinički značajnim, stoga se letrozol može uzimati neovisno o obroku.

### ***Distribucija***

Letrozol se veže na bjelančevine plazme u iznosu od oko 60%, uglavnom na albumin (55%). Koncentracija letrozola u eritrocitima iznosi oko 80% koncentracije u plazmi. Nakon primjene 2.5 mg  $^{14}C$ -označenog letrozola, oko 82% radioaktivnosti u plazmi otpada na nepromijenjeni spoj. Stoga je sistemska izloženost metabolitima neznatna. Letrozol se brzo i u velikom opsegu raspoređuje u tkivima. Pravidni volumen raspodjele iznosi oko  $1.87 \pm 0.47$  l/kg u stanju dinamičke ravnoteže.

### ***Biotransformacija***

Metabolički klirens u farmakološki inaktivan metabolit karbinol glavni je put eliminacije letrozola ( $CL_m = 2.1$  l/h), no on je relativno spor u usporedbi s jetrenim krvotokom (oko 90 l/h). Karbinol nastaje putem CYP3A4 i CYP2A6 izoenzima. U ukupnoj eliminaciji letrozola, stvaranje manjih, neidentificiranih metabolita i izravno izlučivanje putem bubrega i stolice nema veću ulogu. Unutar 2 tjedna nakon primjene 2.5 mg  $^{14}C$ -označenog letrozola kod zdravih dobrovoljki u postmenopauzi,  $88.2 \pm 7.6\%$  radioaktivnosti nađeno je u mokraći, a  $3.8 \pm 0.9\%$  u stolici. Najmanje 75% nađene radioaktivnosti u mokraći nakon 216 sati ( $84.7 \pm 7.8\%$  doze) otpadalo je na glukoronid karbinol metabolit, oko 9% na 2 neidentificirana metabolita, a 6% na nepromijenjeni letrozol.

Pravidno terminalno poluvrijeme eliminacije u plazmi iznosi oko 2 dana. Uz svakodnevnu primjenu 2.5 mg letrozola postižu se uravnotežene koncentracije unutar 2-6 tjedana. Plazmatske koncentracije u uravnoteženom stanju su otprilike 7 puta više nego koncentracije izmjerene nakon jednokratne doze od 2.5 mg, dok su 1.5-2 puta više od uravnoteženih vrijednosti predviđenih na temelju koncentracija nakon jednokratne doze, što ukazuje na manju nelinearnost u farmakokinetici letrozola uz dnevnu primjenu od 2.5 mg. S obzirom da se uravnotežene koncentracije ne mijenjaju tijekom vremena, može se zaključiti da ne dolazi do kontinuiranog nakupljanja letrozola.

### ***Posebne populacije***

#### ***Starije osobe***

Životna dob ne utječe na farmakokinetiku letrozola.

#### ***Oštećenje funkcije bubrega***

U kliničkom ispitivanju na 19 dobrovoljaca s različitim stupnjevima funkcije bubrega (24-satni klirens kreatinina 9-116 ml/min) nakon jednokratne doze od 2.5 mg nije utvrđen utjecaj na farmakokinetiku letrozola.

#### ***Oštećenje funkcije jetre***

U sličnom ispitivanju na ispitanicima s različitim stupnjevima funkcije jetre, srednje AUC vrijednosti u dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stupanja B) bile su 37% više nego u

zdravih ispitanika, ali ipak unutar raspona nađenog kod ispitanika bez oštećene funkcije. U ispitivanju u kojem je uspoređivana farmakokinetika letrozola nakon jednokratne oralne doze u osam muških ispitanika s cirozom i teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stupanj C), u odnosu na zdrave dobrovoljce (N=8), AUC i  $t_{1/2}$  porasli su za 95%, odnosno 187%. Stoga u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije jetre letrozol treba primijeniti s oprezom i tek nakon procjene mogućeg rizika/koristi za svaku takvu bolesnicu pojedinačno.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

U ispitivanjima toksičnosti s ponovljenim dozama u štakora i pasa do 12 mjeseci, glavna opažanja mogu se pripisati farmakološkom djelovanju spoja. U obje vrste s dozama do 0.3 mg/kg nije bilo nuspojava.

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

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

Letrozol je bio embriotoksičan i fetotoksičan u gravidnih štakora i kunića nakon peroralne primjene klinički značajnih doza. U štakora sa živim fetusima došlo je do porasta učestalosti fetalnih malformacija uključujući zaobljenu glavu i srasle vratne kralješke. Povećana incidencija malformacija ploda nije uočena u kunića. Međutim, nije bilo moguće ustanoviti da li je to neizravna posljedica farmakoloških svojstava (inhibicija biosinteze estrogena) ili izravni učinak samog letrozola (*vidi dijelove 4.3 i 4.6*).

Jedini razlog zabrinutosti za sigurnost primjene u ljudi, dobiven iz ispitivanja na životinjama, predstavlja prepoznato farmakološko djelovanje na koje je usredotočeno i pretkliničko promatranje.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

*Jezgra:*

- celuloza, mikrokristalična;
- silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
- natrijev škroboglikolat, vrst A;
- magnezijev stearat.

*Ovojnica:*

- Opadry II Yellow:
  - polivinilni alkohol;
  - polietilenglikol (makrogol 3350);
  - titanijev dioksid (E171);
  - talk;
  - željezov oksid, žuti (E172);
  - Sunset Yellow FCF (E110).

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nema.

**6.3. Rok valjanosti**

4 godine.

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

**6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja (spremnika)**

30 (3x10) filmom obloženih tableta u PVC/PVDC//Al blisteru.

**6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka**

Neiskorišteni lijek zbrinuti sukladno propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

**7. Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet**

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka, Hrvatska

**8. Klasa rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet**

UP/I-530-09/12-01/549

**9. Datum prvog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet/datum obnove odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet**

10.02.2014./-

**10. Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka:**

Rujan, 2017.