SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Letrozol Sandoz d.o.o. 2,5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg letrozola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Svaka filmom obložena tableta sadrži laktozu (u obliku hidrata), što odgovara 80,75 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tamnožuta, okrugla, blago bikonveksna filmom obložena tableta, (promjera 6,1 mm), s utisnutom oznakom "5" na jednoj strani i "H" na drugoj 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 5 godina primale standardnu adjuvantnu terapiju tamoksifenom.
- Prva linija liječenja žena u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke ovisnom o hormonima.
- Liječenje uznapredovalog raka dojke nakon relapsa ili progresije bolesti u žena s prirodnim ili umjetno izazvanim postmenopauzalnim endokrinim statusom koje su prethodno bile liječene antiestrogenima.
- Neoadjuvantno liječenje žena u postmenopauzi s HER-2 negativnim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore, u kojih kemoterapija nije primjerena i nema indikacije za hitan operativni zahvat.

Učinkovitost nije dokazana kod žena s rakom dojke negativnim na hormonske receptore.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasle i starije bolesnice
Preporučena doza lijeka Letrozol Sandoz d.o.o. iznosi 2,5 mg jednom dnevno. U starijih bolesnica dozu nije potrebno prilagođavati.

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

HALMED
18 - 03 - 2026
ODOBRENO

Kod adjuvantnog i produženog adjuvantnog liječenja, liječenje lijekom Letrozol Sandoz d.o.o. treba nastaviti do isteka razdoblja od 5 godina ili do pojave 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) (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1).

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

Pedijatrijska populacija
Primjena lijeka Letrozol Sandoz d.o.o. u liječenju djece i adolescenata se ne preporučuje. Sigurnost i djelotvornost lijeka Letrozol Sandoz d.o.o. u djece i adolescenata mlađih od 17 godina nisu ustanovljene. Dostupni podaci su ograničeni tako da nije moguće dati preporuku o doziranju.

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnica s bubrežnom insuficijencijom s klirensom kreatinina ≥10 ml/min nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Letrozol Sandoz d.o.o. Nema dovoljno dostupnih podataka za slučajeve bubrežne insuficijencije s klirensom kreatinina nižim od 10 ml/min (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnica s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stadij A ili B) nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Letrozol Sandoz d.o.o. Nema dovoljno dostupnih podataka za bolesnice s teškim oštećenjem funkcije jetre. Bolesnice s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) moraju biti pod strogim nadzorom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

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

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- predmenopauzalni endokrini status
- trudnoća (vidjeti dio 4.6)
- dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Menopauzalni status
U bolesnica u kojih status menopauze nije jasan, trebalo bi izmjeriti razine luteinizirajućeg hormona (LH), folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i/ili estradiola prije početka liječenja lijekom Letrozol Sandoz d.o.o. Lijek Letrozol Sandoz d.o.o. smiju primati samo žene s postmenopauzalnim endokrinim statusom.

Oštećenje funkcije bubrega
Letrozol Sandoz d.o.o. nije ispitan na dovoljnom broju bolesnica s klirensom kreatinina nižim od 10 ml/min. Omjer moguće koristi i rizika u ovih bolesnica potrebno je oprezno razmotriti prije primjene lijeka Letrozol Sandoz d.o.o.

HALMED
18 - 03 - 2026
ODOBRENO

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 (vidjeti dio 5.2).

Učinci na kosti
Letrozol Sandoz d.o.o. 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 potrebno je 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 (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.1).

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

Ostala upozorenja
Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Letrozol Sandoz d.o.o. s tamoksifenom, ostalim antiestrogenima ili lijekovima koji sadrže estrogen budući da te tvari mogu poništiti farmakološko djelovanje letrozola (vidjeti dio 4.5).

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

Letrozol Sandoz d.o.o. sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Metabolizam letrozola djelomično je posredovan enzimima CYP2A6 i CYP3A4. Cimetidin, slab, 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 lijeka Letrozol Sandoz d.o.o. 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 izoenzim 2A6, a umjereno i izoenzim 2C19 citokroma P450, ali klinički značaj nije poznat. Oprez je stoga indiciran kada se letrozol primjenjuje istodobno s lijekovima čija je eliminacija uglavnom ovisna o ovim izoenzimima, a imaju uzak terapijski indeks (npr. fenitoin, klopidrogel).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u perimenopauzi ili koje mogu rađati
Letrozol Sandoz d.o.o. se smije primjenjivati samo u bolesnica s jasno utvrđenim postmenopauzalnim statusom (vidjeti dio 4.4). Budući da su zabilježeni slučajevi gdje su žene povratile funkciju jajnika tijekom liječenja lijekom Letrozol Sandoz d.o.o. unatoč jasnom postmenopauzalnom statusu na početku terapije, liječnik po potrebi mora razgovarati s bolesnicom o odgovarajućoj kontracepciji.

Trudnoća

HALMED
18 - 03 - 2026
ODOBRENO

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

Letrozol Sandoz d.o.o. je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

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

Letrozol Sandoz d.o.o. je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti 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 sa strojevima

Letrozol Sandoz d.o.o. malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da su tijekom primjene lijeka Letrozol Sandoz d.o.o. uočeni umor i omaglica, a manje često je zabilježena i somnolencija, savjetuje se oprez pri upravljanju vozilima, odnosno radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Učestalost nuspojava za lijek Letrozol Sandoz d.o.o. uglavnom se temelji na podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja.

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

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

Važne dodatne nuspojave koje se mogu pojaviti kod lijeka Letrozol Sandoz d.o.o. su: problemi s kostima poput osteoporoze i/ili prijeloma kostiju i srčano-žilni događaji (uključujući moždano-krvožilne i tromboembolijske događaje). Kategorija učestalosti za spomenute nuspojave opisana je u Tablici 1.

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

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

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

HALMED
18 - 03 - 2026
ODOBRENO

Infekcije i infestacije	
Manje često:	Infekcija mokraćnog sustava
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Manje često:	Bol u području tumora[1]
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Manje često:	Leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato:	Anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često:	Hiperkolesterolemija
Često:	Smanjenje apetita, povećanje apetita
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	Depresija
Manje često:	Anksioznost (uključujući nervozu), razdražljivost
Poremećaji živčanog sustava	
Često:	Glavobolja, omaglica
Manje često:	Somnolencija, nesanica, poremećaji pamćenja, distezija (uključujući paresteziju, hipoesteziju), disgeuzija, cerebrovaskularni događaj, sindrom karpalnog tunela
Poremećaji oka	
Manje često:	Katarakta, nadražaj oka, zamagljen vid
Srčani poremećaji	
Često:	Palpitacije[1]
Manje često:	Tahikardija, ishemijski srčani događaji (uključujući novonastalu anginu ili pogoršanje angine, anginu koja zahtijeva kirurški zahvat, infarkt miokarda i miokardijsku ishemiju)
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često:	Navala vrućine (valung)
Često:	Hipertenzija
Manje često:	Tromboflebitis (uključujući površinski i duboki tromboflebitis)
Rijetko:	Plućna embolija, arterijska tromboza, cerebralni infarkt
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često:	Dispneja, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	
Često:	Mučnina, dispepsija[1], konstipacija, bolovi u abdomenu, proljev, povraćanje
Manje često:	Suhoća usta, stomatitis[1]
Poremećaji jetre i žuči	
Manje često:	Povišeni jetreni enzimi, hiperbilirubinemija, žutica
Nepoznato:	Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često:	Hiperhidroza
Često:	Alopecija, osip (uključujući eritematozni, makulopapularni, psorijaziformni i vezikularni osip), suhoća kože
Manje često:	Svrbež, urtikarija
Nepoznato:	Angioedem, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često:	Artralgija
Često:	Mialgija, bol u kostima[1], osteoporoza, prijelomi kostiju,

HALMED
18 - 03 - 2026
ODOBRENO

	artritis
Manje često:	Tendinitis
Rijetko:	Ruptura tetive
Nepoznato:	Škljocavi prst
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često:	Polakizurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Često:	Krvarenje iz rodnice
Manje često:	Iscjedak iz rodnice, suhoća rodnice i stidnice, bolovi u dojci
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	Umor (uključujući asteniju, opće loše stanje)
Često:	Periferni edemi, bol u prsnom košu
Manje često:	Opći edemi, suhoća sluznica, žeđ, pireksija
Pretrage	
Često:	Povećanje tjelesne težine
Manje često:	Smanjenje tjelesne težine

[1] Nuspojave zabilježene samo u metastatskom obliku bolesti

Neke su nuspojave u uvjetima adjuvantnog liječenja prijavljene s 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

	Letrozol, stopa učestalosti		**Tamoksifen, s**topa učestalosti	
	N=2448		**N=2447**	
	Tijekom liječenja (medijan 5 g.)	**Bilo kada nakon randomizacije (medijan 8)**	**Tijekom liječenja (medijan 5 g.)**	**Bilo kada nakon randomizacije (medijan 8 g.)**
Prijelom kosti	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Osteoporoza	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Tromboembolijski događaji	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Infarkt miokarda	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Endometrijska hiperplazija / karcinom endometrija	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%
Napomena: "Tijekom liječenja" uključuje 30 dana nakon posljednje doze. "Bilo kada" uključuje razdoblje naknadnog praćenja nakon dovršetka ili prekida ispitivane terapije. Razlike su se temeljile na omjerima rizika i 95 %-tnim intervalima pouzdanosti.				

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

	Monoterapija letrozolom	**letrozol ->tamoksifen**	**tamoksifen->letrozol**
	N=1535	**N=1527**	**N=1541**
	5 god.	**2 god.-> 3 god.**	**2 god.-> 3 god.**
Lomovi kosti	10,0%	7,7%*	9,7%
Proliferativni poremećaji endometrija	0,7%	3,4%**	1,7%**

HALMED
18 - 03 - 2026
ODOBRENO

Hiperkolesterolemija	52,5%	44,2%*	40,8%*
Navale vrućine	37,6%	41,7%**	43,9%**
Krvarenje iz rodnice	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Značajno manje nego kod monoterapije letrozolom ** Značajno više nego kod monoterapije letrozolom Napomena: Izvještajno razdoblje je 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 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 dva kraka 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 lomove kostiju ili osteoporozu (lomovi kostiju 10,4 % i osteoporoza 12,2 %) u odnosu na bolesnice u placebo kraku (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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Zabilježeni su izolirani slučajevi predoziranja letrozololom.
Specifičan način liječenja u slučaju predoziranja nije poznat; liječenje mora biti simptomatsko i suportivno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Endokrina terapija. Hormonski antagonist i povezane tvari: inhibitor aromataze, ATK oznaka: 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 supresija biosinteze estrogena u perifernim tkivima i u samom tkivu tumora može postići specifičnim inhibiranjem enzima aromataze.

HALMED
18 - 03 - 2026
ODOBRENO

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 supresije postiže se unutar 48-78 sati.

U bolesnica s uznapredovalim rakom dojke u postmenopauzi, dnevne doze od 0,1 mg do 5 mg smanjile su koncentraciju estradiola, estrona i estron sulfata u plazmi kod 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 bile ispod granica dokazivanja, što ukazuje da se s ovim dozama postiže jača supresija estrogena. Supresija estrogena održavala 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 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 također 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
BIG 1-98 bilo je multicentrično, dvostruko-slijepo ispitivanje u kojem je više od 8000 žena u postmenopauzi s ranim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore, metodom slučajnog odabira bilo svrstano u jednu od sljedećih terapijskih skupina: A. tamoksifen tijekom 5 godina, B. letrozol tijekom 5 godina, C. tamoksifen tijekom 2 godine nakon čega slijedi letrozol tijekom 3 godine, D. letrozol tijekom 2 godine nakon čega slijedi tamoksifen tijekom 3 godine.

Primarni ishod bio je preživljenje bez bolesti (DFS); sekundarni ishodi djelotvornosti bili su vrijeme do udaljenih metastaza (TDM), preživljenje bez udaljene bolesti (DDFS), ukupno preživaljavanje (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 krakova (A i B) i podacima iz dva kraka 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 mjeseca i medijan praćenja od 60 mjeseci.
5-godišnje stope DFS-a bile su 84 % za letrozol i 81,4 % za tamoksifen.

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

Primarna temeljna analiza		
	Medijan praćenja 26 mjeseci	Medijan praćenja 60 mjeseci

HALMED
18 - 03 - 2026
ODOBRENO

	Letrozol N=4003	Tamoksifen N=4007	HR[1] (95% CI) *P*	Letrozol N=4003	Tamoksifen N=4007	HR[1] (95% CI) *P*
Preživljavanje bez bolesti (primarno) - događaji (definicija iz plana ispitivanja [2])	351	428	0,81 (0,70;0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77;0,96) 0,008
Ukupno preživaljavanje (sekundarno) Broj smrtnih slučajeva	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

HR = Omjer rizika; CI = Interval pouzdanosti
[1] Log-rang test, stratificiran putem randomizacijskih opcija i kori štenja kemoterapije (da/ne)
[2] 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 96 mjeseci (samo za monoterapijske krakove)
Analiza monoterapijskih krakova (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 krakova: Preživljenje bez bolesti i ukupno preživljenje uz medijan praćenja od 96 mjeseci (ITT populacija)

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

[1] Log-rang test, stratificiran putem randomizacijskih opcija i primjene kemoterapije (da/ne)
[2] 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.
[3] Opažanja u tamoksifen kraku 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)

HALMED
18 - 03 - 2026
ODOBRENO

	N	Broj događaja[1]	Omjer rizika[2]	(97,5% interval pouzdanosti)	*P*- vrijednost po Coxovom modelu
[Letrozol→] Tamoksifen	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Letrozol	1464	249			
[1] Defincija iz plana ispitivanja, uključujući druge primarne malignosti koje nisu povezane s dojkom, nakon prijelaza / nakon isteka dvije godine. [2] Prilagođeno prema primjeni kemoterapije.					

Nije bilo značajnih razlika u DFS-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)

	Letrozol→Tamoksifen	**Letrozol**
Broj bolesnica	1540	1546
Broj bolesnica s događajima DFS-a (definicija iz plana ispitivanja)	330	319
Omjer rizika[1] (99% CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol→Tamoksifen	**Tamoksifen[2]**
Broj bolesnica	1540	1548
Broj bolesnica s događajima DFS-a (definicija iz plana ispitivanja)	330	353
Omjer rizika[1] (99% CI)	0,92 (0,75; 1,12)	
[1] Prilagođeno prema primjeni kemoterapije (da/ne) [2] 626 (40 %) bolesnica selektivno je prešlo na letrozol nakon što je 2005. otkrivena terapija u tamoksifen kraku		

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 ishoda: 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 kraku, 17 % u tamoksifen kraku.
Medijan ukupnih razina kolesterola u tamoksifen kraku smanjio se za 16 % nakon 6 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost, a to se smanjenje održalo na naknadnim posjetima do 24. mjeseca. U letrozol kraku, ukupne razine kolesterola bile su razmjerno stabilne tijekom vremena, uz statistički značajnu razliku u korist tamoksifena u svakoj vremenskoj točki.

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

HALMED
18 - 03 - 2026
ODOBRENO

placebo na 5 godina. Primarni ishod 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 nakon medijana vremena praćenja od oko 28 mjeseci (25 % bolesnica praćeno je najmanje 38 mjeseci) je pokazala da je letrozol značajno smanjila rizik od ponovne pojave raka dojke za 42 % u usporedbi s placebom (omjer rizika 0,58; 95 % CI 0,45, 0,76; *P*=0,00003). Korist je opažena kod letrozola neovisno o statusu limfnih čvorova. Nije bilo značajne razlike u ukupnom preživljenju (51 smrt na letrozolu, 62 na placebu; HR 0,82; 95 % CI 0,56, 1,19).
Nastavljeno kao otvoreno, bolesnicama iz placebo kraka bilo je dopušteno prebaciti se na letrozol do 5 godina. Više od 60 % bolesnica podobnih za prebacivanje (bez bolesti u trenutku otkrivanja identifikacijskih šifri) odlučile su se za prebacivanje na letrozol. Konačna analiza obuhvatila je 1551 bolesnicu koja se prebacila na letrozol tijekom medijana vremena od 31 mjeseca (raspon od 12 do 106 mjeseci) nakon završetka adjuvantne terapije tamoksifenom. Medijan trajanja terapije letrozolom nakon prijelaza bio je 40 mjeseci.
Konačna analiza provedena 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[1]				Medijan praćenja 62 mjeseca		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI)[2] *P* vrijedn-ost		Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR(95 % CI)[2] *P* vrijed-nost
Preživljenje bez bolesti[3]							
Događaji	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45; 0,76) 0,00003		209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63; 0,89)
4-godišnja stopa DFS-a	94,4%	89,8%			94,4%	91,4%	
Preživljenje bez bolesti[3]; uključujući smrt zbog bilo kojeg uzroka							
Događaji	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49; 0,78)		344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77; 1,03)
5-godišnja stopa DFS-a	90,5%	80,8%			88,8%	86,7%	
Udaljene metastaze							
Događaji	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44; 0,84)		142 (5,5 %)	169 (6,5%)	0,88 (0,70; 1,10)
Ukupno							
Smrti	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)		232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Smrti[4]	- -	- -	- -	236[5] (9,1%)		170[6] (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

HALMED
18 - 03 - 2026
ODOBRENO

HR = omjer rizika; CI = interval pouzdanosti

[1] Kada je 2003. godine otkriveno koja je bolesnica primala koju terapiju, 1551 bolesnica u randomiziranom placebo kraku (60 % bolesnica pogodnih za prijelaz na drugu terapiju – tj. koje su bile bez bolesti) prešlo je na letrozol u medijanu od 31 mjesec nakon randomizacije. Analize predstavljene ovdje ignoriraju selektivni prijelaz.
[2] Stratificirano prema statusu receptora, statusu limfnih čvorova i prethodnoj adjuvantnoj kemoterapiji.
[3] Definicija događaja preživljenja bez bolesti iz plana ispitivanja: ponovno lokalno pojavljivanje, udaljena metastaza ili kontralateralni rak dojke.
[4] Eksploratorna analiza, koja cenzurira vremena naknadnog praćenja na datum prijelaza (ako je do njega došlo) u placebo kraku.
[5] Medijan praćenja 62 mjeseca.
[6] Medijan praćenja do prijelaza (ako je do njega došlo) 37 mjeseci.

U podispitivanju kostiju u sklopu ispitivanja MA-17 u kojem su se istodobno davali kalcij i vitamin D, došlo je do većih smanjenja BMD-a u usporedbi s početnom vrijednošću uz letrozol u odnosu na placebo. Jedina statistički značajna razlika javila se nakon 2 godine i odnosila se na ukupni BMD kuka (uz letrozol medijan smanjenja od 3,8 % u odnosu na medijan smanjenja od 2,0 % uz placebo).
U podispitivanju lipida u sklopu MA-17 nije bilo značajnih razlika između letrozola i placeba u ukupnom kolesterolu ili u bilo kojoj frakciji lipida.
U ažuriranom podispitivanju kvalitete života nije bilo značajnih razlika između terapija u sumarnom rezultatu za tjelesnu komponentu ili u sumarnom rezultatu za mentalnu komponentu, ili rezultatu za bilo koju domenu na ljestvici SF-36. Na ljestvici MENQOL, značajno više žena u letrozol kraku nego u placebo kraku 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 oba kraka liječenja bio je bol u mišićima, uz statistički značajnu razliku u korist placeba.

Neoadjuvantno 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 ne bi bila podobna za poštednu operaciju dojke. Na temelju kliničke procjene bilo je 55 % kliničkih odgovora u letrozol kraku u odnosu na 36 % za tamoksifen krak ($P < 0,001$). 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 ishod) i u ukupnoj stopi objektivnog odgovora u vremenu do prestanka djelotvornosti liječenja i kliničke koristi.

Rezultati su prikazani u Tablici 9:

Tablica 9 Rezultati medijan vremena praćenja od 32 mjeseca

Varijabla	**Statistički pokazatelj**	**Letrozol N =453**	**Tamoksifen N =454**
Vrijeme do progresije	Medijan	9,4 mjeseci	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<0,0001	
Stopa objektivnog odgovora	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)

HALMED
18 - 03 - 2026
ODOBRENO

(ORR)			
	(95% CI za stopu)	(28; 36%)	(17; 25%)
	Omjer izgleda	1,78	
	(95% CI za omjer izgleda)	(1,32; 2,40)	
		P=0,0002	

Vrijeme do progresije bilo je 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 12,1 mjeseci za letrozol i 6,4 mjeseca za tamoksifen u bolesnica u kojih je bolest zahvatila isključivo meka tkiva i medijan 8,3 mjeseci za letrozol i 4,6 mjeseci za tamoksifen u bolesnica s visceralnim metastazama.

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 suprotni krak liječenja, 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 preživljenja za letrozol od 34 mjeseca, u odnosu na 30 mjeseci za tamoksifen (log-rang test *P*=0,53; nije značajno). Činjenica da liječenje letrozolom nije bolje utjecalo na ukupno preživljenje mogla bi se objasniti dizajnom ispitivanja, koji je dozvoljavao unakrsni prelazak iz jedne skupine u drugu.

Druga linija liječenja
Provedena su dva dobro kontrolirana klinička ispitivanja u kojima su uspoređivane dvije doze letrozola (0,5 mg i 2,5 mg) s megestrol acetatom, odnosno s aminoglutetimidom, kod žena u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke, koje su prethodno liječene antiestrogenima.
U vremenu do progresije 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 preživljenju nije bilo razlike između ova dva kraka (*P*=0,2).
U drugom ispitivanju, stopa odgovora na liječenje 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 preživljenja (*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 %). Istodobno uzimanje hrane blago smanjuje brzinu apsorpcije (medijan T_{max}: 1 sat natašte, u odnosu na 2 sata nakon obroka; srednja vrijednost C_{max}: 129 ± 20,3 nmol/l natašte, u odnosu na 98,7 ± 18,6 nmol/l nakon obroka), ali se opseg apsorpcije (AUC) ne mijenja. Mali utjecaj na brzinu apsorpcije ne smatra se kliničkim značajnim, stoga se letrozol može uzimati neovisno o obroku.

Distribucija
Letrozol se veže na proteine 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 14C-označenog letrozola, oko 82 % radioaktivnosti u plazmi otpada na nepromijenjeni spoj. Stoga je sistemska

HALMED
18 - 03 - 2026
ODOBRENO

izloženost metabolitima neznatna. Letrozol se brzo i u velikom opsegu distribuira u tkivima. Prividni volumen distribucije iznosi oko 1,87 ± 0,47 l/kg u stanju dinamičke ravnoteže.

Biotransformacija
Metabolički klirens u farmakološki inaktivan karbinol metabolit je glavni put eliminacije letrozola (CLm = 2,1 l/h), no on je relativno spor u usporedbi s jetrenim krvotokom (oko 90 l/h). Pokazalo se da izoenzimi 3A4 i 2A6 citokroma P450 mogu prevesti letrozol u spomenuti metabolit. 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 14C-označenog letrozola kod zdravih dobrovoljki u postmenopauzi, 88,2 ± 7,6 % radioaktivnosti nađeno je u mokraći, a 3,8 ± 0,9 % u stolici. Najmanje 75 % nađene radioaktivnosti u mokraći nakon 216 sati (84,7 ± 7,8 % doze) otpadalo je na glukuronid karbinol metabolit, oko 9 % na 2 neidentificirana metabolita, a 6 % na nepromijenjeni letrozol.

Eliminacija
Prividno terminalno poluvrijeme eliminacije u plazmi iznosi oko 2 do 4 dana. Uz svakodnevnu primjenu 2,5 mg postižu se uravnotežene koncentracije unutar 2-6 tjedana. Plazmatske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže 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.

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

Posebne populacije

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. Uz gore navedeno ispitivanje kojim se ocjenjivao utjecaj oštećenja funkcije bubrega na letrozol, analiza kovarijata provedena je na podacima iz dvaju ključnih ispitivanja (ispitivanje AR/BC2 i ispitivanje AR/BC3). Izračunati klirens kreatinina (CLcr) [raspon u ispitivanju AR/BC2: 19 do 187 ml/min; raspon u ispitivanju AR/BC3: 10 do 180 ml/min] nije pokazao statistički značajnu povezanost između najnižih razina letrozola u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže (C_{min}). Nadalje, podaci iz ispitivanja AR/BC2 i AR/BC3 za drugu liniju liječenja metastatskog raka dojke nisu dali dokaze štetnog učinka letrozola na CLcr ili oštećenja funkcije bubrega.
Stoga nije potrebno prilagođavanje doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega (CLcr ≥10 ml/min). Vrlo je malo informacija dostupno za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr < 10 ml/min).

Oštećenje funkcije jetre
U sličnom ispitivanju na ispitanicima s različitim stupnjevima funkcije jetre, srednje AUC vrijednosti u dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij 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 funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), u odnosu na zdrave dobrovoljce (N=8), AUC i $t_{1/2}$ porasli su za 95 odnosno 187 %. Stoga je u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije jetre letrozol potrebno primijeniti s oprezom i tek nakon procjene omjera rizika/koristi za svaki

HALMED
18 - 03 - 2026
ODOBRENO

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 ciljanim organima.

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

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

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

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

U ispitivanju karcinogenosti 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.

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

Letrozol je bio embriotoksičan i fetotoksičan 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. Nije poznato je li to bila neizravna posljedica farmakoloških svojstava (inhibicija biosinteze estrogena) ili izravni učinak lijeka (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena
povidon K-29/32 (E1201)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat

Ovojnica
hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
makrogol (E1521)
talk (E553b)

HALMED
18 - 03 - 2026
ODOBRENO

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PVDC/Al blisteri
Veličina pakiranja 28, 30, 60, 98, 100 i 120 filmom obloženih tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-241583598

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

18.03.2026. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/

HALMED
18 - 03 - 2026
ODOBRENO