

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ Femara  
2.5 mg, film tableta  
*letrozol*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

1 film tableta sadrži 2.5 mg letrozola.  
Jedna tableta sadrži 61.5 mg laktoza monohidrata.

Sve pomoćne supstance navedene su u poglavlju 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- adjuvantna terapija ranog stadijuma hormon zavisnog karcinoma dojke (pozitivni hormonski receptori) kod žena u postmenopauzi;
- produžena adjuvantna terapija ranog stadijuma karcinoma dojke kod žena u postmenopauzi koje su prethodno primale standardnu adjuvantnu terapiju tamoksifenom u trajanju od 5 godina;
- terapija prve linije kod postmenopauzalnih žena sa uznapredovalim, hormon zavisnim karcinomom dojke;
- terapija uznapredovalog karcinoma dojke nakon relapsa ili progresije bolesti kod žena sa prirodnim ili vještački izazvanim postmenopauzalnim endokrinološkim statusom, koje su prethodno liječene antiestrogenima;
- neoadjuvantno liječenje žena u postmenopauzi s HER-2 negativnim rakom dojke pozitivnim na hormonske receptore, kod kojih hemoterapija nije primjerena i nema indikacije za hitan operativni zahvat.

Efikasnost nije pokazana kod pacijenata sa rakom dojke negativnim na hormonske receptore.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli i stariji pacijenti*

Preporučena doza lijeka Femara je 2.5 mg jednom dnevno. Nije potrebno prilagođavanje doze za starije pacijente.

Kod pacijenata sa metastatskom bolešću, terapiju lijekom Femara treba nastaviti sve dok progresija tumora ne postane evidentna.

Kod adjuvantne i produžene adjuvantne terapije, tretman se nastavlja 5 godina ili do ponovne pojave tumora, što god da nastane prvo.

Kod adjuvantne terapije može se razmotriti i sekvencijska terapija (letrozol 2 godine, a zatim tamoksifen 3 godine) (vidjeti poglavlja 4.4 i 5.1).

Kod neoadjuvantne terapije, tretman Femarom može se nastaviti 4 do 8 mjeseci kako bi se postiglo optimalno smanjenje tumora. U slučaju neadekvatnog odgovora potrebno je prekinuti tretman Femarom i naručiti operativni zahvat i/ili razgovarati sa pacijentkinjom o mogućnostima daljnjeg liječenja.

#### *Pedijatrijska populacija*

Femara se ne preporučuje za primjenu kod djece i adolescenata. Sigurnost i efikasnost kod djece i adolescenata do 17 godina nije ustanovljena. Dostupni su ograničeni podaci na osnovu kojih se ne može preporučiti doziranje.

#### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega*

Za pacijente sa oštećenjem bubrega i klirensom kreatinina višim od 10 ml/min nije potrebno podešavanje doze. Nema dovoljno dostupnih podataka za slučajeve bubrežne insuficijencije sa klirensom kreatinina nižim od 10 ml/min (vidjeti poglavlja 4.4 i 5.2).

#### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre*

Kod pacijentkinja sa blagom do umjerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh A ili B) nije potrebno prilagođavanje doze Femare. Nema dovoljno dostupnih podataka za pacijentkinje sa teškim oštećenjem jetre. Pacijentkinje sa teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C) moraju biti pod strogim nadzorom (vidjeti poglavlja 4.4 i 5.2).

#### Način primjene

Femara se uzima oralnim putem, uz obrok ili natašte.

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

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neki od pomoćnih sastojaka lijeka (navedeni u poglavlju 6.1)
- Endokrinološki status premenopauze
- Trudnoća (vidjeti poglavlje 4.6)
- Dojenje (vidjeti poglavlje 4.6).

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

#### Menopauzalni status

Kod pacijentkinja sa nejasnim menopauzalnim statusom, trebalo bi izmjeriti nivoe luteinizirajućeg hormona (LH), folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i/ili estradiola prije početka tretmana Femarom. Femaru smiju primati samo žene s postmenopauzalnim endokrinološkim statusom.

#### Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Femara nije ispitivana na dovoljnom broju pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 10 ml/min. Potencijalni odnos rizik/korist za ovakve pacijente potrebno je pažljivo razmotriti prije početka terapije.

#### Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh C), sistemska izloženost i poluvrijeme eliminacije bili su skoro 2 puta veći u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Takve pacijente zato treba držati pod stalnim stručnim nadzorom (vidjeti poglavlje 5.2).

#### Uticaj na kosti

Femara je snažan agens za snižavanje nivoa estrogena. Kod žena s anamnezom osteoporoze i/ili preloma, ili sa povećanim rizikom od osteoporoze, potrebno je objektivnom metodom utvrditi mineralnu gustinu kostiju prije početka adjuvantne i produžene adjuvantne terapije, a zatim bi ih trebalo pratiti i

tokom i nakon tretmana letrozolom. Tretman ili profilaksu osteoporoze potrebno je započeti u odgovarajućem trenutku i pažljivo pratiti. Kod adjuvantnog tretmana može se razmotriti i sekvencijska terapija (2 godine letrozolom, a zatim 3 godine tamoksifenom), što zavisi od sigurnosnog profila pacijentkinje (vidjeti poglavlja 4.2, 4.8 i 5.1).

#### Tendonitis i puknuće tetive

Tendonitis i puknuće tetiva se može javiti (rijetko). Pomno praćenje pacijenata i odgovarajuće mjere (npr. imobilizacija) se moraju poduzeti za zahvaćenu tetivu (vidjeti dio 4.8).

#### Ostala upozorenja

Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu Femare sa tamoksifenom, drugim antiestrogenima ili lijekovima koji sadrže estrogene, jer takve supstance mogu poništiti farmakološku aktivnost letrozola (vidi poglavlje 4.5).

Lijek sadrži laktozu. Pacijentkinjama sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom "Lapp laktaze" ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom se ne preporučuje uzimanje ovog lijeka.

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

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

Do sada nema kliničkog iskustva o primjeni Femare 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 istovremena primjena tamoksifena i letrozola znatno snižava koncentracije letrozola u plazmi. Istovremenu primjenu letrozola i tamoksifena, drugih antiestrogena ili estrogena bi trebalo izbjegavati.

In vitro, letrozol inhibira izoenzim 2A6, a umjereno i izoenzim 2C19 citokroma P450, ali klinički značaj nije poznat. Međutim, potreban je oprez prilikom istovremene primjene sa lijekovima čija je eliminacija uglavnom ovisna o ovim izoenzimima, a čiji je terapijski indeks uzak (npr. fenitoin, klopidogrel).

### **4.6. Trudnoća i dojenje**

#### Žene u perimenopauzi ili u reproduktivnom dobu

Femara bi se trebala primjenjivati samo kod pacijentkinja sa jasno utvrđenim postmenopauzalnim statusom (vidjeti poglavlje 4.4). Budući da su zabilježeni slučajevi gdje su žene povratile funkciju jajnika tokom tretmana Femarom uprkos jasnom postmenopauzalnom statusu na početku terapije, ljekar po potrebi mora razgovarati sa pacijentkinjom o odgovarajućoj metodi kontracepcije.

#### Trudnoća

Na osnovu iskustava kod ljudi, koja uključuju izolirane slučajeve defekata pri rođenju (spojene stidne usne, neodređene genitalije), Femara može uzrokovati kongenitalne malformacije kada se koristi tokom trudnoće. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti poglavlje 5.3). Femara je kontraindikovana tokom trudnoće (vidjeti poglavlja 4.3 i 5.3).

#### Dojenje

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

Femara je kontraindikovana tokom perioda dojenja (vidjeti poglavlje 4.3).

#### Plodnost

Farmakološki efekat letrozola je smanjenje proizvodnje estrogena putem inhibicije aromataze. Kod žena u premenopauzalnom periodu, inhibicija sinteze estrogena dovodi do povećanja nivoa gonadotropina (LH, FSH) putem povratne sprege. Povećan nivoi FSH-a potiču rast folikula te mogu inducirati ovulaciju.

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Femara ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Tokom primjene Femare uočeni su umor i vrtoglavica, a manje često je zabilježena i somnolencija, te se preporučuje oprez pri upravljanju vozilima, odnosno rada na mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak sigurnosnog profila

Učestalost neželjenih dejstava za Femaru uglavnom se zasniva na podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja.

Do pojava neželjenih dejstava došlo je kod oko trećine pacijentkinja liječenih lijekom Femara u metastatskom stadiju bolesti i kod oko 80% pacijentkinja na adjuvantnoj ili produženoj adjuvantnoj terapiji. Većina neželjenih dejstava se javila tokom nekoliko prvih sedmica liječenja.

Najčešće opisana neželjena dejstva u kliničkim ispitivanjima bili su navale vrućine, hiperholesterolemija, artralgija, zamor, pojačano znojenje i mučnina.

Važna dodatna neželjena dejstva koje se mogu pojaviti kod Femare su: problemi s kostima poput osteoporoze i/ili preloma kostiju i kardiovaskularni događaji (uključujući cerebrovaskularne i tromboembolijske događaje). Kategorije učestalosti za spomenuta neželjena dejstva su opisane u Tabeli 1.

##### Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Učestalost neželjenih dejstava za Femaru uglavnom se temelji na podacima prikupljenim iz kliničkih ispitivanja.

Sljedeća neželjena dejstva opisana u Tabeli 1, su prijavljena u kliničkim studijama i u postmarketinškom iskustvu sa lijekom Femara.

##### Tabela 1

Neželjena dejstva rangirana su prema učestalosti, prvo najčešće, po sljedećoj skali: one koje se javljaju veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), veoma rijetko ( $< 1/10.000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Manje često	infekcije urinarnog trakta
<b>Neoplazme, benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</b>	
Manje često	tumorski bol <sup>1</sup>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	
Manje često	leukopenija
<b>Poremećaji imunološkog sistema</b>	
Nepoznato	anafilaktička reakcija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Veoma često	hiperholesterolemija
Često	smanjen apetit, povećanje apetita
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Često	depresija
Manje često	anksioznost (uključujući nervozu), iritabilnost
<b>Poremećaji živčanog sistema</b>	
Često	glavobolja, vrtoglavica

Manje često	izrazita pospanost, nesаница, poremećaj pamćenja, dizesteziја (uključujući parasteziју i hiposteziју), disgeuzija, cerebrovaskularni poremećaji, sindrom karpalnog tunela
<b>Poremećaji vida</b>	
Manje često	katarakta, iritacija oka, zamućen vid
<b>Poremećaji srca</b>	
Često	palpitacije <sup>1</sup>
Manje često	tahikardija, ishemijski srčani događaji (uključujući novonastalu anginu ili pogoršanje angine, anginu koja zahtijeva hirurški zahvat, infarkt miokarda i miokardijsku ishemiju)
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Veoma često	navale vrućine
Često	hipertenzija
Manje često	tromboflebitis (uključujući površinski i duboki tromboflebitis)
Rijetko	plućna embolija, arterijska tromboza, cerebralni infarkt
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
Manje često	dispneja, kašalj
<b>Poremećaji probavnog sistema</b>	
Često	mučnina, dispepsija <sup>1</sup> , zatvor, bolovi u stomaku, dijareja, povraćanje
Manje često	suhoća usta, stomatitis <sup>1</sup>
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Manje često	porast vrijednosti jetrenih enzima, hiperbilirubinemija, žutica
Nepoznato	hepatitis
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Veoma često	hiperhidroza
Često	alopecija, osip (uključujući eritematozni, makulopapularni, psorijaziformni i vezikularni osip), suhoća kože
Manje često	svrab, urtikarija
Nepoznato	angioedem, toksična epidermalna nekroliza, erythema multiforme
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	
Vrlo često	artralgija
Često	mijalgija, bol u kostima <sup>1</sup> , osteoporoza, prelomi kostiju, artritis
Manje često	tendonitis
Rijetko	puknuće tetive
Nepoznato	„okidač" prst
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>	
Manje često	polakiurija
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	
Često	vaginalno krvarenje
Manje često	vaginalni iscjedak, vulvo-vaginalna suhoća, bolne grudi
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Vrlo često	umor (uključujući asteniju, općenito loše stanje)
Često	periferni edemi, bol u prsima
Manje često	opći edemi, suhoća sluznica, žeđ, pireksija

Istraživanja	
Često	porast tjelesne mase
Manje često	gubitak tjelesne mase

(1) Neželjena dejstva zabilježena samo u metastatskom stadiju bolesti.

Neka su neželjena dejstva u uvjetima adjuvantnog tretmana prijavljena sa značajno različitim učestalošću. U tabelama u nastavku nalaze se informacije o značajnim razlikama između monoterapije Femarom u odnosu na monoterapiju tamoksifenom, te u sekvencijskom liječenju Femarom i tamoksifenom:

**Tabela 2 Adjuvantna monoterapija Femarom u odnosu na monoterapiju tamoksifenom - štetni događaji sa značajnim razlikama**

	Femara, stopa učestalosti		Tamoksifen, stopa učestalosti	
	N=2448		N=2447	
	Tokom liječenja (medijan 5 g.)	Bilo kada nakon randomizacije (medijan 8 g.)	Tokom 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 događaj	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: "Tokom liječenja" uključuje 30 dana nakon posljednje doze. "Bilo kada" uključuje period naknadnog praćenja nakon završetka ili prekida ispitivane terapije.  
Razlike su se zasnivale na odnosima rizika i 95%-tnim intervalima pouzdanosti.

**Tabela 3 Sekvencijsko liječenje u odnosu na monoterapiju Femarom - štetni događaji sa značajnim razlikama**

	Monoterapija Femarom	Femara > tamoksifen	Tamoksifen > Femara
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 godina	2 god. > 3 god.	2 god. > 3 god.
Lomovi kosti	10,0%	7,7%*	9,7%
Proliferativni poremećaji endometrijuma	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hiperholesterolemija	52,5%	44,2%*	40,8%*
Navale vrućine	37,6%	41,7%**	43,9%**
Vaginalno krvarenje	6,3%	9,6%**	12,7%**

\* Značajno manje nego kod monoterapije Femarom  
\*\* Značajno više nego kod monoterapije Femarom  
Napomena : Izvještajni period je tokom liječenja ili unutar 30 dana od prekida liječenja

#### Opis odabranih neželjenih dejstava

##### *Srčana neželjena dejstva*

Kod adjuvantnog tretmana, osim podataka prikazanih u Tabeli 2, u liječenju Femarom 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 tretmana, prilikom primjene Femare (medijan trajanja liječenja 5 godina) odnosno placebo (medijan trajanja liječenja 3 godine) prijavljeni su sljedeći događaji: angina koja zahtijeva operativni zahvat (0,8% u odnosu 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.

#### *Neželjena dejstva povezana s kostima*

Za sigurnosne podatke o kostima prilikom adjuvantnog tretmana, molimo pogledajte Tabelu 2.

Kod produženog adjuvantnog tretmana značajno veći broj pacijentica liječenih Femarom doživjelo je lomove kostiju ili osteoporozu (lomovi kostiju 10,4% i osteoporoza 12,2%) u odnosu na pacijentice u placebo kraku (5,8% u odnosu na 6,4%). Medijan trajanja liječenja bio je 5 godina za Femaru, u poređenju sa 3 godine za placebo.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## **4.9. Predoziranje**

Opisani su izolovani slučajevi predoziranja lijekom Femara.

Nije poznata specifična terapija predoziranja. Terapija treba da je simptomatska i suportivna.

## **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

**Farmakoterapijska grupa:** Endokrina terapija. Hormonski antagonisti i povezani agensi: inhibitor aromataze

**Anatomsko-terapeutsko-hemijska klasifikacija (ATC):** L02BG04

**Farmakodinamički efekti**

U slučajevima kad rast tumora zavisi od prisutnosti estrogena, te se provodi endokrinološko liječenje, preduslov za tumorski odgovor je uklanjanje stimulacije rasta posredovanog estrogenom. Kod žena u postmenopauzi, estrogeni se uglavnom proizvode djelovanjem enzima aromataze, koji pretvara androgene iz nadbubrežnih žlijezda, prvenstveno 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.

Letrozol je nesteroidni inhibitor aromataze. On inhibira enzim tako što se kompetitivno vezuje za hem podjedinicu aromataza - citohrom P<sub>450</sub>, što dovodi do redukcije biosinteze estrogena u svim tkivima u kojima je prisutan.

Kod zdravih žena u postmenopauzi, pojedinačna doza od 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg letrozola suprimira koncentracije estrona i estradiola u serumu za 75%, 78% i 78% u odnosu na početne vrijednosti, respektivno. Maksimalna supresija postiže se za 48 do 78 sati.

Kod žena u postmenopauzi sa uznapredovalim karcinomom dojke, dnevne doze od 0,1 do 5 mg suprimiraju koncentracije estradiola, estrona i estron sulfata za 75 do 95% u serumu u odnosu na početne vrijednosti kod svih liječenih pacijentkinja. Sa dozama od 0,5 mg i većim, vrijednosti estrona i estron sulfata su ispod granica detekcije u ispitivanjima, što pokazuje da se sa ovim dozama postiže još veća supresija estrogena. Supresija estrogena se tokom čitave terapije održava kod svih pacijentkinja.

Letrozol je visoko specifičan inhibitor aktivnosti aromataze. Nije zapaženo da remeti steroidogenezu u nadbubrežnoj žlijezdi. Sa dnevnim dozama letrozola od 0,1 do 5 mg kod postmenopausalnih pacijentkinja nisu zapažene kliničke bitne promjene koncentracija kortizola, aldosterona, 11-dihidroksikortizola, 17-hidroksi-progesterona i ACTH u plazmi niti aktivnosti renina u plazmi. Test stimulacije sa ACTH obavljen poslije 6 i 12 sedmica terapije sa dnevnim dozama od 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg i 5 mg nije ukazao na smanjenje proizvodnje aldosterona i kortizola, tako da nije neophodna nadoknada glukokortikoida ni mineralokortikoida.

Nisu zapažene promjene koncentracija androgena u plazmi (androstenediona i testosterona) među zdravim ženama u postmenopauzi poslije pojedinačnih doza letrozola od 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg, kao ni promjene koncentracija androstenediona u plazmi kod pacijentkinja u postmenopauzi koje su tretirane dozama od 0,1 do 5 mg, što ukazuje da blokada biosinteze estrogena ne dovodi do akumulacije prekursora androgena. Letrozol ne utiče na nivo LH i FSH u plazmi kao ni na funkciju tireoidne žlijezde procjenjeno pomoću TSH, T4 i T3 testova.

#### Adjuvantna terapija

##### Studija BIG 1-98

BIG 1-98 je multicentrična, duplo slijepa studija, sa preko 8000 postmenopausalnih žena sa receptor pozitivnim ranim karcinomom dojke, koje su metodom slučajnog izbora svrstane u jednu od sljedećih terapijskih grupa:

- A. tamoksifen terapija u trajanju od 5 godina
- B. Femara terapija tokom 5 godina
- C. tamoksifen terapija 2 godine praćena lijekom Femara kao nastavkom terapije 3 godine
- D. Femara terapija 2 godine praćena tamoksifen terapijom 3 godine

Primarni parametar je bilo preživljavanje bez povratka bolesti (DFS), sekundarni parametri su bili vrijeme do kasnijih metastaza (TDM), preživljavanje bez kasnije bolesti (DDFS), ukupno preživljavanje (OS), preživljavanje bez sistemskih bolesti (SDFS), invazivni kontralateralni karcinom dojke i vrijeme do ponovne pojave karcinoma dojke.

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

Podaci u Tabeli 4 pokazuju rezultate temeljne analize (eng. Primary Core Analysis-PCA) zasnovane na podacima iz monoterapijskih grupa (A i B) i podacima iz dvije grupe 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 liječenja od 32 mjeseci i medijan praćenja od 60 mjeseci.

Petogodišnje stope DFS-a bile su 84% za Femaru i 81,4% za tamoksifen.

**Tabela 4 PCA: Preživljavanje bez povratka bolesti i ukupno preživljavanje, 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			
Femara	Tamoksifen	HR <sup>1</sup>	Femara	Tamoksifen	HR <sup>1</sup>	
N=40	N=4007	(95%)	N=4003	N=4007	(95%)	

	03		CI) P			% CI) P
Preživljavanje bez povratka 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 preživljavanje (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

<sup>1</sup> Log rank test, stratificiran putem randomizacijskih opcija i korištenja hemoterapije (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 karcinoma.

*Rezultati uz medijan praćenja od 96 mjeseci (samo za monoterapijske grupe)*

Analiza monoterapijskih grupa (MAA), dugoročno ažuriranje efikasnosti monoterapije Femarom u poređenju sa monoterapijom tamoksifenom (medijan trajanja adjuvantnog liječenja: 5 godina), prikazana je u Tabeli 5.

**Tabela 5 Analiza monoterapijskih grupa: Preživljavanje bez povratka bolesti i ukupno preživljavanje uz medijan praćenja od 96 mjeseci (ITT populacija)**

	Femara N=2463	Tamoksife n N=2459	Odnos rizika <sup>1</sup> (95 % CI)	P-vrijednost
<b>Preživljavanje bez povratka bolesti (DFS) -događaji (primarni)<sup>2</sup></b>	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
<b>Vrijeme do kasnijemetastaze (TDM) (sekundarni)</b>	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
<b>Ukupno preživljavanje (sekundarni) - broj smrtnih slučajeva</b>	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
<b>Cenzurisana analiza DFS-a<sup>3</sup></b>	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
<b>Cenzurirana analiza OS-a<sup>3</sup></b>	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

<sup>1</sup> Log rank test, stratificiran putem randomizacijskih opcija i primjene hemoterapije (da/ne)

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

<sup>3</sup> Opažanja u tamoksifen grupi cenzurisana na dan selektivnog prijelaza na letrozol/CI

*Analiza sekvencijskog liječenja (STA)*

Analiza sekvencijskog liječenja (STA) bavi se drugim primarnim pitanjem studije 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 (Tabela 6).

**Tabela 6 Analiza preživljavanja bez povratka bolesti kod sekvencijskog liječenja s letrozolom kao početnim endokrinološkim lijekom (STA analiza u populaciji koja je prešla na drugu terapiju)**

N	Broj događaja <sup>1</sup>	Omjer rizika <sup>2</sup>	(97,5% interval pouzdanosti)	P-vrijednost po Coxovom
---	----------------------------	---------------------------	------------------------------	-------------------------

Letrozol → Tamoksifen	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	modelu 0,72
Letrozol	1464	249			

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

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

**Tabela 7 Analize od randomizacije (STA-R) preživljavanja bez povratka bolesti kod sekvencijskih liječenja (populacija ITT STA-R)**

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

#### Studija D2407

Studija D2407 je otvorena, randomizovana, multicentrična studija sigurnosti nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet, dizajnirana da bi se usporedili efekti adjuvantne terapije letrozolom i lijekom tamoksifen na gustinu kostiju (BMD) i profil serumskih lipida. Ukupno 262 pacijentkinje su nasumično određene da uzimaju ili letrozol tokom 5 godina, ili tamoksifen 2 godine poslije koga se uzima letrozol tokom 3 godine.

Nakon 24 mjeseca postojala je statistički značajna razlika u mjeri primarnog ishoda: BMD lumbalne kičme (L2-L4) je pokazao prosječno sniženje od 4,1% u grupi sa letrozolom u poređenju sa prosječnim povećanjem od 0,3% u grupi sa lijekom tamoksifen.

Kod nijedne pacijentkinje sa normalnim BMD na početku nije se razvila osteoporozu u drugoj godini primjene lijeka i samo se kod jedne pacijentkinje sa osteopenijom na početku (Tscore -1,9) razvila osteoporozu tokom terapije (procjenjeno centralnim ispitivanjem).

Rezultati ukupnog BMD kuka su slični vrijednostima BMD lumbalne kičme. Razlike su ipak, manje izražene.

Nije bilo značajne razlike između terapija u stopi preloma - 15% u letrozol grupi, 17% u tamoksifen grupi. U grupi sa lijekom tamoksifen ukupni prosječni nivo holesterola je snižen za 16% poslije 6 mjeseci u poređenju sa početnim vrijednostima; sličan pad je zabilježen u uzastopnim mjerenjima do 24 mjeseca. U grupi sa letrozolom ukupni prosječni nivo holesterola je bio relativno stabilan tokom vremena, uz statistički značajnu razliku u korist tamoksifena u svakoj vremenskoj tački.

#### Produžena adjuvantna terapija (MA-17)

U multicentričnoj, dvostruko slijepoj, randomizovanoj, placebo-kontrolisanoj studiji (MA-17), preko 5100 pacijentkinja u postmenopauzi, sa receptor pozitivnim ili nepoznatim primarnim karcinomom dojke, koje su poslije adjuvantne terapije sa tamoksifenom bile bez znakova bolesti (4,5 do 6 godina), metodom slučajnog izbora raspoređene su u Femara grupu ili placebo grupu u trajanju od 5 godina.

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

Primarna analiza sprovedena u prosjeku za oko 28 mjeseci (25% pacijenata kontrolisano je u toku 38 mjeseci), pokazala je da Femara značajno redukuje rizik od ponovne pojave bolesti za 42% u poređenju sa placebo (odnos rizika 0,58; 95% CI 0,45, 0,76; p=0,00003). Statistički značajna korist u prilog letrozola zapažena je bez obzira na nodalni status. Nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom preživljavanju: (51 smrt na Femari, 62 na placebo; HR 0,82; 95% CI 0,56, 1,19).

Nastavljena kao otvorena studija, bolesnicama iz placebo grupe bilo je dopušteno prebaciti se na Femaru do 5 godina. Više od 60% bolesnica podobnih za prebacivanje (bez bolesti u trenutku otkrivanja identifikacijskih šifri) odlučile su se za prebacivanje na Femaru. Konačna analiza obuhvatila je 1551 bolesnicu koja se prebacila na Femaru tokom medijana vremena od 31 mjesec (raspon od 12 do 106 mjeseci) nakon završetka adjuvantne terapije tamoksifenom. Medijan trajanja terapije Femarom nakon prelaza bio je 40 mjeseci.

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

**Tabela 8 Preživljavanje bez bolesti i ukupno preživljavanje (modificirana ITT populacija)**

	Medijan praćenja 28 mjeseci <sup>1</sup>			Medijan praćenja 62 mjeseca		
	Letrozol N=25 82	Placebo N=25 86	HR (95% CI) <sup>2</sup> P vrijednost	Letrozol N=25 82	Placebo N=2 586	HR (95% CI) <sup>2</sup> P vrijednost
Preživljavanje bez povratka bolesti <sup>3</sup>						
Događaji	92 (3, 6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45, 0,76) 0,000003	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 %	
Preživljavanje bez bolesti <sup>3</sup> , uključujući smrt zbog bilo kojeg uzroka						
Događaji	12 2	193(7, 5%)	0,62 (0,49, 0,78)	344 813,3 %)	402 (15,5% )	0,89 (0,77, 1,03)
5-godišnja stopa DFS-a	(4, 7%) ) 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 preživljavanje 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 <sup>4</sup>	--	--	--	236 <sup>5</sup> (9,1%)	170 <sup>6</sup> (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)
HR = omjer rizika; CI = interval pouzdanosti <sup>1</sup> Kada je 2003. godine otkriveno koja je bolesnica primala koju terapiju, 1551 bolesnica u randomiziranoj placebo grupi (60% bolesnica pogodnih za prelaz na drugu terapiju - tj. koje su bile bez bolesti) prešlo je na letrozol u medijanu od 31 mjesec nakon randomizacije. Analize predstavljene ovdje ignorišu selektivni prelaz. <sup>2</sup> Stratificirano prema statusu receptora, statusu limfnih čvorova i prethodnoj adjuvantnoj hemoterapiji. <sup>3</sup> Definicija događaja preživljavanja bez bolesti iz plana ispitivanja: ponovno lokalno pojavljivanje, kasnija metastaza ili kontralateralni kancer dojke. <sup>4</sup> Eksploratorna analiza, koja cenzuriše vremena naknadnog praćenja na datum prelaza (ako je do njega						

došlo) u placebo grupi.

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

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

U podispitivanju kostiju u sklopu studije MA-17 u kojem su se istovremeno davali kalcij i vitamin D, došlo je do većih smanjenja BMD-a u poređenju sa početnom vrijednošću uz Femaru 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 studije nije bilo značajnih razlika između letrozola i placeba u ukupnom holesterolu ili u bilo kojoj frakciji lipida.

U ažuriranom podispitivanju kvalitete života nije bilo značajnih razlika između terapija u ukupnom rezultatu za tjelesnu komponentu ili u ukupnom rezultatu za mentalnu komponentu, ili rezultatu za bilo koju domenu na skali SF-36. Na skali MENQOL, značajno više žena u Femara grupi u odnosu na placebo grupu najviše su pogađali (obično u prvoj godini liječenja) simptomi uzrokovani deprivacijom estrogena - navale vrućine i suhoća vagine. Simptom koji je smetao najvećem broju pacijentkinja u obje grupe liječenja bio je bol u mišićima, uz statistički značajnu razliku u korist placeba.

#### Neoadjuvantno liječenje

Dvostruko slijepa studija (P024) provedena je na 337 pacijentkinja u menopauzi koje su imale karcinom dojke i slučajnim odabirom su primale ili Femaru 2,5 mg tokom 4 mjeseca ili tamoksifen tokom 4 mjeseca. Na početku su sve pacijentkinje imale tumore faze T2-T4c, N0-2, M0, pozitivne na ER i/ili PgR, a nijedna pacijentkinja ne bi bila podobna za poštudnu operaciju dojke. Na temelju kliničke procjene bilo je 55% kliničkih odgovora u Femara grupi u odnosu na 36% za tamoksifen grupu (P<0.001). Taj rezultat dosljedno je bio potvrđen ultrazvukom (Femara 35% u odnosu na tamoksifen 25%, P=0,04) i mamografijom (Femara 34% u odnosu na tamoksifen 16%, P<0,001). Ukupno je 45% pacijentkinja u Femara grupi u odnosu na 35% pacijentkinja u tamoksifen grupi (P=0,02) bilo podvrgnuto poštudnoj terapiji. Tokom predoperativnog perioda liječenja od 4 mjeseca, 12% pacijentkinja liječenih Femarom i 17% pacijentkinja liječenih tamoksifenom imalo je progresiju bolesti kod kliničke procjene.

#### Prva linija liječenja

Provedena je kontrolisana dvostruko slijepa klinička studija upoređivanja 2,5 mg Femare (letrozola) sa 20 mg tamoksifena u prvoj liniji liječenja kod žena u postmenopauzi s uznapredovalim kancerom dojke. U 907 žena letrozol se pokazao djelotvornijim od tamoksifena što se tiče vremena do progresije (primarni ishod) i u ukupnoj stopi objektivnog odgovora u vremenu do prestanka djelotvornosti liječenja i kliničke koristi.

Rezultati su prikazani u Tabeli 9:

**Tabela 9** Rezultati: medijan vremena praćenja od 32 mjeseca

Varijabla	Statistički pokazatelj	Femara 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 mjeseca)
	Omjer rizika (HR) (95% CI za HR)	0,72 (0,62, 0,83) P<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=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 Femaru i 6,4 mjeseca za tamoksifen kod pacijentkinja kod kojih je bolest zahvatila isključivo meka tkiva i medijan 8,3 mjeseci za Femaru i 4,6 mjeseci za tamoksifen kod pacijentkinja sa visceralnim metastazama.

Dizajn studije dozvoljavao je pacijentkinjama da u slučaju napredovanja bolesti unakrsno pređu na drugu terapiju ili prekinu učestvovanje u studiji. Približno 50% pacijentkinja je unakrsno prešlo u suprotnu grupu liječenja, a unakrsni prelaz je praktično završio unutar 36 mjeseca. Medijan vremena za unakrsni prelaz iznosio je 17 mjeseci (sa Femare na tamoksifen) i 13 mjeseci (sa tamoksifena na Femaru).

Terapija Femarom u prvoj liniji liječenja uznapredovalog karcinoma dojke rezultirala je medijanom ukupne stope preživljavanja za Femaru od 34 mjeseca, u odnosu na 30 mjeseci za tamoksifen (logrank test  $P=0,53$ ; nije značajno). Činjenica da liječenje Femarom nije bolje uticalo na ukupno preživljavanje mogla bi se objasniti dizajnom studije, koji je dozvoljavao unakrsni prelazak iz jedne grupe u drugu.

#### Druga linija liječenja

Provedene su dvije dobro kontrolisane kliničke studije u kojima su upoređivane dvije doze letrozola (0,5 mg i 2,5 mg) s megestrol acetatom, odnosno s aminoglutetimidom, kod žena u postmenopauzi s uznapredovalim karcinomom 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 što se tiče 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 ova dva grupe ( $P=0,2$ ).

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 što se tiče vremena do progresije ( $P=0,008$ ), vremena do prestanka djelotvornosti liječenja ( $P=0,003$ ) ukupnog preživljenja ( $P=0,002$ ).

#### Karcinom dojke kod muškaraca

Primjena Femare kod muškaraca s karcinomom dojke nije bila ispitivana.

## **5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

#### Apsorpcija

Letrozol se brzo i potpuno apsorbuje iz gastrointestinalnog trakta (prosječna bioraspoloživost: 99,9%). Hrana neznatno smanjuje brzinu apsorpcije (srednje  $t_{max}$ : 1 sat na prazan stomak a 2 sata poslije uzimanja hrane; srednja vrijednost  $C_{max}$ :  $129 \pm 20,3$  nmol/l na prazan stomak u odnosu na  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l poslije hrane), ali stepen resorpcije (PIK) nije promjenjen. Manji uticaji hrane na stepen apsorpcije ne smatraju se klinički značajnim, pa se letrozol može uzimati bez obzira na obroke.

#### Distribucija

Vezivanje letrozola za proteine plazme iznosi oko 60%, i to uglavnom za albumine (55%). Koncentracija letrozola u eritrocitima je oko 80% u odnosu na onu u plazmi. Poslije primjene 2,5 mg letrozola obilježenog sa  $C^{14}$ , približno 82% radioaktivnosti u plazmi poticalo je od nepromjenjenog jedinjenja. Sistemska izloženost metabolitima je dakle niska. Letrozol se brzo i intenzivno raspoređuje u tkiva. Prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže je oko  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

#### Biotransformacija

Metabolički klirens do farmakološki neaktivnog karbinol metabolita je glavni put eliminacije letrozola ( $CL_m = 2,1$  l/min), ali je relativno spor u poređenju sa hepatičkom cirkulacijom krvi (oko 90 l/sat). Nađeno je da su citohrom  $P_{450}$  izoenzimi 3A4 i 3A6 sposobni da konvertuju letrozol do ovog metabolita. Stvaranje sporednih, neidentifikovanih metabolita, kao i direktna renalna i fekalna ekskrecija, igraju samo sporednu ulogu u cjelokupnoj eliminaciji letrozola. U toku 2 nedjelje od primjene 2,5 mg  $^{14}C$ -obilježenog letrozola kod zdravih dobrovoljaca u postmenopauzi,  $88,2 \pm 7,6\%$  radioaktivnosti otkriveno je u urinu, a  $3,8 \pm 0,9\%$  u stolici. Najmanje 75% radioaktivnosti otkrivene u

urinu u prvih 216 sati ( $84,7 \pm 7,8$  % doze) pripisuje se glukuronidu karbinol metabolita, oko 9% otpada na dva neidentifikovana metabolita, a 6% na neizmjenjeni letrozol.

#### Eliminacija

Poluvrijeme konačne eliminacije iz plazme iznosi oko 2 do 4 dana. Poslije svakodnevne doze od 2,5 mg, stabilne koncentracije u plazmi postižu se u roku od 2-6 sedmica. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže su približno 7 puta veće nego poslije pojedinačne doze od 2,5 mg, dok su 1,5 do 2 puta veće od vrijednosti u stanju ravnoteže na osnovu mjerenja koncentracija poslije pojedinačne doze, što ukazuje na blagu nelinearnost farmakokinetike letrozola. Pošto se stabilne koncentracije održavaju neko vrijeme može se zaključiti da ne postoji kontinuirana akumulacija 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 PIK vrijednosti prekomjerno proporcionalnog dozi. Prekomjerna proporcionalnost u odnosu na dozu je vjerovatno rezultat zasićenja procesa metaboličke eliminacije. Nivoi u stanju dinamičke ravnoteže bili su postignuti nakon 1 do 2 mjeseca u svim ispitivanim režimima doziranja (0,1-5,0 mg dnevno).

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Starost ne utiče na farmakokinetiku letrozola.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

U studiji kojom je obuhvaćeno 19 dobrovoljaca sa različitim stepenom renalne funkcije (24-satni klirens kreatinina od 9 do 116 ml/min), nije bilo efekata na farmakokinetiku letrozola posle doze od 2,5 mg. Uz gore navedenu studiju kojom se ocjenjivao uticaj oštećenja funkcije bubrega na letrozol, analiza kovarijata provedena je na podacima iz dvije ključne studije (studija AR/BC2 i studija AR/BC3). Izračunati klirens kreatinina (raspon u studiji AR/BC2: 19-187 mL/min; raspon u studiji AR/BC3: 10-180 mL/min) nije pokazao značajnu povezanost između najnižih nivoa letrozola u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže ( $C_{min}$ ). Nadalje, podaci iz studija AR/BC2 i AR/BC3 za drugu liniju liječenja metastatskog karcinoma dojke nisu dali dokaze štetnog efekta letrozola na klirens kreatinina ili oštećenja funkcije bubrega. Prema tome, nije potrebno prilagođavanje doze za bolesnike sa oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\geq 10$  ml/min). Vrlo je malo informacija dostupno za bolesnike sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 10$  ml/min).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

U sličnoj studiji kojom su obuhvaćene osobe sa različitim stepenom poremećaja funkcije jetre, prosječne PIK vrijednosti bile su veće za 37% kod dobrovoljaca sa umjerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh skor B) nego kod zdravih osoba, mada su i dalje bile unutar limita zabilježenih kod osoba bez poremećaja funkcije jetre. U ispitivanju u kome je obavljeno poređenje farmakokinetike letrozola poslije pojedinačne oralne doze kod 8 muških ispitanika sa cirozom jetre i teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh skor C), u odnosu na zdrave dobrovoljce ( $n=8$ ), PIK i  $t_{1/2}$  porasli su za 95% odnosno 187%. Prema tome, kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre Femaru treba primijeniti sa oprezom i tek nakon procjene odnosa rizika/koristi za svakog pacijenta ponaosob.

### **5.3. Preklinički podaci o sigurnosti primjene**

U velikom broju prekliničkih ispitivanja bezbjednosti, sprovedenih na standardnim životinjskim vrstama, nije bilo dokaza o sistemskoj toksičnosti niti toksičnosti na ciljne organe.

Letrozol je pokazao nizak stepen akutne toksičnosti kod glodara izloženih koncentracijama do 2000 mg/kg. Kod pasa, letrozol je izazvao znake umjerene toksičnosti pri dozi od 100 mg/kg.

U studijama toksičnosti poslije ponovljenih doza kod pacova i pasa u trajanju do 12 mjeseci, uočena zapažanja pripisuju se farmakološkom djelovanju jedinjenja. Kod obje vrste životinja doza bez neželjenih efekata iznosila je 0,3 mg/kg.

Kako u *in vitro* tako ni u *in vivo* ispitivanjima letrozola, mutageni potencijal nije ukazivao na genotoksičnost.

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

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

U ispitivanju karcinogenosti od 104 sedmice na mužjacima miševa nisu primijećeni tumori povezani s primjenom letrozola. Kod ženki miševa je uočeno dozno ovisno povećanje incidence benignih granuloznih teka-ćelijskih tumora jajnika uz sve ispitivane doze letrozola. Smatralo se da su ti tumori povezani s farmakološkom inhibicijom sinteze estrogena te bi mogli biti uzrokovan povišenim LH-om koji je rezultat smanjenja cirkulirajućeg estrogena.

Letrozol je bio embriotoksičan i fetotoksičan kod gravidnih pacova i kunića nakon peroralne primjene klinički značajnih doza. Kod pacova sa živim fetusima došlo je do porasta učestalosti fetalnih malformacija uključujući zaobljenu glavu i srasle vratne pršljenove. Povećana incidenca malformacija ploda nije uočena kod kunića. Nije poznato je li to bila indirektna posljedica farmakoloških karakteristika (inhibicija biosinteze estrogena) ili direktni efekat lijeka (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.6).

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

Jezgra film-tablete:

koloidni bezvodni silicij dioksid;  
mikrokristalna celuloza;  
laktoza monohidrat;  
magnezijum-stearat;  
kukuruzni škrob;  
natrijum-skrobglikolat.

Omotač film-tablete:

Hipromeloza  
makrogol 8000,  
talk,  
titan-dioksid (E 171),  
željezo (III)-oksid, žuti (E 172).

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nema poznatih inkompatibilnosti.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Film tablete čuvati na temperaturi ispod 30°C, zaštićene od vlage, u originalnom pakovanju.

Ne koristiti lijek Femara nakon isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju. Rok upotrebe je važeći do posljednjeg dana navedenog mjeseca.

Ne koristiti pakovanje ako je oštećeno.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

PVC/PE/PVDC blister pakovanje, film-tablete, 30 film-tableta u pakovanju (3 blistera po 10 film tableta)

#### **6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz ovih lijekova**

*Prema važećim propisima.*

Lijekove ne treba odlagati putem otpadnih voda niti kućnog otpada. O najboljem načinu odlaganja neutrošenih lijekova, informišite se kod farmaceuta. Poduzimanje ovakvih mjera od pomoći je u zaštiti životne okoline.

#### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja.

#### **7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**

Novartis Pharma Services AG  
Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Švicarska

**Proizvođač gotovog lijeka**  
Novartis Pharma Stein AG  
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Švicarska

i

Novartis Farma S.P.A.  
Via Provinciale Schito 131  
80058 Torre Annunziata (NA)  
Italija

#### **Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH**

Novartis BA d.o.o.  
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, BiH

#### **8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Femara, film tableta, 30 x 2,5 mg: 04-07.3-2-7160/21 od 07.12.2022.

#### **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

22.05.2024.godine