

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Lortanda 2,5 mg filmom obložena tableta

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg letrozola.

Pomoćna supstanca:

- laktoza: 58,426 mg

Cjeloviti popis pomoćnih supstanci naveden je u tački 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

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

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Adjuvantno liječenje ranog stadija invazivnog karcinoma dojke u žena u postmenopauzi pozitivnog na hormonske receptore.
- Produženo adjuvantno liječenje invazivnog karcinoma dojke ovisnog o hormonima u žena u postmenopauzi koje su prethodno primile standardnu adjuvantnu terapiju tamoksifena tokom 5 godina.
- Lijek prvog izbora u žena u postmenopauzi s uznapredovalim karcinomom dojke ovisnim o hormonima.
- Uznappedovalim karcinom dojke nakon relapsa ili progresije bolesti, u žena s prirodno ili umjetno induciranim endokrinim statusom postmenopauze, koje su prethodno liječene antiestrogenima.
- Neo-adjuvantno liječenje za žene u postmenopauzi s karcinomom dojke i pozitivnim hormonskim receptorima, negativnim na HER-2 kada primjena hemoterapije nije prikladna te hitna operacija nije indicirana.

Djelotvornost nije prikazana u bolesnika s rakom dojke s negativnim hormonskim receptorima.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli i stariji bolesnici*

Preporučena doza Lortande je 2,5 mg jednom dnevno. Nije potrebna prilagođavanje doze u starijih bolesnika.

Kod pacijenata sa uznapredovalim ili metastatskom karcinomom dojke, terapiju lijekom Lortanda treba nastaviti sve dok progresija tumora ne postane evidentna.

Kod adjuvantne i produžene adjuvantne terapije, terapiju lijekom Lortanda treba uzimati tokom 5 godina ili do ponovne pojave tumora, što god da nastane prvo.

U adjuvantnom liječenju može se također razmotriti sekvencijalna shema liječenja (letrozol 2 godine uz nastavak liječenja tamoksifenom 3 godine) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

U neo-adjuvantnom liječenju, liječenje Lortandom može se nastaviti 4 do 8 mjeseci zbog optimalne redukcije tumora. Ako odgovor na terapiju nije odgovarajući, liječenje Lortandom mora se prekinuti te isplanirati operativni zahvat i/ili razmotriti s bolesnikom daljnje opcije liječenja.

#### *Pedijatrijska populacija*

Ne preporučuje se za primjenu u djece i adolescenata. Sigurnost i djelotvornost letrozola u djece i adolescenata u dobi do 17 godina nisu utvrđeni. Dostupni su ograničeni podaci te se ne mogu izvršiti preporuke o doziranju.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze Lortande u bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $\geq 10$  ml/min). Nije dostupno dovoljno podataka u slučajevima insuficijencije bubrega s klirensom kreatinina nižim od 10 ml/min (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze Lortande u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stepen A i B). Nije dostupno dovoljno podataka za bolesnike s teškim oštećenjem jetre. Bolesnike s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C) treba pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### Način primjene

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

Propuštenu dozu potrebno je uzeti čim se 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 sistemske izloženosti (vidjeti poglavlje 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1.
- Premenopauzalni endokrini status
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6)
- Dojenje (vidjeti dio 4.6)

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

#### Menopauzalni status

U bolesnica u kojih menopauzalni status nije jasan, razine luteinizirajućeg hormona (LH), folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i/ili estradiola moraju se izmjeriti prije početka liječenja Lortandom. Samo žene s postmenopauzalnim endokrinim statusom smiju primiti Lortandu.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Letrozol nije ispitan u dovoljnog broja bolesnika s klirensom kreatinina nižim od 10 ml/min. Prije primjene letrozola u tih bolesnika, potrebno je pažljivo razmotriti potencijalni rizik/korist.

#### Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C), sistemska izloženost i terminalno poluvrijeme eliminacije otprilike su udvostručeni u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Takvi bolesnici stoga se moraju držati pod strogim nadzorom (vidjeti dio 5.2).

#### Učinci na kost

Letrozol je supstanca koja jako snižava estrogen. Ženama s anamnezom osteoporoze i/ili prijeloma, ili s povećanim rizikom od osteoporoze treba propisno odrediti mineralnu gustoću kostiju na početku adjuvantnog i produženog adjuvantnog liječenja te ih nadzirati tokom i nakon liječenja letrozolom. Liječenje ili profilaksa osteoporoze treba započeti prema potrebi, a bolesnike liječene letrozolom treba pažljivo nadzirati. U adjuvantnom liječenju također se može razmotriti sekvencijalna shema liječenja (letrozol 2 godine uz nastavak liječenja tamoksifenom 3 godine) ovisno o bolesnikovom profilu sigurnosti (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.1).

#### Tendonitis i puknuće tetive

Mogu se javiti tendonitis i puknuća tetiva (rijetko). Potrebno je započeti pomno praćenje bolesnika i odgovarajuće mjere (npr. imobilizacija) za zahvaćenu tetivu (vidjeti dio 4.8).

#### Ostala upozorenja

Istovremena primjena letrozola i tamoksifena, drugih anti-estrogena ili terapija koje sadrže estrogene mora se izbjegavati jer ove supstance mogu smanjiti farmakološko djelovanje letrozola (vidjeti dio 4.5).

#### *Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama*

Lortanda sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

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

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

Do sada ne postoji kliničko iskustvo o primjeni letrozola u kombinaciji s estrogenima ili drugim protutumorskim lijekovima, osim tamoksifena. Tamoksifen, drugi anti-estrogeni ili terapije koje sadrže estrogene mogu umanjiti farmakološko djelovanje letrozola. Nadalje, pokazalo se da istodobna primjena tamoksifena i letrozola znatno smanjuje koncentracije letrozola u plazmi. Istovremena primjena letrozola i tamoksifena, drugih anti-estrogena ili estrogena mora se izbjegavati.

Letrozol *in vitro* inhibira izoenzime citokroma P450 2A6 te umjereno 2C19, ali klinički značaj nije poznat. Ipak, potreban je oprez kod istodobne primjene letrozola i lijekova čija je dispozicija uglavnom ovisna o ovim izoenzimima te čiji je terapijski indeks uzak (npr. fenitoin, klopidožel).

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

#### Žene s perimenopausalnim statusom ili u reproduktivnoj dobi

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

#### **Trudnoća**

U trudnica izloženih letrozolu zabilježeni su izolirani slučajevi urođenih mana (fuzija labija, dvojno spolovilo), letrozol može uzrokovati kongenitalne deformacije kod primjene tokom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

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

#### **Dojenje**

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

Letrozol je kontraindiciran tokom dojenja (vidjeti dio 4.3).

#### **Plodnost**

Farmakološko djelovanje letrozola je smanjiti proizvodnju estrogena putem inhibicije aromataze. U žena u premenopauzi, inhibicija sinteze estrogena dovodi do povratnog porasta razina gonadotropina (LH, FSH). Povišene razine FSH povratno stimuliraju rast folikula i mogu inducirati ovulaciju.

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

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

Letrozol ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Budući da su tokom upotrebe letrozola opaženi umor i omaglica, a ponekad je zabilježena i pospanost, savjetuje se oprez pri upravljanju vozilima ili radu na mašinama.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak profila sigurnosti

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

Nuspojave su se javile približno kod trećine bolesnika s metastazama liječenih letrozolom te u približno 80% bolesnika tokom adjuvantne terapije kao i tokom produljene adjuvantne terapije. Većina nuspojava javila se tokom prvih nekoliko sedmica liječenja.

Najčešće zabilježene nuspojave u kliničkim ispitivanjima bile su navale vrućine, hiperkolesterolemija, artralgiya, umor, pojačano znojenje i mučnina. Važne dodatne nuspojave koje se mogu javiti pri primjeni letrozola su: skeletalni događaji kao što su osteoporoza i/ili prijelomi kostiju i kardiovaskularni događaji (uključujući cerebrovaskularne i tromboembolijske događaje). Kategorija učestalosti tih nuspojava opisana je u Tablici 1.

##### Tabelarni popis nuspojava

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

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

##### **Tablica 1.**

Nuspojave su poredane prema učestalosti, pri čemu se prvo navode najčešće, pomoću sljedećih pojmova: *vrlo česte* ( $\geq 1/10$ ); *česte* ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ); *manje česte* ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); *rijetke* ( $\geq 1/10.000$  do  $<1/1000$ ); *vrlo rijetke* ( $<1/10.000$ ), *nepoznate* (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Manje česte:	Infekcija mokraćnog sistema
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>	
Manje česte:	Bol u području tumora <sup>1</sup>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	
Manje česte:	Leukopenija
<b>Poremećaji imunološkog sistema</b>	
Nepoznate:	Anafilaktička reakcija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Vrlo česte:	Hiperkolesterolemija
Česte:	Anoreksija, povećanje apetita
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Česte:	Depresija
Manje česte:	Anksioznost (uključujući nervozu), razdražljivost
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Česte:	Glavobolja, omaglica
Manje česte:	Somnolencija, nesanicna, poremećaj pamćenja, dizesteziya (uključujući paresteziju, hipoesteziyu), poremećaj okusa, cerebrovaskularni događaj, sindrom karpalnog tunela
<b>Poremećaji oka</b>	
Manje česte:	Katarakta, iritacija oka, zamagljeni vid
<b>Srčani poremećaji</b>	
Česte:	Palpitacije <sup>1</sup>

Manje česte:	Tahikardija, ishemijski srčani događaji (uključujući novu ili pogoršanje postojeće angine, angina koja zahtjeva operaciju, infarkt miokarda i ishemiju miokarda)
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Vrlo česte:	Navale vrućine
Česte:	Hipertenzija
Manje česte:	Tromboflebitis (uključujući tromboflebitis površinskih i dubokih vena)
Rijetke:	Plućna embolija, arterijska tromboza, cerebrovaskularni infarkt
<b>Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja</b>	
Manje česte:	Dispneja, kašalj
<b>Poremećaji probavnog sistema</b>	
Česte:	Mučnina, povraćanje, dispepsija <sup>1</sup> , zatvor, bol u abdomenu, proljev
Manje česte:	Stomatitis <sup>1</sup> , suha usta
<b>Poremećaji jetre i žući</b>	
Manje česte:	Povišeni jetreni enzimi, hiperbilirubinemija, žutica
Nepoznate:	Hepatitis
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Vrlo česte:	Pojačano znojenje
Česte:	Alopecija, osip (uključujući eritematozni, makulopapularni, psorijatični i vezikularni osip), suha koža
Manje česte:	Svrbež, urtikarija
Nepoznate:	Angioedem, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva</b>	
Vrlo česte:	Artralgija
Česte:	Mialgija, bol u kostima <sup>1</sup> , osteoporoza, prijelomi kostiju, artritis
Manje česte:	Tendonitis
Rijetko	Puknuće tetive
Nepoznato:	okidač" prst
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>	
Manje česte:	Učestalo mokrenje
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Česte:	Vaginalno krvarenje
Manje česte:	Vaginalni iscjedak, suhoća vagine, bol u dojci
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Vrlo česte:	Umor (uključujući asteniju, malaksalost)
Česte:	Periferni edem, bol u prsnom košu
Manje česte:	Opšti edem, suhoća sluznica, žeđ, pireksija
<b>Pretrage</b>	
Česte:	Porast tjelesne težine
Manje česte:	Gubitak tjelesne težine

<sup>1</sup> Nuspojave zabilježene samo u bolesnika s metastazama

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

**Tablica 2 Adjuvantna monoterapija letrozolom naspram monoterapije tamoksifenom - nuspojave sa značajnim razlikama**

	Letrozol, 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 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: "Tokom liječenja" uključuje 30 dana nakon posljednje doze. "Bilo kada" uključuje period naknadnog praćenja nakon završetka ili prekida ispitivane terapije.  
Razlike su se temeljile na odnosima rizika i 95%-tnim intervalima pouzdanosti.

**Tablica 3 Sekvencijalno liječenje naspram monoterapije letrozolom - nuspojave sa značajnim razlikama**

	Monoterapija letrozolom	Letrozol->tamoksifen	Tamoksifen->letrozol
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 godina	2 god-> 3 god	2 god-> 3 god
Fraktura kostiju	10,0%	7,7%*	9,7%
Proliferativni poremećaji endometrija	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hiperkolesterolemija	52,5%	44,2%*	40,8%*
Navale vrućine	37,6%	41,7%**	43,9%**
Vaginalno krvarenje	6,3%	9,6%**	12,7%**

\* Znatno manje nego kod monoterapije letrozolom  
\*\* Znatno više nego kod monoterapije letrozolom  
Napomena: izvještajno razdoblje je razdoblje tokom liječenja ili unutar 30 dana od prekida liječenja.

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Srčane nuspojave*

Kod adjuvantnog liječenja, uz podatke prikazane u Tablici 2, zabilježene su sljedeće nuspojave za letrozol odnosno tamoksifen (pri medijanu trajanja liječenja od 60 mjeseci plus 30 dana): angina koja zahtjeva operaciju (1,0% naspram 1,0%); zatajenje srca (1,1% naspram 0,6%); hipertenzija (5,6% naspram 5,7%); cerebrovaskularni događaj/tranzitorni ishemijski napad (2,1% naspram 1,9%).

Kod produženog adjuvantnog liječenja letrozolom (medijan trajanja liječenja 5 godina) odnosno placebom (medijan trajanja liječenja 3 godine) zabilježeni su: angina koja zahtjeva operaciju (0,8% naspram 0,6%); nova angina ili pogoršanje postojeće angine (1,4% naspram 1,0%); infarkt miokarda (1,0% naspram 0,7%); tromboembolijski događaj\* (0,9% naspram

0,3%); moždani udar/transzitorni ishemijski napad\* (1,5% naspram 0,8%).

Događaji označeni \* statistički su se znatno razlikovali u dvije liječene skupine.

#### *Skeletalne nuspojave*

U vezi podataka o skeletalnoj sigurnosti kod adjuvantnog liječenja, vidjeti Tablicu 2.

Kod produženog adjuvantnog liječenja, kod znatno većeg broja bolesnika liječenih letrozolom javile su se frakture kostiju ili osteoporoza (frakture kostiju, 10,4%, i osteoporoza, 12,2%) nego u bolesnika u skupini koja je primala placebo (5,8%, odnosno 6,4%). Medijan trajanja liječenja bio je 5 godina za letrozol, u usporedbi s 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 lijekadirektno 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**

Zabilježeni su izolirani slučajevi predoziranja letrozolom.

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

## **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

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

#### Farmakodinamički učinci

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

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

U zdravih žena u postmenopauzi, letrozol u jednokratnim dozama od 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg snižava razine estrona i estradiola u serumu za 75%, 78%, odnosno 78% od početne razine.

**Odobreno  
ALMBIH  
6.3.2024.**

Maksimalno snižavanje razina postiže se unutar 48-78 sati.

U žena u postmenopauzi s uznapredovalim karcinomom dojke, dnevne doze od 0,1 mg do 5 mg smanjile su koncentraciju estradiola, estrona i estron-sulfata u plazmi za 75-95% od početne razine u svih liječenih bolesnika. S dozama od 0,5 mg i višim, mnoge su vrijednosti estrona i estron-sulfata bile ispod granice detekcije u analizama koje ukazuju da se ovim dozama postiže veće snižavanje estrogena. Oestrogen suppression was maintained throughout treatment u svih ovih bolesnika.

Letrozol je vrlo specifičan u inhibiranju aktivnosti aromataze. Nije uočen poremećaj adrenalnog stvaranja steroida. U bolesnica u postmenopauzi liječenih dnevnom dozom letrozola od 0,1 mg do 5 mg nisu utvrđene klinički značajne promjene u koncentracijama kortizola, aldosterona, 11-deoksikortizola, 17-hidroksiprogesterona i ACTH-a u plazmi ili u aktivnosti renina u plazmi. Provedeno ispitivanje ACTH stimulacije nakon 6 i 12 sedmica liječenja dnevnim dozama od 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, i 5 mg nije ukazivalo na slabije stvaranje aldosterona ili kortizola. Stoga dodavanje glukokortikoida i mineralokortikoida nije potrebno.

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

#### Adjuvantna terapija

##### BIG 1-98 studija

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

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

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

##### *Rezultati djelotvornosti pri medijanu praćenja od 26 i 60 mjeseci*

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

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

**Tablica 4 Primarna ključna analiza: preživljavanje bez bolesti i cjelokupno preživljavanje, nakon medijana praćenja od 26 mjeseci i medijana praćenja od 60 mjeseci (ITT populacija)**

Primarna ključna analiza						
	Medijan praćenja 26 mjeseci			Medijan praćenja 60 mjeseci		
	letrozol	Tamoksifen	HR <sup>1</sup>	letrozol	Tamoksifen	HR <sup>1</sup>



	N=4003	N=4007	(95% CI) <i>P</i>	N=4003	N=4007	(95% CI) <i>P</i>
Preživljavanje bez bolesti (primarni) - događaji (definicija iz protokola <sup>2</sup> )	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Cjelokupno preživljavanje (sekundarni) Broj smrtnih slučajeva	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

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

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

<sup>2</sup> DFS događaji: loko-regionalni relaps, udaljene metastaze, invazivni kontralateralni rak dojke, drugo (nevezano uz dojku) primarno maligno oboljenje, smrt zbog bilo kojeg uzroka without a prior cancer event..

*Rezultati pri medijanu praćenja od 96 mjeseca (samo monoterapijske skupine)*

Analiza monoterapijskih skupina (MAA) dugoročno ažuriranje djelotvornosti monoterapije letrozolom u usporedbi s monoterapijom tamoksifenom (medijan trajanja adjuvantnog liječenja: 5 godina) prikazana je u Tablici 5.

**Tablica 5 Analiza monoterapijskih skupina: preživljavanje bez bolesti i cjelokupno preživljavanje pri medijanu praćenja od 96 mjeseca (ITT populacija)**

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

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

<sup>2</sup> DFS događaji: lokalno-regionalni relaps, udaljene metastaze, invazivni kontralateralni rak dojke, drugo (nevezano uz dojku) primarno maligno oboljenje, smrt zbog bilo kojeg uzroka without a prior cancer event.

<sup>3</sup> Zapažanja u skupini koja je primala tamoksifen cenzurirana na datum selektivnog prijelaza na letrozol.

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

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

**Tablica 6 Analiza sekvencijalnih shema liječenja u preživljavanju bez bolesti pri primjeni letrozola kao inicijalnog endokrinog sredstva (STA populacija koja je promijenila terapiju)**

	N	Broj događaja <sup>1</sup>	Hazard ratio <sup>2</sup>	(97,5% interval pouzdanosti)	Cox model <i>P</i> -vrijednost
--	---	----------------------------	---------------------------	------------------------------	--------------------------------

**Odobreno  
ALMBIH  
6.3.2024.**

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

<sup>1</sup> Definicija iz protokola, uključujući druga primarna maligna oboljenja nevezana uz dojku, nakon promjene terapije/nakon dvije godine

<sup>2</sup> Prilagođeno primjenom kemoterapije

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

**Tablica 7 Analize sekvencijalnih shema liječenja iz randomizacije (STA-R) preživljavanja bez bolesti (ITT STA-R populacija)**

	<b>Letrozol → Tamoksifen</b>	<b>Letrozol</b>
Broj bolesnika	1540	1546
Broj bolesnika s DFS događajima (definicija iz protokola)	330	319
Hazard ratio <sup>1</sup> (99% CI)	1,04 (0,85, 1,27)	
	<b>Letrozol → Tamoksifen</b>	<b>Tamoksifen<sup>2</sup></b>
Broj bolesnika	1540	1548
Broj bolesnika s DFS događajima (definicija iz protokola)	330	353
Hazard ratio <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, randomizirana, multicentrična, studija sigurnosti primjene lijeka nakon odobrenja, dizajnirana kako bi usporedila učinke adjuvantne terapije letrozolom u odnosu na tamoksifen, na mineralnu gustoću kostiju (engl. bone mineral density BMD) i profile lipida u serumu. Ukupno je 262 žena dodijeljeno skupini koja je uzimala letrozol tokom 5 godina ili skupini koja je uzimala tamoksifen tokom 2 godine, a zatim 3 godine letrozol.

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

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

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

Nije bilo značajnih razlika između liječenja u stopi fraktura 15% iz skupine koja je primala letrozol te 17% iz skupine koja je uzimala tamoksifen.

U skupini koja je uzimala tamoksifen prosječna ukupna razina kolesterola pala je za 16% nakon 6 mjeseci u usporedbi s početnom razinom and this decrease was maintained at subsequent visits up to 24 months. U skupini koja je uzimala letrozol, ukupne razine

kolesterola bile su relativno stabilne cijelo vrijeme. Razlike između 2 skupine bile su statistički značajne u korist tamoksifena u svakoj vremenskoj točki.

#### Produljeno adjuvantno liječenje (MA-17)

U multicentričnom, dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju (MA-17) provedenom na više od 5100 bolesnica u postmenopauzi s receptor-pozitivnim ili nepoznatim primarnim karcinomom dojke, bolesnice nakon završetka adjuvantne terapije tamoksifenom (4,5 do 6 godina) nasumično su dodijeljene skupinama koje su uzimale letrozol ili placebo tokom 5 godina.

Primarni cilj bilo je preživljavanje bez bolesti, definirano kao interval između randomizacije i najranije pojave lokalno-regionalnog relapsa, udaljenih metastaza ili kontralateralnog raka dojke.

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

Posljedično, nakon prve interim analize ispitivanje je nastavljeno kao otvoreno ispitivanje, a bolesnicima u placebo skupini dopušten je prijelaz na letrozol u trajanju do 5 godina. Više od 60% podobnih bolesnika (bez bolesti pri otvaranju ispitivanja) odlučilo je prijeći na letrozol. Završna je analiza obuhvatila 1551 ženu koje su prešle s placeba na letrozol pri medijanu od 31 mjeseci (raspon 12 do 106 mjeseci) nakon dovršetka adjuvantne terapije tamoksifenom. Medijan trajanja za letrozol nakon prelaska bio je 40 mjeseci.

Završna analiza provedena u prosječnom praćenju od 62 mjeseca potvrdila je značajno smanjenje rizika od vraćanja karcinoma dojke kod primjene letrozola.

**Tablica 8 Preživljavanje bez bolesti i cjelokupno preživljavanje (modificirana ITT populacija)**

	Medijan praćenja 28 mjeseci <sup>1</sup>			Medijan praćenja 62 mjeseca		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) <sup>2</sup> Pvrijednost	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) <sup>2</sup> Pvrijednost
<b>Preživljenje bez bolesti<sup>3</sup></b>						
Događaji	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45, 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63, 0,89)
4-godišnja DFS stopa	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
<b>Preživljenje bez bolesti<sup>3</sup>, uključujući smrtno slučajevne zbog bilo kojeg uzroka</b>						
Događaji	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49,0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77, 1,03)
5-godišnja DFS stopa	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
<b>Udaljene metastaze</b>						
Događaji	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44,0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
<b>Ukupno preživljenje</b>						
Smrtni slučajevi	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56,1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
Smrtni slučajevi <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 ispitivanje otvoreno 2003., 1551 bolesnica koja je bila randomizirana u placebo skupinu (60% njih bilo je podobno za promjenu terapije tj. bilo je bez bolesti) prešlo je na letrozol pri srednjem vremenu od 31 mjesec nakon randomizacije. Ovdje prikazane analize zanemaruju selektivan prijelaz.

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

<sup>3</sup> Definicija događaja koji se odnose na preživljenje bez bolesti, prema protokolu: loko-regionalni relaps, udaljene metastaze ili kontralateralni rak dojke.

<sup>4</sup> Eksplorativna analiza, cenzuriranje vremena praćenja na datum promjene terapije (ako je promijenjena) u placebo skupini.

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

<sup>6</sup> Medijan praćenja do promjene terapije (ako je promijenjena) 37 mjeseci.

Rezultati iz MA-17 podstudije kostiju u kojoj su istodobno primijenjivani kalcij i vitamin D, pokazali su da su bolesnice koje su primale letrozol imale veće smanjenje BMDu compared to baseline u usporedbi s placebom. Jedina statistički značajna razlika pojavila se nakon 2 godine i odnosila se na ukupni BMD kuka (smanjenje medijana letrozola od 3,8% naspram smanjenja medijana placeba od 2,0%).

Rezultati iz MA-17 podstudije lipida nisu prikazali za ukupni kolesterol ili u bilo kojoj lipidnoj frakciji značajnu razliku između skupine liječene letrozolom i skupine liječene placebom.

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

#### Neoadjuvantno liječenje

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

#### Prva linija liječenja

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

Rezultati su sažeti u Tablici 9:

**Tablica 9 Rezultati pri medijanu praćenja od 32 mjeseca**

Varijabla	Statistički pokazatelj	Letrozol N=453	Tamoksifen N=454
Vrijeme do progresije	Medijan (95% CI za medijan)	9,4 mjeseca (8,9, 11,6 mjeseci)	6,0 mjeseci (5,4, 6,3 mjeseca)
	Omjer rizika (HR) (95% CI za HR)	0,72 (0,62, 0,83) $P < 0,0001$	
Stopa objektivnog odgovora (eng. <i>objective response</i> )	CR+PR (95% CI za stopu)	145 (32%) (28, 36%)	95 (21%) (17, 25%)

<i>rate, ORR)</i>		
	Omjer izgleda (95% CI za omjer šansi)	1,78 (1,32, 2,40) P=0,0002

Vrijeme do progresije bilo je znatno duže, a stopa odgovora znatno viša za letrozol bez obzira je li primijenjena adjuvantna anti-estrogenska terapija ili nije. Vrijeme do progresije bilo je znatno duže za letrozol bez obzira na dominantno mjesto bolesti. Medijan vremena do progresije bio je 12,1 mjesec za letrozol, a 6,4 mjeseca za tamoksifen u bolesnika isključivo s bolesti mekog tkiva, a medijan od 8,3 mjeseca za letrozol i 4,6 mjeseci za tamoksifen u bolesnika s visceralnim metastazama.

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

Liječenje letrozolom u terapiji prve linije uznapređovalog raka dojke rezultiralo je medijanom cjelokupnog preživljavanja od 34 mjeseca u usporedbi s 30 mjeseci za tamoksifen (log rank test  $P=0,53$ , nije značajan). Nedostatak prednosti za letrozol u cjelokupnom preživljavanju može se objasniti unakrsnim planom ispitivanja.

#### Liječenje druge linije

Dva dobro kontrolirana klinička ispitivanja provedena su usporedbom dvije doze letrozola (0,5 mg i 2,5 mg) s megestrol acetatom odnosno aminoglutetimidom, u žena u postmenopauzi s uznapređovalim rakom dojke koje su prethodno liječene anti-estrogenima.

Vrijeme do progresije nije bilo značajno različito između letrozola 2,5 mg i megestrol acetata ( $P=0,07$ ). Statistički značajne razlike uočene su u korist letrozola 2,5 mg u usporedbi s megestrol acetatom u cjelokupnoj objektivnoj stopi odgovora tumora (24% naspram 16%,  $P=0,04$ ), i u vremenu do neuspjeha liječenja ( $P=0,04$ ). Cjelokupno preživljavanje nije bilo značajno različito između 2 skupine ( $P=0,2$ ).

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

#### Rak dojke u muškaraca

Nije ispitana primjena letrozola u muškaraca s rakom dojke.

## **5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

### Apsorpcija

Letrozol se brzo i potpuno apsorbira iz probavnog sistema (prosječna apsolutna bioraspoloživost: 99,9%). Hrana blago smanjuje stopu apsorpcije (prosječno  $T_{max}$ : 1 sat natašte u odnosu na 2 sata nakon obroka; i prosječno  $C_{max}$ :  $129 \pm 20,3$  nmol/L natašte u odnosu na  $98,7 \pm 18,6$  nmol/L nakon obroka), ali se opseg apsorpcije (AUC) ne mijenja. Mali učinak na stopu apsorpcije ne smatra se klinički značajnim, stoga se letrozol može uzimati neovisno o vremenu obroka.

### Distribucija

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

### Biotransformacija

Metabolički klirens u farmakološki inaktivan karbinol metabolit je glavni put izlučivanja letrozola

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

Stvaranje manjih neidentificiranih metabolita te izravno izlučivanje putem bubrega i stolice igra samo malu ulogu u sveukupnom izlučivanju letrozola. Unutar 2 tjedna nakon primjene 2,5 mg  $^{14}C$ -označenog letrozola u zdravih dobrovoljaca u postmenopauzi,  $88,2 \pm 7,6\%$  radioaktivnosti nađeno je u mokraći te  $3,8 \pm 0,9\%$  u stolici. Najmanje 75% nađene radioaktivnosti u mokraći nakon 216 sati ( $84,7 \pm 7,8\%$  doze) otpadalo je na glukuronide karbinolnih metabolita, oko 9% na dva neidentificirana metabolita te 6% na nepromijenjeni letrozol.

#### Eliminacija

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

##### *Stariji*

Dob ne utječe na farmakokinetiku letrozola.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

U studiji koja je uključivala 19 dobrovoljaca s različitim stupnjevima funkcije bubrega (24-satni klirens kreatinina 9-116 ml/min) nakon jednokratne doze od 2,5 mg nije utvrđen učinak na farmakokinetiku letrozola. Uz gore 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 (CLcr) [raspon u studiji AR/BC2: 19-187 ml/min; raspon u studiji AR/BC3: 10-180 ml/min] nije pokazao statistički značajnu povezanost između najnižih nivoa letrozola u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže (C<sub>min</sub>). Nadalje, podaci iz studija AR/BC2 i AR/BC3 za drugu liniju liječenja metastatskog karcinoma dojke nisu dali dokaze štetnog efekta letrozola na CLcr ili oštećenja funkcije bubrega.

Prema tome, nije potrebno prilagođavanje doze za bolesnike sa oštećenjem funkcije bubrega (CLcr  $\geq 10$  ml/min). Vrlo je malo informacija dostupno za bolesnike sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr  $< 10$  ml/min).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

U sličnom ispitivanju koje je uključivalo ispitanike s različitim stupnjevima funkcije jetre, prosječne AUC vrijednosti dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh B) bile su 37 % veće nego u zdravih ispitanika, no još uvijek unutar raspona zamijećenog u ispitanika bez oštećene funkcije. U ispitivanju koje je uspoređivalo farmakokinetiku letrozola nakon primjene jednokratne oralne doze u osam muških ispitanika s cirozom jetre i teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) s onom u zdravih dobrovoljaca (N=8), AUC i t  $\frac{1}{2}$  povisili su se za 95, odnosno 187%. Stoga se letrozol mora oprezno primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre te nakon razmatranja rizika/koristi u pojedinog bolesnika.

### **5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene**

U raznim ne kliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene koja su provedena na standardnim

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**6.3.2024.**

životinjskim vrstama nije postojao dokaz sistemske toksičnosti ili toksičnosti ciljnih organa.

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

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

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

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

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

U ispitivanju karcinogenosti od 104 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.

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

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih supstanci**

#### *Jezgra:*

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

#### *Film ovojnica:*

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

**Odobreno  
ALMBIH  
6.3.2024.**

3 godine

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

Čuvajte na temperaturi do 30°C.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)**

Blister (PVC/PVdC//Al): 30 filmom obloženih tableta, u kutiji.  
3 blistera po 10 tableta

#### **6.6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka i otpadnih materijala koji potječu od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **6.7. Režim izdavanja**

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

### **7. PROIZVOĐAČ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

#### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Str.5, 27472 Cuxhaven, Njemačka

### **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Krka Farma d.o.o. Sarajevo  
Džemala Bijedića 125A, BiH

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

Lortanda 2,5 mg filmom obložena tableta: 04-07.3-2-2155/23 od 06.03.2024. godine

Datum revizije:  
06.03.2024. godine

**Odobreno  
ALMBIH  
6.3.2024.**