

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Letrozole Fair-Med Healthcare, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: 4, 4'-[(1H-1, 2, 4-triazol-1-ilo)-metyleno]-bis-benzonitryl (INN / USAN = letrozol).

Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg letrozolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: żółcień pomarańczowa FCF (E110). Może powodować reakcje alergiczne.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane. Na jednej stronie wytłoczony jest napis „2.5”, druga strona jest gładka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie uzupełniające kobiet po menopauzie z wczesnym stadium zaawansowania inwazyjnego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych.
- Rozszerzone leczenie uzupełniające hormonozależnego raka piersi we inwazyjne stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które wcześniej przez 5 lat otrzymywały standardowe leczenie uzupełniające tamoksyfenem.
- Leczenie pierwszego rzutu hormonozależnego zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie.
- Leczenie zaawansowanego raka piersi po nawrocie lub progresji choroby u kobiet w naturalnym lub sztucznie wywołanym stanie pomenopauzalnym, leczonych uprzednio lekami o działaniu przeciwestrogenowym.
- Leczenie neoadjuwantowe HER-2-ujemnego raka piersi z receptorami dla hormonów u kobiet po menopauzie, u których chemioterapia nie jest odpowiednim leczeniem, a natychmiastowa operacja nie jest wskazana.

Nie wykazano skuteczności leku u pacjentek z rakiem piersi bez obecności receptorów hormonalnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Letrozole Fair-Med Healthcare wynosi 2,5 mg raz na dobę. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentek w podeszłym wieku.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami leczenie produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare należy prowadzić do czasu pojawienia się dowodów świadczących o progresji nowotworu.

W terapii uzupełniającej i przedłużonym leczeniu uzupełniającym leczenie produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu choroby nowotworowej, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpi jako pierwsze.

W terapii uzupełniającej można także rozważyć schemat leczenia sekwencyjnego (letrozol przez 2 lata, a następnie tamoksyfen przez 3 lata) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W terapii neoadjuwantowej leczenie produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare może być kontynuowane przez 4 do 8 miesięcy w celu uzyskania optymalnego zmniejszenia nowotworu. Jeśli nie ma wystarczającej odpowiedzi, należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare oraz wyznaczyć termin operacji i (lub) omówić z pacjentką dalsze możliwości leczenia.

Dzieci i młodzież Produkt leczniczy Letrozole Fair-Med Healthcare nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego {Nazwa własna} u dzieci i młodzieży w wieku do 17 lat. Dostępne są ograniczone dane i nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania produktu leczniczego Letrozole Fair-Med Healthcare u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi >10 ml/min.

Brak jest wystarczających danych dotyczących przypadków niewydolności nerek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/ (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Letrozole Fair-Med Healthcare u pacjentek z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A lub B wg Child-Pugh). Brak wystarczających danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentki z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg Child-Pugh) wymagają ścisłej kontroli (patrz punkty 4.4 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Przedmenopauzalny stan hormonalny; ciąża; laktacja (patrz punkty 4.6 i 5.3).
- Ciąża (patrz punkt 4.6)
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Menopauza U pacjentek, u których nie wiadomo, czy znajdują się w okresie pomenopauzalnym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare należy zbadać stężenie hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) i (lub) estradiolu. Produkt leczniczy Letrozole Fair-Med Healthcare mogą otrzymywać wyłącznie kobiety po menopauzie.

Upośledzenie czynności nerek

Nie badano stosowania produktu Letrozole Fair-Med Healthcare u wystarczającej liczby pacjentek z klirensem kreatyniny poniżej 10 ml/min. Przed zastosowaniem produktu Letrozole Fair-Med Healthcare u takich pacjentek należy starannie rozważyć stosunek ryzyka do korzyści.

Upośledzenie czynności wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień niewydolności C w skali Childa i Pugh), ekspozycja układowa i końcowy okres półtrwania w przybliżeniu były 2 razy większe niż u zdrowych ochotników. Tacy pacjenci powinni dlatego pozostawać pod ścisłym nadzorem (patrz punkt 5.2).

Wpływ na tkankę kostną

Produkt leczniczy Letrozole Fair-Med Healthcare jest ma silne działanie zmniejszające stężenie estrogenów. Pacjentki z osteoporozą i (lub) złamaniami w wywiadzie lub pacjentki z grupy podwyższonego ryzyka osteoporozy powinny Kobiety, u których stwierdzono w wywiadzie osteoporozę i (lub) złamania lub, które są w grupie zwiększonego ryzyka osteoporozy powinny mieć ocenioną gęstość kości przed rozpoczęciem leczenia przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużonego leczenia uzupełniającego oraz powinny być monitorowane podczas leczenia letrozolem i po jego zakończeniu. W razie potrzeby należy wdrożyć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i dokładnie monitorować jego efekty (patrz punkt 4.8)

Inne ostrzeżenia

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Letrozole Fair-Med Healthcare z tamoksyfenem, innymi lekami antyestrogenowymi lub lekami zawierającymi estrogen, ponieważ substancje te mogą osłabiać działanie farmakologiczne letrozolu (patrz punkt 4.5).

Tabletka powlekana Letrozole Fair-Med Healthcare zawiera żółcień pomarańczową FCF (E110), a może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Letrozol jest częściowo metabolizowany z udziałem CYP2A6 i CYP3A4. Cymetydyna, słaby, niespecyficzny inhibitor enzymów CYP450 nie miała wpływu na stężenia letrozolu w osoczu. Wpływ silnych inhibitorów CYP450 nie jest znany.

Dotychczas nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu letrozole w skojarzeniu z estrogenami lub innymi lekami przeciwnowotworowymi, z wyjątkiem tamoksyfenu. Tamoksyfen, inne leki antyestrogenowe lub leki zawierające estrogeny mogą osłabiać działanie farmakologiczne letrozolu. Wykazano ponadto, że jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i letrozolu powoduje znaczne zmniejszenie stężenia letrozolu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania letrozolu z tamoksyfenem, innymi lekami antyestrogenowymi lub estrogenami.

Letrozol w warunkach *in vitro* hamuje aktywność izoenzymów 2A6 oraz umiarkowanie 2C19 cytochromu P450, ale znaczenie kliniczne tego wpływu jest nieznane. Należy dlatego zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania leków, które są metabolizowane głównie przez ww. izoenzymy i które mają wąski indeks terapeutyczny (np. fenytoina, klopidogrel).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku okołomenopauzalnym lub rozrodczym

Produkt leczniczy Letrozole Fair-Med Healthcare powinien być stosowany wyłącznie u kobiet, u których wyraźnie potwierdzono, że są one po menopauzie (patrz punkt 4.4). Z uwagi na doniesienia o wznowieniu czynności jajników u pacjentek podczas leczenia produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare mimo wyraźnie stwierdzonego wieku pomenopauzalnego w chwili rozpoczynania terapii, lekarz powinien omówić z pacjentką odpowiednie metody antykoncepcji, gdy jest to konieczne.

Ciąża

Na podstawie danych dotyczących stosowania u ludzi, u których występowały pojedyncze przypadki wad wrodzonych (sklejenie warg sromowych, obojnacze narządy płciowe), produkt leczniczy Letrozole Fair-Med Healthcare może powodować wady wrodzone, gdy jest stosowany w okresie

cięży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Letrozole Fair-Med Healthcare jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy letrozol i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) niemowląt.

Produkt leczniczy Letrozole Fair-Med Healthcare jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Farmakologiczne działanie letrozolu polega na zmniejszaniu wytwarzania estrogenów poprzez hamowanie aktywności aromatazy. U kobiet przed menopauzą zahamowanie syntezy estrogenów skutkuje zwrotnym zwiększeniem stężenia gonadotropin (LH, FSH). Z kolei zwiększone stężenie FSH stymuluje wzrost pęcherzyka jajnika i może wywołać owulację.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Letrozole Fair-Med Healthcare wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ w trakcie leczenia letrozolem obserwowano zmęczenie i zawroty głowy, a także niezbyt często zgłaszano senność, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego Letrozole Fair-Med Healthcare została ustalona głównie na podstawie danych z badań klinicznych.

Działania niepożądane wystąpiły maksymalnie u około jednej trzeciej pacjentek otrzymujących produkt leczniczy Letrozole Fair-Med Healthcare w leczeniu nowotworu z przerzutami oraz u około 80% pacjentek otrzymujących leczenie uzupełniające i przedłużone leczenie uzupełniające. Większość Działań niepożądanych wystąpiło w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

Działaniami niepożądanymi najczęściej występującymi w badaniach klinicznych były uderzenia gorąca, hipercholesterolemia, bóle stawów, uczucie zmęczenia, nasilone pocenie się i nudności. Ponadto, ważnymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić po zastosowaniu produktu leczniczego Letrozole Fair-Med Healthcare są: zdarzenia w obrębie kośćca takie jak osteoporoza i (lub) złamania kości oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zdarzenia mózgowo-naczyniowe i zakrzepowo- zatorowe). Częstość występowania tych działań niepożądanych podano w Tabeli 1.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego Letrozole Fair-Med Healthcare została ustalona głównie na podstawie danych z badań klinicznych.

Następujące zdarzenia niepożądane związane z letrozolem wymienione w Tabeli 1 zgłaszano podczas badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu letrozolu do obrotu.

Tabela 1

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Zastosowano następującą skalę: *bardzo często*: $\geq 1/10$,

często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$, bardzo rzadko $< 1/10\ 000$, częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).w tym pojedyncze przypadki.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często:	Zakażenia układu moczowego
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Niezbyt często:	Ból nowotworowy1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często:	Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana:	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hipercholesterolemia
Często:	Jadłowstret, wzmożony apetyt
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Depresja
Niezbyt często:	Lęk (w tym nerwowość), drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Bóle głowy, zawroty głowy
Niezbyt często:	Senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, nieprawidłowe odczuwanie bodźców (w tym parestezje, niedoczulica), zaburzenia smaku, udar mózgu
Zaburzenia oka	
Niezbyt często:	Zaćma, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie
Cardiac disorders	

Niezbyt często:	Kołatania serca ¹ , tachykardia, incydenty niedokrwienia serca (w tym nowe przypadki lub nasilenie już istniejącej dusznicy, dusznica wymagająca leczenia chirurgicznego, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego)
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często:	Uderzenia gorąca
Często:	Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często:	Zakrzepowe zapalenie żył (w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i głębokich)
Rzadko:	Zator tętnicy płucnej, zakrzepica tętnic, udar niedokrwienny mózgu
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	Duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Nudności, niestrawność ¹ , zaparcia, ból brzucha, biegunka, wymioty
Niezbyt często:	Suchość jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Częstość nieznana:	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Zwiększona potliwość
Często:	Łysienie, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka przypominająca zmiany łuszczycowe i pęcherzykowa), suchość skóry
Niezbyt często:	Świąd, pokrzywka
Częstość nieznana:	Obrzęk naczynioruchowy, toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Bóle stawów
Często:	Ból mięśni, ból kości ¹ , osteoporoza, złamania kości
Niezbyt często:	Zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	

Niezbyt często:	Zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	Krwawienia z dróg rodnych
Niezbyt często:	Wydzielina z dróg rodnych, suchość pochwy, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Uczucie zmęczenia (w tym astenia, złe samopoczucie ogólne)
Często:	Obrzęk obwodowy
Niezbyt często:	Obrzęk ogólny, suchość błon śluzowych, pragnienie, gorączka
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często:	Zmniejszenie masy ciała

1_ Działania niepożądane leku zgłaszane tylko w leczeniu nowotworów z przerzutami. Niektóre działania niepożądane występowały ze znacznie różniącą się częstością w leczeniu uzupełniającym. W poniższych tabelach przedstawiono informacje o istotnych różnicach w częstości występowania działań niepożądanych wśród pacjentek otrzymujących produkt leczniczy Letrozole Fair-Med Healthcare w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi tamoksyfen w monoterapii oraz pacjentkami otrzymującymi leczenie sekwencyjne produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare - tamoksyfenem:

Tabela 2 Monoterapia uzupełniająca produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem - zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice

	Letrozole Fair-Med Healthcare częstość występowania	Tamoksyfen, częstość występowania
Złamanie kości	10.1% (13.8%)	7.1% (10.5%)
Osteoporoza	5.1% (5.1%)	2.7% (2.7%)
Zdarzenia zakrzepowo- zatorowe	2.1% (2.9%)	3.6% (4.5%)
Zawał mięśnia sercowego	1.0% (1.5%)	0.5% (1.0%)
Hiperplazja endometrium /rak endometrium	0.2% (0.4%)	2.3% (2.9%)

Uwaga: Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 60 miesięcy. Zdarzenia zgłaszano podczas leczenia oraz przez 30 dni po jego zaprzestaniu.
Wartości procentowe w nawiasach wskazują częstość występowania zdarzenia w jakimkolwiek czasie po randomizacji, z uwzględnieniem leczenia po zakończeniu badania.
Mediana czasu obserwacji wyniosła 73 miesiące.

Tabela 3 Leczenie sekwencyjne w porównaniu z monoterapią produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare - zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice

	Monoterapia produktem Letrozole	Letrozole - >Tamoksyfen	Tamoksyfen- > Letrozole
Złamania kości	9.9%	7.6%*	9.6%
Zaburzenia proliferacyjne endometrium	0.7%	3.4%**	1.7%**
Hipercholesterolemia	52.5%	44.2%*	40.8%*
Uderzenia gorąca	37.7%	41.7%**	43.9%**
Krwawienia z dróg rodnych	6.3%	9.6%**	12.7%**
* Istotnie mniej w porównaniu z monoterapią produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare ** Istotnie więcej w porównaniu z monoterapią produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare Uwaga: Zdarzenia zgłaszano podczas leczenia oraz przez 30 dni po jego zaprzestaniu.			

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane dotyczące serca

W leczeniu uzupełniającym, oprócz danych przedstawionych w Tabeli 2, zgłaszano następujące zdarzenia niepożądane odpowiednio dla produktu leczniczego Letrozole Fair-Med Healthcare i tamoksyfenu (przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 60 miesięcy plus 30 dni): dusznica wymagająca leczenia chirurgicznego (1,0% w porównaniu z 1,0%); niewydolność serca (1,1% w porównaniu z 0,6%); nadciśnienie tętnicze (5,6% w porównaniu z 5,7%); udar naczyniowo-mózgowy i (lub) przemijający napad niedokrwieny (2,1% w porównaniu z 1,9%).

W przedłużonym leczeniu uzupełniającym-odpowiednio dla produktu leczniczego Letrozole Fair-Med Healthcare (mediana czasu leczenia 5 lat) i placebo (mediana czasu leczenia 3 lata) zgłaszano: dusznicę wymagającą leczenia chirurgicznego (0,8% w porównaniu z 0,6%); nowe przypadki

dusznicy lub nasilenie istniejącej dusznicy (1,4% w porównaniu z 1,0%); zawał mięśnia sercowego (1,0% w porównaniu z 0,7%); zdarzenia zakrzepowo-zatorowe* (0,9% w porównaniu z 0,3%); udar i (lub) przemijający napad niedokrwienny* (1,5% w porównaniu z 0,8%).

Zdarzenia oznaczone * wykazywały statystycznie istotne różnice pomiędzy dwiema grupami leczenia.

Działania niepożądane w obrębie kośćca.

Dane o bezpieczeństwie stosowania leku dla kośćca w leczeniu uzupełniającym, patrz Tabela 2. W przedłużonym leczeniu uzupełniającym u istotnie większej liczby pacjentek leczonych produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare wystąpiły złamania kości lub osteoporoza (złamania kości 10,4% a osteoporoza 12,2%) niż u pacjentek z grupy placebo (odpowiednio 5,8% i 6,4%). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 5 lat w przypadku produktu leczniczego Letrozole Fair-Med Healthcare i 3 lata w przypadku placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ul. Żąbkowska 41

PL-03 736 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono pojedyncze przypadki przedawkowania letrozolu.

Nie jest znane swoiste postępowanie w przypadku przedawkowania. Należy zastosować leczenie objawowe oraz podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leczenie endokrynologiczne.. Antagonista hormonów i leki powiązane : inhibitor aromatazy, kod ATC: L02B G04

Rezultat działania farmakodynamicznego

Zahamowanie stymulacji wzrostu guza przez pod wpływem estrogenów jest warunkiem wstępnym odpowiedzi na leczenie w przypadkach, gdy rozrost tkanki nowotworowej zależy od obecności estrogenów i jest stosowane leczenie endokrynologiczne. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie w wyniku działania enzymu aromatazy, która przekształca androgeny nadnerczowe - głównie androstenedion i testosteron - w estron i estradiol. W związku z tym wybiórcze zahamowanie aromatazy może spowodować zatrzymanie biosyntezy estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej.

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje on enzym, aromatazę, poprzez konkurencyjne wiązanie się z grupą hemową kompleksu aromataza-cytochrom P450, co zmniejsza biosyntezę estrogenów we wszystkich tkankach, w których jest obecny.

U zdrowych kobiet po menopauzie pojedyncze dawki 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg letrozolu zmniejszają stężenie estronu i estradiolu w surowicy o odpowiednio 75%–78% i 78% w stosunku do wartości wyjściowych. Maksymalne obniżenie jest osiągane w ciągu 48-78 godzin.

U kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi dawki dobowe 0,1 do 5,0 mg letrozolu zmniejszają stężenie estradiolu, estronu i siarczanu estronu w osoczu o 75%–95% w stosunku do wartości wyjściowych u wszystkich leczonych pacjentek. W wielu przypadkach po zastosowaniu dawek 0,5 mg i większych wartości stężenia estronu i siarczanu estronu znajdowały się poniżej granicy wykrywalności, co wskazuje na silniejsze zahamowanie syntezy estrogenów po tych dawkach. Zahamowanie wytwarzania estrogenów utrzymywało się przez cały okres leczenia u wszystkich pacjentek.

Letrozol wykazuje dużą swoistość w hamowaniu aktywności aromatazy. Nie zaobserwowano niewydolności steroidogenezy nadnerczowej. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian stężenia kortyzolu, aldosteronu, 11-deoksykortyzolu, 17-hydroksyprogesteronu i ACTH w osoczu lub aktywności reninowej osocza u pacjentek po menopauzie leczonych dawką dobową letrozolu od 0,1 do 5 mg. Test stymulacji ACTH przeprowadzony po 6 i 12 tygodniach leczenia dobowymi dawkami 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg, 2,5 mg i 5 mg nie wskazywał na jakiegokolwiek osłabienie wytwarzania aldosteronu lub kortyzolu. W związku z tym nie ma konieczności stosowania suplementacji glukokortykosteroidami czy mineralokortykosteroidami.

Nie stwierdzono zmian stężeń androgenów (androstenedionu i testosteronu) w osoczu u zdrowych kobiet po menopauzie po podaniu pojedynczej dawki 0,1, 0,5 i 2,5 mg letrozolu ani stężenia androstenedionu w osoczu pacjentek po menopauzie leczonych dawkami dobowymi od 0,1 do 5 mg, co wskazuje na to, że blokada biosyntezy estrogenów nie prowadzi do akumulacji prekursorów androgenów. Letrozol nie wpływa na stężenia LH i FSH w osoczu pacjentek, ani też na czynność tarczycy ocenianą za pomocą oznaczenia TSH, T4 i testu wychwyty T3.

Leczenie uzupełniające

Badanie BIG 1-98

- W ramach wielośrodkowego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, ponad 8000 kobiet po menopauzie i po resekcji pierwotnego raka piersi, posiadającym receptory dla hormonów, losowo przydzielono do jednej z następujących grup terapii: tamoksyfen przez 5 lat
- B. letrozol przez 5 lat
- C. tamoksyfen przez 2 lata, a następnie letrozol przez 3 lata
- D. letrozol przez 2 lata, a następnie tamoksyfen przez 3 lata

Pierwszorzędownym punktem końcowym był okres przeżycia bez objawów choroby (DFS, ang. *disease free survival*); drugorzędowymi punktami końcowymi był czas do wystąpienia odległych przerzutów (ang. - Time to distant metastasis - TDM), przeżycie bez przerzutów odległych (ang. Distant disease-free survival - DDFS), przeżywalność całkowita (ang. Overall survival - OS), przeżycie bez choroby układowej (ang. Systemic disease-free survival - SDFS), inwazyjny rak drugiej piersi oraz czas do wznowy raka piersi.

Wyniki dotyczące skuteczności po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 26 i 60 miesięcy

W Tabeli 4 przedstawiono wyniki Pierwszorzędownej Analizy Głównej (PCA) z uwzględnieniem danych z grup monoterapii (grupy A i B) wraz z danymi z grup ze zmianą leczenia (grupy C i D). Analizę tę przeprowadzono po czasie leczenia o medianie wynoszącej 24 miesiące i czasie obserwacji o medianie wynoszącej 26 miesięcy oraz po czasie leczenia o medianie wynoszącej 32 miesiące i czasie obserwacji o medianie wynoszącej 60 miesięcy.

Wskaźniki 5-letniego przeżycia bez choroby wyniosły 84% dla produktu leczniczego {Nazwa własna} i 81,4% dla tamoksyfenu

Tabela 4 Pierwszorzędowa Analiza Główna:

Przeżycie bez choroby i przeżywalność całkowita po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 26 miesięcy i po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 60 miesięcy (populacja ITT)

	Pierwszorzędowa Analiza Główna					
	Mediana czasu obserwacji wynosiła 26 miesięcy			Mediana czasu obserwacji wynosiła 60 miesięcy		
	Letrozole N=4003	Tamoxifen N=4007	HR¹ (95% CI) P	Letrozole N=4003	Tamoxifen N=4007	HR¹ (95% CI) P
Przeżycie bez choroby (pierwszorzędowy) - zdarzenia (definicja protokołu ²)	351	428	0.81 (0.70, 0.93) 0.003	585	664	0.86 (0.77, 0.96) 0.008
Przeżywalność całkowita (drugorzędowy) Liczba zgonów	166	192	0.86 (0.70, 1.06)	330	374	0.87 (0.75, 1.01)

HR = Współczynnik ryzyka; CI = Przedział ufności

1 Test logarytmiczny rang, z uwzględnieniem opcji randomizacji i stosowania chemioterapii (tak/nie)

2 Zdarzenia DFS: miejscowa wznowa, odległe przerzuty, inwazyjny rak drugiej piersi, drugi pierwotny nowotwór złośliwy (narządu innego niż piersi), zgon z jakiegokolwiek przyczyny niepoprzedzony wystąpieniem zdarzenia związanego z chorobą nowotworową.

Wyniki czasu obserwacji o medianie wynoszącej 73 miesiące (tylko grupy monoterapii)

W Tabeli 5 przedstawiono aktualizację wyników długotrwałej analizy skuteczności monoterapii produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem, z uwzględnieniem wyłącznie grup monoterapii (ang. Monotherapy Arms Analysis - MAA) (mediana czasu trwania leczenia uzupełniającego: 5 lat).

	Letrozole N=2463	Tamoksyfen N=2459	HR1 (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia DFS (pierwszorzędowy) ²	509	565	0.88 (0.78, 0.99)	0.03
Czas do odległych przerzutów (drugorzędowy)	257	298	0.85 (0.72, 1.00)	0.045

Przeżywalność całkowita (drugorzędowy) - zgony	303	343	0.87 (0.75, 1.02)	0.08
Analiza ucięta DFS ³	509	543	0.85 (0.75, 0.96)	
Analiza ucięta OS ³	303	338	0.82 (0.70, 0.96)	

Test logarytmiczny rang, z uwzględnieniem opcji randomizacji i stosowania chemioterapii (tak/nie)
Zdarzenia DFS: miejscowa wznowa, odległe przerzuty, inwazyjny rak drugiej piersi, drugi pierwotny nowotwór złośliwy (narządu innego niż piers), zgon z jakiegokolwiek przyczyny niepoprzedzony wystąpieniem zdarzenia związanego z chorobą nowotworową.

Obserwacje w grupie tamoksyfenu zostały ucięte w dniu selektywnej zmiany na leczenie letrozolem

Analiza Leczenia Sekwencyjnego (STA)

Analiza Leczenia Sekwencyjnego (STA) ma dostarczyć odpowiedzi na drugie główne pytanie postawione w badaniu BIG 1-98: czy leczenie sekwencyjne tamoksyfenem i letrozolem może być lepsze od monoterapii. Nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do DFS, OS, SDFS lub DDFS związanych ze zmianą leczenia w porównaniu z monoterapią (Tabela 6).

Tabela 6 Analiza leczenia sekwencyjnego dotycząca przeżycia bez choroby, z letrozolem stosowanym jako pierwszy lek endokrynologiczny (populacja ze zmianą leczenia w analizie STA)

	N	Liczba zdarzeń ¹	Wskaźnik ryzyka HR ²	(97,5% przedział ufności)	Wartość p w modelu Coxa
Letrozol → Tamoksyfen	1460	160	0.92	(0.72, 1.17)	0.42
Letrozol	1463	178			

1 Definicja protokołu, z uwzględnieniem drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego w narządzie innym niż piers, po zmianie leczenia / po ponad dwóch latach

2 Skorygowane z uwzględnieniem stosowania chemioterapii

Nie stwierdzono istotnych różnic w DFS, OS, SDFS lub DDFS w żadnej z analiz STA względem porównań par z randomizacji (Tabela 7).

Tabela 7 Analizy Leczenia Sekwencyjnego od randomizacji (STA-R) w odniesieniu do przeżycia bez choroby (populacja ITT STA-R)

	Letrozol → Tamoksyfen	Letrozol
Liczba pacjentek	1540	1546
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (definicja protokołu)	236	248
Współczynnik ryzyka ¹ (99% CI)	0.96 (0.76, 1.21)	
	Letrozol → Tamoyifen	Tamoyifen²
Liczba pacjentek	1540	1548
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (definicja protokołu)	236	269
Współczynnik ryzyka ¹ (99% CI)	0.87 (0.69, 1.09)	

1 Skorygowane w zależności od stosowania chemioterapii (tak/nie)

2 624 (40%) pacjentek selektywnie przeszło na leczenie letrozolem po rozślepieniu terapii tamoksyfenem w 2005 r.

Badanie D2407

Badanie D2407 jest otwartym, randomizowanym wielośrodkowym badaniem bezpieczeństwa stosowania, prowadzonym po uzyskaniu pozwolenia na wprowadzenie leku do obrotu, w celu porównania wpływu leczenia uzupełniającego letrozolem i tamoksyfenem na gęstość mineralną kości (BMD) i profil stężenia lipidów w surowicy. Łącznie 262 pacjentki zostały przydzielone do leczenia letrozolem przez 5 lat lub do leczenia tamoksyfenem przez 2 lata, a następnie letrozolem przez 3 lata. Po 24 miesiącach stwierdzono statystycznie istotną różnicę w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego; BMD kręgosłupa lędźwiowego (L2-L4) zmniejszyło się o 4,1% (mediana) w grupie letrozolu w porównaniu ze wzrostem o 0,3% (mediana) w grupie tamoksyfenu.

U żadnej z pacjentek z prawidłową wyjściową wartością BMD nie doszło do rozwoju osteoporozy w ciągu 2 lat leczenia i tylko u 1 pacjentki z osteopenią przed rozpoczęciem badania (T score -1.9) wystąpiła osteoporoza podczas leczenia (centralna ocena danych).

Wyniki uzyskane dla BMD kości biodrowej były podobne do wyników dla BMD kręgosłupa lędźwiowego, jednak różnice były mniej wyraźne.

Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy terapiami w odniesieniu do częstości występowania złamań - 15% w grupie letrozolu, 17% w grupie tamoksyfenu.

W grupie otrzymującej tamoksyfen mediana stężenia cholesterolu całkowitego zmniejszyła się o 16% po 6 miesiącach w porównaniu z wartościami wyjściowymi i spadek ten obserwowano również po kolejnych wizytach aż do 24 miesięcy. W grupie otrzymującej letrozol mediana stężenia cholesterolu całkowitego była względnie stała przez cały czas badania, wykazując statystycznie znamienne różnice na korzyść tamoksyfenu w każdym punkcie czasowym.

Przedłużone leczenie uzupełniające (MA-17)

W wielośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo (MA-17), z udziałem ponad 5100 kobiet po menopauzie, chorych na raka piersi z receptorami hormonalnymi lub o nieznanym statusie receptorowym, pacjentki po ukończeniu terapii uzupełniającej tamoksyfenem (4,5 do 6 lat) zostały losowo przydzielone na 5 lat do grupy otrzymującej produkt leczniczy Letrozole Fair-Med Healthcare lub placebo.

Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie bez choroby, definiowane jako okres pomiędzy randomizacją a pierwszym wystąpieniem wznowy miejscowej, odległych przerzutów lub raka drugiej piersi.

Pierwsza zaplanowana analiza pośrednia, przeprowadzona po czasie obserwacji o medianie wynoszącej około 28 miesięcy (25% pacjentek pozostawało pod obserwacją do 38 miesięcy) wykazała, że leczenie produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare znamienne zmniejszyło

ryzyko nawrotu raka piersi o 42% w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka 0,58; 95% CI 0,45; 0,76; p=0,00003). Przewagę letrozolu obserwowano niezależnie od stanu węzłów. Nie obserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do przeżywalności całkowitej: (Letrozole Fair-Med Healthcare 51 zgonów; placebo 62; współczynnik ryzyka 0,82; 95% CI 0,56; 1,19).

W konsekwencji, po dokonaniu pierwszej analizy pośredniej leczenie stosowane w badaniu zostało odkodowane i kontynuowane w badaniu otwartym, a pacjentkom z grupy placebo można było zmienić terapię na leczenie produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare przez okres do 5 lat. Ponad 60% pacjentek spełniających kryteria włączenia (bez choroby w chwili odkodowania leczenia) wybrało zmianę terapii na leczenie produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare. Do ostatecznej analizy włączono 1 551 kobiet, które zmieniły leczenie z placebo na produkt leczniczy Letrozole Fair-Med Healthcare po (mediana) 31 miesiącach (zakres 12 do 106 miesięcy) od ukończenia terapii uzupełniającej tamoksyfenem. Mediana czasu leczenia produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare po zmianie terapii wyniosła 40 miesięcy.

Ostateczna analiza wyników przeprowadzona po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 62 miesiące potwierdziła istotne zmniejszenie ryzyka wznowy raka piersi po zastosowaniu produktu leczniczego Letrozole Fair-Med Healthcare

Tabela 8 Przeżycie bez choroby i przeżywalność całkowita (zmodyfikowana populacja ITT)

	Mediana czasu obserwacji 28 miesiące			Mediana czasu obserwacji 62 miesiące ¹		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² P value	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² P value
Przeżycie bez choroby³						
Zdarzenia	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)
Wskaźnik 4-letniego DFS	94.4%	89.8%		94.4%	91.4%	
Przeżycie bez choroby³, w tym zgony z jakiegokolwiek przyczyny						
Zdarzenia	122 (4.7%)	193 (7.5%)	0.62 (0.49, 0.78)	344 (13.3%)	402 (15.5%)	0.89 (0.77, 1.03)
Wskaźnik 5-letniego DFS	90.5%	80.8%		88.8%	86.7%	
Odległe przerzuty						
Zdarzenia	57 (2.2%)	93 (3.6%)	0.61 (0.44, 0.84)	142 (5.5%)	169 (6.5%)	0.88 (0.70, 1.10)
Przeżywalność całkowita						

Zgony	51 (2.0%)	62 (2.4%)	0.82 (0.56, 1.19)	236 (9.1%)	232 (9.0%)	1.13 (0.95, 1.36)
Zgony ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9.1%)	170 ⁶ (6.6%)	0.78 (0.64, 0.96)

HR = Współczynnik ryzyka; CI = Przedział ufności

1 W chwili odkodowania badania w 2003 r. u 1551 pacjentek zrandomizowanych do grupy placebo (60% pacjentek spełniających kryteria zmiany leczenia, tzn. pozostających w okresie remisji) przeszło na leczenie letrozolem po 31 miesiącach (mediana) od randomizacji. W przedstawionych tu analizach nie uwzględniono selektywnych zmian leczenia.

2 Stratyfikacja z uwzględnieniem statusu receptorowego, stanu węzłów i wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej.

3 Definicja protokołu dla zdarzeń mających wpływ na przeżycie bez choroby: wznowa miejscowa, odległe przerzuty lub rak drugiej piersi.

4 Analiza wykazała odcięcie czasu obserwacji w momencie (dniu) zmiany leczenia (jeśli taka zmiana miała miejsce) w grupie placebo.

5 Mediana czasu obserwacji 62 miesiące.

6 Mediana czasu obserwacji do zmiany leczenia (jeśli nastąpiła) 37 miesięcy.

W dodatkowym badaniu kości MA-17, w którym pacjentki otrzymywały wapń w skojarzeniu z witaminą D, spadek wartości BMD w porównaniu ze stanem wyjściowym był większy w grupie otrzymującej produkt leczniczy Letrozole Fair-Med Healthcare niż w grupie otrzymującej placebo. Jedyna statystycznie istotna różnica wystąpiła po 2 latach i dotyczyła BMD całej kości biodrowej (mediana zmniejszenia BMD wynosząca 3,8% w grupie otrzymującej letrozol w porównaniu z medianą 2% w grupie otrzymującej placebo).

W dodatkowym badaniu lipidów MA-17 nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą otrzymującą letrozol, a grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do cholesterolu całkowitego lub którejkolwiek frakcji lipidów.

W uaktualnionym dodatkowym badaniu jakości życia nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy leczonymi grupami w całościowej ocenie stanu fizycznego i psychicznego pacjentek, ani w żadnym z obszarów badanych za pomocą skali SF-36. W skali MENQOL znamiennej więcej kobiet otrzymujących produkt leczniczy Letrozole Fair-Med Healthcare niż kobiet otrzymujących placebo było zaniepokojonych (na ogół w pierwszym roku leczenia) objawami związanymi z niedoborem estrogenów - uderzeniami gorąca i suchością pochwy. Najbardziej dokuczliwym objawem u pacjentek w obu badanych grupach, jednak występującym znamiennej częściej w grupie otrzymującej produkt leczniczy Letrozole Fair-Med Healthcare niż w grupie otrzymującej placebo, były bóle mięśni.

Leczenie neoadjuwantowe

Przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby badanie (P024) z udziałem 337 pacjentek po menopauzie z rakiem piersi, które losowo przydzielono do grupy otrzymującej produkt leczniczy Letrozole Fair-Med Healthcare w dawce 2,5 mg przez 4 miesiące lub do grupy leczonej tamoksyfenem przez 4 miesiące. W chwili rozpoczęcia badania u wszystkich pacjentek występował nowotwór w stadium zaawansowania T2-T4c, N0-2, M0, z receptorami ER i (lub) PgR i żadna z pacjentek nie kwalifikowała się do leczenia chirurgicznego oszczędzającego pierś. Na podstawie oceny klinicznej odnotowano 55% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej produkt leczniczy Letrozole Fair-Med Healthcare w porównaniu z 36% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej tamoksyfen ($p < 0,001$). Wyniki te zostały potwierdzone w badaniu ultrasonograficznym Letrozole Fair-Med Healthcare 35% w porównaniu z tamoksyfenem 25%, $p = 0,04$ oraz w mammografu (Letrozole Fair-

Med Healthcare 34% w porównaniu z tamoksyfenem 16%, $p < 0,001$). Łącznie 45% pacjentek z grupy otrzymującej produkt leczniczy Letrozole Fair-Med Healthcare w porównaniu z 35% pacjentek z grupy otrzymującej tamoksyfen ($p = 0,02$), zostało poddanych terapii oszczędzającej piersi. W okresie przedoperacyjnym trwającym 4 miesiące u 12% pacjentek leczonych produktem leczniczym Letrozole Fair-Med Healthcare oraz u 17% pacjentek leczonych tamoksyfenem wystąpiła progresja choroby w ocenie klinicznej.

Leczenie pierwszego rzutu

Przeprowadzono jedno badanie kliniczne z grupą kontrolną z użyciem metody podwójnie ślepej próby, w celu porównania letrozolu w dawce 2,5 mg i tamoksyfenu w dawce 20 mg jako leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Wśród 907 badanych kobiet wykazano przewagę letrozolu nad tamoksyfenem pod względem czasu do progresji choroby (stanowiącego pierwotny punkt końcowy) oraz ogólnej obiektywnej odpowiedzi (reakcji terapeutycznej) guza, czasu do niepowodzenia leczenia i korzyści klinicznej.

Wyniki przedstawiono w Tabeli 9:

Tabela 9 Wyniki czasu obserwacji o medianie wynoszącej 32 miesiące

Zmienna	Wskaźnik	Letrozol N =453	Tamoksyfen N =454
Czas do progresji choroby	Mediana	9.4 miesiący	6.0 miesiący
	(95% CI dla mediany)	(8.9, 11.6 miesiący)	(5.4, 6.3 miesiący)
	Wskaźnik ryzyka (HR)	0.72	
	(95% CI dla HR)	(0.62, 0.83)	
	<i>P</i>	<0.0001	
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI dla wskaźnika)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Iloraz szans	1.78	
	(95% CI ilorazu szans)	(1.32, 2.40)	
	<i>P</i>	0.0002	

Czas do progresji choroby był istotnie dłuższy, a wskaźnik odpowiedzi na leczenie był istotnie większy w grupie letrozolu, niezależnie od tego, czy zastosowano uzupełniające leczenie antyestrogenowe, czy nie. Czas do progresji choroby był istotnie dłuższy w grupie letrozolu

niezależnie od głównego miejsca lokalizacji choroby. Średni czas do progresji 12,1 miesiąca w grupie letrozolu, 6,4 miesiąca w grupie tamoksyfenu u pacjentek z chorobą ograniczoną do tkanek miękkich i 8,3 miesiąca dla letrozolu, 4,6 miesiąca dla tamoksyfenu u pacjentek z przerzutami do narządów mięszszowych. Projekt badania pozwalał pacjentkom na zmianę leczenia lub jego odstawienie w momencie wystąpienia progresji choroby. Około 50% pacjentek przeszło do przeciwnej grupy badania i dokonano prawie pełnego skrzyżowania do 36 miesiąca. Mediana czasu do skrzyżowania wynosiła 17 miesięcy (w przypadku zmiany z letrozolu na tamoksyfen) i 13 miesięcy (w przypadku zmiany z tamoksyfenu na letrozol).

Podawanie letrozolu jako leczenia pierwszego rzutu z zaawansowanym rakiem piersi spowodowało, że średnie przeżycie ogólne wynosiło 34 miesiące w porównaniu z 30 miesiącami dla tamoksyfenu (test logarytmiczny rang; $P = 0,53$, różnica nieistotna). Brak korzyści ze stosowania letrozolu w odniesieniu do przeżycia ogólnego można wyjaśnić projektem badania pozwalającym na zmianę leczenia.

Leczenie drugiego rzutu

Przeprowadzono dwa dobrze badania kliniczne z odpowiednimi grupami kontrolnymi, z porównaniem dwóch dawek letrozolu (0,5 mg i 2,5 mg) odpowiednio z octanem megestrolu i aminoglutetymidem u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, leczonych wcześniej antagonistami estrogenów.

Czas do progresji choroby nie różnił się istotnie między letrozolem w dawce 2,5 mg i octanem megestrolu ($P = 0,07$). Statystycznie istotne różnice na korzyść letrozolu w dawce 2,5 mg w porównaniu z octanem megestrolu stwierdzono w odniesieniu do wskaźnika całkowitej obiektywnej odpowiedzi guza na leczenie (24% wzgl. 16%, $P = 0,04$) oraz czasu do niepowodzenia leczenia ($P = 0,04$). Nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do przeżycia ogólnego pomiędzy tymi dwiema grupami terapeutycznymi ($P = 0,2$).

W drugim badaniu nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do wskaźnika odpowiedzi na leczenie pomiędzy letrozolem w dawce 2,5 mg i aminoglutetymidem ($P = 0,06$). Wykazano istotną statystycznie przewagę letrozolu w dawce 2,5 mg nad aminoglutetymidem pod względem czasu do progresji choroby ($P = 0,008$), czasu do niepowodzenia leczenia ($P = 0,003$) oraz przeżycia ogólnego ($P = 0,002$).

Rak piersi u mężczyzn

Nie przeprowadzono badania dotyczącego stosowania produktu leczniczego Letrozolu u mężczyzn z rakiem piersi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Letrozol jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego (średnia bezwzględna biodostępność wynosi 99,9%). Posiłek nieznacznie zmniejsza szybkość wchłaniania (mediana t_{maks} : 1 godzina na czczo wzgl. 2 godzin po posiłku i średnie C_{maks} : $129 \pm 20,3$ nmol/l na czczo i $98,7 \pm 18,6$ nmol/l po posiłku), ale zakres wchłaniania (AUC) jest niezmienny. Ponieważ niewielki wpływ posiłku na szybkość wchłaniania jest uważany za klinicznie nieistotny, letrozol może być przyjmowany bez względu na pory posiłków.

Dystrybucja

Letrozol wiąże się w z białkami osocza w około 60%, głównie z albuminami (55%). Stężenie letrozolu w erytrocytach stanowi około 80% stężenia w osoczu. Po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego izotopem węgla ^{14}C około 82% radioaktywności w osoczu stanowił niezmienny związek. Stąd ekspozycja układowa na metabolity leku jest niewielka. Letrozol jest szybko i w dużym stopniu rozprowadzany do tkanek. Jego pozorna objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi $1,87 \pm 0,47$ l/kg mc.

Metabolizm

Główną drogą eliminacji letrozolu jest klirens metaboliczny do nieaktywnego farmakologicznie metabolitu karbinolowego ($CL_m = 2,1$ l/godz.), jednak jest on stosunkowo powolny w porównaniu do przepływu krwi przez wątrobę (ok. 90 l/godz.). Stwierdzono, że zdolność do przekształcania letrozolu w ten metabolit wykazują izoenzymy 3A4 i 2A6 cytochromu P450. Powstawanie mniej ważnych, niezidentyfikowanych metabolitów oraz bezpośrednio wydalanie z moczem i kałem odgrywają jedynie mało istotną rolę w ogólnej eliminacji letrozolu. W ciągu dwóch tygodni od podania 2,5 mg letrozolu znakowanego izotopem ^{14}C zdrowym ochotniczkom po menopauzie $88,2 \pm 7,6\%$ podanego izotopu wykryto w moczu, a $3,8 \pm 0,9\%$ w kale. Co najmniej 75% radioaktywności wykrytej w moczu w ciągu 216 godzin ($84,7 \pm 7,8\%$ dawki) przypisywano glukuronidowi metabolitu karbinolowego, około 9% - dwóm niezidentyfikowanym metabolitom, a 6% - niezmiennemu letrozolowi.

Pozorny okres półtrwania w osoczu w fazie końcowej eliminacji wynosi około 2 dni. Po podawaniu dawki 2,5 mg na dobę stan równowagi stężenia osiągnąć jest w ciągu 2 do 6 tygodni. Stężenia w osoczu w stanie równowagi są około 7 razy większe niż stężenia mierzone po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg oraz 1,5 do 2 razy większe niż wartości w stanie równowagi przewidywane na podstawie stężeń mierzonych po podaniu pojedynczej dawki, co wskazuje na nieznacznie nieliniowość farmakokinetyki letrozolu po podawaniu dawki dobowej 2,5 mg. Ponieważ stężenia w stanie równowagi utrzymują się na stałym poziomie przez cały czas podawania leku, można wnioskować, że nie występuje kumulacja letrozolu.

Szczególne populacje

Pacjentki w podeszłym wieku

Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę letrozolu.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu obejmującym 19 ochotników o zróżnicowanym stopniu czynności nerek (24-godzinny klirens kreatyniny 9-116 ml/min) nie stwierdzono żadnych zmian w właściwości farmakokinetycznych letrozolu po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

W podobnym badaniu obejmującym osoby o zróżnicowanym stopniu czynności wątroby, średnie wartości AUC u ochotników z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) były o 37% większe niż u osób zdrowych, ale nadal utrzymywały się w zakresie stwierdzanym u osób bez zaburzonej czynności wątroby.

W badaniu porównującym właściwości farmakokinetyczne letrozolu po jednorazowym doustnym podaniu letrozolu ośmiu pacjentom płci męskiej z marskością wątroby i ciężką niewydolnością wątroby (stopień C według klasyfikacji Childa i Pugha) oraz zdrowym ochotnikom ($n = 8$) stwierdzono, że wartości AUC i $t_{1/2}$ (okresu półtrwania) wzrosły o odpowiednio 95% i 187%. W związku z tym u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby letrozol należy stosować ostrożnie i po rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści z zachowaniem ostrożności u poszczególnych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W różnych badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonych na standardowych gatunkach zwierząt, nie znaleziono dowodów toksyczności ogólnoustrojowej lub narządowej produktu leczniczego.

Letrozol wykazał niski stopień toksyczności ostrej w badaniach u gryzoni, którym podawano dawki do 2000 mg/kg mc. U psów letrozol wywoływał objawy umiarkowanej toksyczności przy dawce 100 mg/kg.

Objawy zaobserwowane w badaniach toksyczności przewlekłej trwających do 12 miesięcy przeprowadzonych na szczurach i psach mogą być przypisane właściwościom farmakologicznym związku. U obu gatunków wartość NOAEL (ang. *no adverse effect level*, graniczna dawka niepowodująca działań niepożądanych) wynosiła 0,3 mg/kg.

Zarówno w badaniach *in vitro*, jak i w badaniach *in vivo* nad potencjałem mutagennym letrozolu nie stwierdzono żadnych oznak genotoksyczności.

W trwającym 104 tygodnie badaniu działania rakotwórczego u szczurów nie zaobserwowano występowania u samców żadnych nowotworów związanych z leczeniem. U samic szczurów stwierdzono zmniejszoną częstość występowania łagodnych i złośliwych guzów sutka po podawaniu wszystkich dawek letrozolu. Letrozol działał toksycznie na zarodek i płód u ciężarnych samic szczura i królika po doustnym podaniu dawek istotnych klinicznie. U samic szczura, których płody przeżyły, obserwowano zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych płodu, w tym kopulastej głowy i zrośnięcia kręgów szyjnych/trzonów kręgów. Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania wad rozwojowych u królików. Nie wiadomo, czy był to pośredni skutek właściwości farmakologicznych (zahamowanie biosyntezy estrogenów) czy wynik bezpośredniego działania leku (patrz punkty 4.3 i 4.6). Obserwacje przedkliniczne ograniczały się do tych, które były związane ze znanym działaniem farmakologicznym, i są to jedyne dane dotyczące bezpieczeństwa, jakie można odnieść do stosowania u ludzi, na podstawie z badań na zwierzętach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Krzemionkowana celuloza mikrokrystaliczna, zawierająca celulozę mikrokrystaliczną i krzemionkę koloidalną bezwodną
Sól sodowa glikolanu skrobi (Typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Glikol polietylenowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Lak aluminiowy z żółcieniem pomarańczową FCF (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Letrozole Fair-Med Healthcare, 2,5 mg, tabletki powlekane, pakowany jest w blistry z Aluminium/PVC/PVDC.

Pudełka zawierają 10, 14, 28, 30 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczegółowych instrukcji dotyczących usuwania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fair-Med Healthcare GmbH
Planckstrasse 13
22765 Hamburg,
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20188

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

24/05/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/01/2014