

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lostar, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 2,5 mg letrozolu (*Letrozolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 61,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane, oznaczone symbolem „L900” po jednej stronie i „2,5” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie uzupełniające kobiet po menopauzie we wczesnym stadium zaawansowania raka piersi, u których stwierdzono obecność receptorów hormonów.
- Przedłużone leczenie uzupełniające u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat.
- Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie.
- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, występującej fizjologicznie lub wywołanej sztucznie, u których wystąpił nawrót lub progresja procesu nowotworowego, a które uprzednio były leczone lekami o działaniu antyestrogenowym.
- 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 stwierdzono skuteczności leku u pacjentek z rakiem piersi bez receptorów hormonów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjentki dorosłe oraz w podeszłym wieku

Zalecana dawka letrozolu wynosi 2,5 mg jeden raz na dobę. Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentek w podeszłym wieku.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, leczenie letrozolem należy prowadzić do czasu pojawienia się dowodów świadczących o progresji procesu nowotworowego.

W terapii uzupełniającej i w przedłużonym leczeniu uzupełniającym leczenie letrozolem 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 letrozolem może być kontynuowane przez 4 do 8 miesięcy w celu uzyskania optymalnego zmniejszenia nowotworu. Jeśli nie ma wystarczającej odpowiedzi, należy zaprzestać leczenia letrozolem oraz wyznaczyć termin operacji i (lub) omówić z pacjentką dalsze możliwości leczenia.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Lostar nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności letrozolu 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 Lostar u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 10 ml/min. Brak wystarczających danych dotyczących pacjentek z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 10 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Lostar 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).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Lostar należy przyjmować doustnie, z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Stan przed menopauzą
- 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 letrozolem należy zbadać stężenie hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) i (lub) estradiolu. Produkt leczniczy Lostar mogą otrzymywać wyłącznie kobiety po menopauzie.

Zaburzenia czynności nerek

Nie wykonano badań letrozolu u odpowiedniej liczby pacjentek z klirensem kreatyniny poniżej 10 ml/min. U tych pacjentów przed zastosowaniem letrozolu należy ocenić potencjalny stosunek korzyści do ryzyka.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh), AUC i okres półtrwania w fazie końcowej były około dwa razy większe w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. Takie pacjentki powinny dlatego pozostawać pod ścisłym nadzorem (patrz punkt 5.2).

Wpływ na kości

Letrozol jest produktem leczniczym silnie zmniejszającym stężenie estrogenu. Kobiety, u których stwierdzono w wywiadzie osteoporozę i (lub) złamanie lub, które są w grupie podwyższonego ryzyka osteoporozy powinny mieć ocenioną gęstość kości przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużonego leczenia uzupełniającego, oraz powinny być monitorowane w kierunku rozwoju osteoporozy podczas leczenia letrozolem i po okresie leczenia. Leczenie lub zapobieganie osteoporozie powinno być wprowadzone jako uzasadnione i dokładnie monitorowane. W terapii uzupełniającej można również rozważyć schemat leczenia sekwencyjnego (2 lata leczenia letrozolem, a następnie 3 lata leczenia tamoksyfenem), w zależności od profilu bezpieczeństwa u danej pacjentki (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1).

Inne ostrzeżenia

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

Ponieważ tabletki zawierają laktozę, produkt leczniczy Lostar nie jest zalecany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, ciężkim niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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 letrozolu 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.

W badaniach *in vitro* wykazano, że letrozol hamuje aktywność izoenzymów 2A6 i 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, kłopidogrel).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku okołomenopauzalnym lub rozrodczym

Produkt leczniczy Lostar 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 letrozolem 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), letrozol może powodować

wady wrodzone, gdy jest stosowany w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Lostar jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkty 4.3 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 Lostar jest przeciwwskazany podczas 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

Produkt leczniczy Lostar wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po zastosowaniu letrozolu obserwowano uczucie zmęczenia i zawroty głowy, a niezbyt często zgłaszano senność, dlatego zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych letrozolu została ustalona głównie na podstawie danych z badań klinicznych.

Działania niepożądane wystąpiły maksymalnie u około jednej trzeciej pacjentek otrzymujących letrozol 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.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych były uderzenia gorąca, hipercholesterolemia, bóle stawowe, uczucie zmęczenia, nasilone pocenie się i nudności.

Ponadto, ważnymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić po zastosowaniu produktu leczniczego Lostar 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 letrozolu została ustalona głównie na podstawie danych z badań klinicznych.

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu letrozolu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane, wymienione w Tabeli 1:

Tabela 1

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania, najczęściej występujące podano jako pierwsze, stosując następującą skalę: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często:	zakażenia układu moczowego
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Niezbyt często:	ból nowotworowy ¹
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często:	leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana:	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	hipercholesterolemia
Często:	jadłowstręt, 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
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Tachykardia, incydenty niedokrwienia serca (w tym nowe przypadki lub nasilenie już istniejącej dusznicy, dusznica wymagająca leczenia chirurgicznego, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego)
Często:	kołatania serca ¹
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 niedokrwienno-mózgowy
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	dusznica, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	nudności, niestrawność ¹ , zaparcia, ból brzucha, biegunka, wymioty
Niezbyt często:	suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia, żółtaczkę
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, 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, ból w klatce piersiowej
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 letrozol w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi tamoksyfen w monoterapii oraz pacjentkami otrzymującymi leczenie sekwencyjne letrozolem - tamoksyfenem:

Tabela 2. Monoterapia uzupełniająca letrozolem w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem – zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice

	Letrozol, 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 letrozolem – zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice

	Monoterapia letrozolem	Letrozol->Tamoksyfen	Tamoksyfen->Letrozol
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 letrozolem ** Istotnie więcej w porównaniu z monoterapią letrozolem			

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 letrozolu 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 letrozolu (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 niedokrwieny* (1,5% w porównaniu z 0,8%).

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

Działania niepożądane w obrębie kości

Dane o bezpieczeństwie stosowania leku dla kości w leczeniu uzupełniającym, patrz Tabela 2.

W przedłużonym leczeniu uzupełniającym u istotnie większej liczby pacjentek leczonych letrozolem 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 letrozolu 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano pojedyncze przypadki przedawkowania letrozolu.

Nie jest znane specyficzne 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: L02BG04.

Wyniki farmakodynamiczne

Zahamowanie stymulacji rozrostu guza przez estrogeny ma podstawowe znaczenie w terapii nowotworów, w przypadku, 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, który przekształca androgeny nadnerczowe - przede wszystkim androstenedion i testosteron - w estron i estradiol. Zatrzymanie biosyntezy estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej można dlatego osiągnąć przez wybiórcze zahamowanie aromatazy.

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje on aromatazę, konkurując o miejsce wiązania w grupie hemowej kompleksu aromataza-cytochrom P450, prowadząc do zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których występuje aromataza.

U zdrowych kobiet po menopauzie, podawany jednokrotnie letrozol w dawce 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg, obniża stężenia estronu i estradiolu w surowicy krwi odpowiednio o 75 - 78% i 78% w stosunku do wartości podstawowych. Maksymalne obniżenie jest osiągane w ciągu 48 do 78 godzin.

U kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, dawki dobowe od 0,1 do 5 mg na dobę obniżają stężenie estradiolu, estronu i siarczanu estronu w osoczu o 75 - 95% u wszystkich leczonych pacjentek w stosunku do wartości podstawowych. Po zastosowaniu dawek 0,5 mg i większych, w wielu przypadkach wartości stężenia estronu i siarczanu estronu były poniżej granicy wykrywalności, co wskazuje na mniejsze tworzenie estrogenów po tych dawkach. Zahamowanie produkcji estrogenów utrzymywało się przez cały okres leczenia u wszystkich pacjentek.

Letrozol wykazuje dużą specyficzność w hamowaniu aktywności aromatazy. Nie zaobserwowano zaburzenia nadnerczowej produkcji steroidów. U pacjentek po menopauzie, leczonych dawką dobową letrozolu 0,1 - 5 mg, nie zarejestrowano klinicznie istotnych zmian w stężeniach kortyzolu, aldosteronu, 11-deoksykortyzolu, 17-hydroksyprogesteronu i ACTH w osoczu, ani w aktywności reninowej osocza. Test pobudzania 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 oraz 5 mg, nie wykazał jakiegokolwiek zmniejszenia wytwarzania aldosteronu czy kortyzolu. W związku z tym, nie ma konieczności stosowania leczenia uzupełniającego glikokortykoidami czy mineralokortykoidami.

U zdrowych kobiet po menopauzie, po jednorazowym podaniu dawki 0,1 mg; 0,5 mg i 2,5 mg letrozolu, nie obserwowano zmian w stężeniach androgenów (androstendionu i testosteronu) w osoczu. Podobnie, u pacjentek po menopauzie, leczonych dawką dobową 0,1-5,0 mg, nie stwierdzono zmian w stężeniach androstendionu w osoczu, co świadczy o tym, że zablokowanie syntezy estrogenów nie prowadzi do gromadzenia się prekursorów androgenów. Letrozol nie zmienia stężeń LH i FSH w osoczu pacjentek, ani też czynności tarczycy ocenianej za pomocą oznaczania wychwyty TSH, T4 i T3.

Leczenie uzupełniające

Badanie BIG 1-98

Badanie BIG 1-98 było wieloośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem, w którym ponad 8 000 kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi posiadającym receptory dla hormonów losowo przydzielono do jednej z następujących grup terapii:

A. 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, następnie tamoksyfen przez 3 lata.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był okres przeżycia bez choroby (ang. *Disease-free survival* - DFS); 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 Pierwszorzędowej 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 letrozolu 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 26 miesięcy			Mediana czasu obserwacji 60 miesięcy		
	Letrozol n=4003	Tamoksyfen n=4007	HR ¹ (95% CI)	Letrozol n=4003	Tamoksyfen n=4007	HR ¹ (95% CI)
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 piers), 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 letrozolem w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem, z uwzględnieniem wyłącznie grup monoterapii (ang. *Monotherapy Arms Analysis - MAA*) (mediana czasu trwania leczenia uzupełniającego: 5 lat).

Tabela 5. Analiza Grup Monoterapii: Przeżycie bez choroby i przeżywalność całkowita przy czasie obserwacji o medianie wynoszącej 73 miesiące (populacja ITT)

	Letrozol	Tamoksyfen n=2459	HR ¹ (95% CI)	Wartość <i>p</i>
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)	

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

² Zdarzenia DFS: miejscowa wznova, 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.

³ 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	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 → Tamoksyfen	Tamoksyfen ²
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 wieloośrodkowym 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 pierwszorzędowego 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 znamiennej różnicę na korzyść tamoksyfenu w każdym punkcie czasowym.

Przedłużone leczenie uzupełniające (MA-17)

W wieloośrodkowym, 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 letrozol lub placebo.

Pierwszorzędowym 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 letrozolem znamiennej 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: (letrozol 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 letrozolem przez okres do 5 lat. Ponad 60% pacjentek spełniających kryteria włączenia (bez choroby w chwili odkodowania leczenia) wybrało zmianę terapii na leczenie letrozolem. Do ostatecznej analizy włączono 1 551 kobiet, które zmieniły leczenie z placebo na letrozol po (mediana) 31 miesiącach (zakres 12 do 106 miesięcy) od ukończenia terapii uzupełniającej tamoksyfenem. Mediana czasu leczenia letrozolem 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 letrozolu.

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

	Mediana czasu obserwacji 28 miesiące			Mediana czasu obserwacji 62 miesiące		
	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95% CI) ² wartość <i>p</i>	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95% CI) ² wartość <i>p</i>
Przeżycie bez choroby ³						
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 choroby , w tym zgony z jakiejkolwiek przyczyny ³						
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 letrozol 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 znamiennie więcej kobiet otrzymujących letrozol 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 znamiennie częściej w grupie otrzymującej letrozol 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 letrozol w dawce 2,5 mg przez 4 miesiące lub do grupy leczonej tamoksyfenem przez 4 miesiące. W chwili rozpoczynania 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 piersi. Na podstawie oceny klinicznej odnotowano 55% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej letrozol w porównaniu z 36% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej tamoksyfen ($p<0,001$). Wyniki te zostały potwierdzone w badaniu ultrasonograficznym (letrozol 35% w porównaniu z tamoksyfenem 25%, $p=0,04$) oraz w mammografii (letrozol 34% w porównaniu z tamoksyfenem 16%, $p<0,001$). Łącznie 45% pacjentek z grupy otrzymującej letrozol 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 letrozolem oraz u 17% pacjentek leczonych tamoksyfenem wystąpiła progresja choroby w ocenie klinicznej.

Leczenie pierwszego rzutu

Przeprowadzono jedno, kontrolowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie kliniczne, w celu porównania letrozolu w dawce 2,5 mg z tamoksyfenem w dawce 20 mg jako leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. U 907 badanych kobiet wykazano przewagę letrozolu nad tamoksyfenem w zakresie długości czasu do wystąpienia progresji choroby (kryterium pierwszorzędowe) i całkowitej obiektywnej odpowiedzi, czasu do niepowodzenia leczenia oraz 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 miesiące	6,0 miesiące
	(95% CI dla mediany)	(8,9; 11,6 miesiące)	(5,4; 6,3 miesiące)
	Wskaźnik ryzyka (HR)	0,72	0,72
	(95% CI dla HR)	(0,62; 0,83)	(0,62; 0,83)
	<i>p</i>	<0,0001	<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	1,78
	(95% CI ilorazu szans)	(1,32; 2,40)	(1,32; 2,40)
	<i>p</i>	0,0002	0,0002

Czas do progresji choroby był istotnie dłuższy, a wskaźnik odpowiedzi istotnie większy w grupie otrzymującej letrozol, niezależnie od wcześniejszego stosowania antyestrogenowej terapii uzupełniającej. Czas do progresji był istotnie dłuższy w grupie otrzymującej letrozol, niezależnie od głównego miejsca lokalizacji choroby. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 12,1 miesiące

dla letrozolu i 6,4 miesiące dla tamoksyfenu u pacjentek z chorobą ograniczoną do tkanek miękkich oraz medianę 8,3 miesiące dla letrozolu i 4,6 miesiące dla tamoksyfenu u pacjentek z przerzutami do narządów miękkich.

Plan badania pozwalał pacjentkom na zmianę leczenia lub jego zaprzestanie w momencie progresji choroby. Około 50% pacjentek przeszło do przeciwnej grupy badania, a zmiany leczenia były prawie całkowicie zakończone do 36 miesiąca. Mediana czasu do zmiany leczenia wyniosła 17 miesięcy (zmiana z letrozolu na tamoksyfen) i 13 miesięcy (zmiana z tamoksyfenu na letrozol).

Podawanie letrozolu w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi spowodowało, że mediana całkowitego okresu przeżycia wyniosła 34 miesiące w porównaniu z 30 miesiącami w przypadku stosowania tamoksyfenu (wartość p w logarytmicznym teście rang wyniosła 0,53, różnica nieistotna). Brak korzyści ze stosowania letrozolu w odniesieniu do całkowitego okresu przeżycia, można przypisać krzyżowemu modelowi badania.

Leczenie drugiego rzutu

Porównanie dwóch dawek letrozolu (0,5 mg i 2,5 mg) z octanem megestrolu i aminoglutetymidem było przedmiotem dwóch dobrze kontrolowanych badań klinicznych z udziałem kobiet w okresie pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi, leczonych wcześniej antyestrogenami.

Czas do progresji choroby nie różnił się w sposób istotny między letrozolem w dawce 2,5 mg i octanem megestrolu ($p=0,07$). Statystycznie istotne różnice wskazujące na przewagę leczenia letrozolem w dawce 2,5 mg nad leczeniem octanem megestrolu, stwierdzono w odniesieniu do wskaźnika całkowitej obiektywnej odpowiedzi guza na leczenie (24% w stosunku do 16%, $p=0,04$) oraz okresu do wystąpienia niepowodzenia leczenia ($p=0,04$). Nie stwierdzono istotnych różnic w całkowitej przeżywalności w obu badanych grupach ($p=0,2$).

W drugim badaniu wskaźnik odpowiedzi na leczenie nie wykazywał statystycznie istotnej różnicy między leczeniem letrozolem w dawce 2,5 mg a leczeniem aminoglutetymidem ($p=0,06$). Letrozol w dawce 2,5 mg wykazywał istotną statystycznie przewagę nad aminoglutetymidem w odniesieniu do czasu do wystąpienia progresji ($p=0,008$), czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia ($p=0,003$) i przeżywalności całkowitej ($p=0,002$).

Rak piersi u mężczyzn

Nie przeprowadzono badania dotyczącego stosowania letrozolu u mężczyzn z rakiem piersi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Letrozol jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego (średnia bezwzględna biodostępność: 99,9%). Pokarm zmniejsza nieznacznie szybkość wchłaniania (mediana t_{max} : 1 godzina na czczo, w porównaniu do 2 godziny po posiłku; a średnie C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l na czczo i $98,7 \pm 18,6$ nmol/l po posiłku), ale wielkość wchłaniania (AUC) jest niezmienną. Ponieważ uznano, że niewielki wpływ posiłku na szybkość wchłaniania nie jest istotny z klinicznego punktu widzenia, letrozol może być przyjmowany bez względu na czas posiłku.

Dystrybucja

Letrozol wiąże się z białkami osocza krwi 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 ogólnoustrojowa na metabolity jest niska. Letrozol jest szybko i w szerokim zakresie rozprowadzany do tkanek. Jego pozorna objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej wynosi około $1,87 \pm 0,471$ l/kg mc.

Metabolizm

Przemiana metaboliczna do farmakologicznie nieaktywnego metabolitu karbinolu jest główną drogą eliminacji letrozolu ($CL_m=2,1$ l/h), ale jest stosunkowo wolna, w porównaniu do wątrobowego

przepływu krwi (ok. 90 l/h). Stwierdzono, że izoenzymy 3A4 i 2A6 cytochromu P450, są zdolne do przekształcania letrozolu w ten metabolit. Powstawanie innych, mniej ważnych, niezidentyfikowanych metabolitów oraz bezpośrednie wydalanie z moczem i kałem, odgrywają mniejszą rolę w ogólnej eliminacji letrozolu. W ciągu 2 tygodni od podania 2,5 mg letrozolu znakowanego izotopem węgla ^{14}C zdrowym ochotniczkom po menopauzie, $88,2 \pm 7,6\%$ radioaktywności zostało wykryte w moczu, a $3,8 \pm 0,9\%$ w kale. Co najmniej 75% radioaktywności obecnej w moczu zebranym w ciągu 216 godzin ($84,7 \pm 7,8\%$ dawki) było w postaci pochodnej glukuronidowej metabolitu karbinolu, około 9% stanowiły dwa nieznane metabolity a 6% związek macierzysty.

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 2 dni. Po podawaniu 2,5 mg na dobę, stan stacjonarny osiągany jest w ciągu 2-6 tygodni. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym są około 7 razy większe, niż stężenia mierzone po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg, natomiast 1,5 do 2 razy większe, niż wartości w stanie stacjonarnym, przewidywane na podstawie stężeń mierzonych po podaniu pojedynczej dawki. Wskazuje to na nieznaczną nieliniowość farmakokinetyki letrozolu po podaniu dawki dobowej 2,5 mg. Ponieważ w stanie stacjonarnym wartość stężeń jest stała przez cały czas podawania leku, można wnioskować, że nie występuje kumulacja letrozolu.

Szczególne populacje pacjentek

Pacjentki w podeszłym wieku

Wiek nie ma 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 obserwowano wpływu na farmakokinetykę 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 wg skali Child-Pugh) były 37% większe, niż u osób zdrowych, ale nadal w podobnym zakresie, jak u osób bez zaburzenia czynności wątroby. W badaniu farmakokinetycznym po jednorazowym podaniu letrozolu 8 mężczyznom z marskością wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) i zdrowym ochotnikom (n=8) stwierdzono, że wartości AUC i $t_{1/2}$ zwiększyły się odpowiednio o 95% i 187%. Dlatego u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby letrozol powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności i po indywidualnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W różnorodnych badaniach nieklinicznych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, jakie wykonano na standardowych gatunkach zwierząt, nie znaleziono dowodów świadczących o ogólnoustrojowej lub specyficznie narządowej toksyczności.

W badaniu toksyczności ostrej u gryzoni, którym podawano letrozol w dawkach do 2000 mg/kg mc. stwierdzono niski stopień toksyczności. U psów, letrozol powodował objawy umiarkowanej toksyczności w dawkach 100 mg/kg mc.

W badaniach toksyczności przewlekłej (do 12 miesięcy) wykonanych na szczurach i psach zaobserwowane działania mogą być przypisane właściwościom farmakologicznym związku. Dla obu gatunków wartość NOAEL (ang. no-adverse effect level) wynosiła 0,3 mg/kg mc.

Nie wykazano działania mutagennego letrozolu w badaniach wykonanych w warunkach *in vitro* i *in vivo*.

W wykonanym na szczurach 104-tygodniowym badaniu działania rakotwórczego, nie zaobserwowano obecności nowotworów związanych z podawaniem letrozolu u samców. U samic, we wszystkich zastosowanych dawkach, stwierdzono zmniejszenie częstości występowania łagodnych i złośliwych nowotworów piersi.

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 niekliniczne ograniczały się do tych, które były związane ze znanym działaniem farmakologicznym, gdyż w oparciu o badania przeprowadzone na zwierzętach tylko takie miały znaczenie dla bezpiecznego stosowania u człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna
celuloza mikrokrystaliczna
skrobia żelowana, kukurydziana,
karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
magnezu stearynian
krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:

makrogol 8000
talk
hypromeloza
tytanu dwutlenek (E 171)
żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowania: 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Niderlandy

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

15929

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.09.2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.09.2014 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

29.11.2017.