

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Letrozole Bluefish, 2,5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg letrozolu.

Każda tabletki powlekana zawiera 61,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o średnicy 6,1 mm ( $\pm$  0,2 mm).

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie uzupełniające raka piersi z receptorami dla hormonów we wczesnym stadium zaawansowania, u kobiet po menopauzie.
- Przedłużenie leczenia uzupełniającego hormonozależnego, inwazyjnego raka piersi, po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat, u kobiet po menopauzie.
- Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie.
- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie fizjologicznej lub wywołanej sztucznie, u których nastąpił nawrót lub progresja choroby nowotworowej, a które wcześniej były leczone 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 stosowania leku u pacjentek z rakiem piersi bez receptorów dla hormonów.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku*

Zalecana dawka produktu Letrozole Bluefish wynosi 2,5 mg raz na dobę. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek w podeszłym wieku.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami leczenie produktem Letrozole Bluefish należy prowadzić do czasu pojawienia się dowodów świadczących o wyraźnej progresji procesu nowotworowego.

W terapii uzupełniającej i przedłużonym leczeniu uzupełniającym, leczenie produktem Letrozole Bluefish należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu nowotworu, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpi jako pierwsze.

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

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt Letrozole Bluefish nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Letrozole Bluefish u dzieci i młodzieży w wieku do 17 lat. Dostępne są ograniczone dane i nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

#### *Zaburzenie czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania produktu Letrozole Bluefish u pacjentek z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny wynosi  $\geq 10$  ml/min.

Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące dawkowania u pacjentek z niewydolnością nerek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu Letrozole Bluefish 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 (stopnia C wg Child-Pugh) wymagają ścisłej kontroli (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Sposób podawania

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

Należy przyjąć pominiętą dawkę natychmiast, gdy pacjentka sobie o tym przypomni. Jednakże, jeśli zbliża się pora przyjęcia następnej dawki (np. pozostały 2 lub 3 godziny) należy opuścić pominiętą dawkę i powrócić do zwykłego schemata dawkowania. Nie należy stosować podwójnej dawki, ponieważ po zastosowaniu dawek większych, niż zalecana dawka 2,5 mg obserwowano większe niż proporcjonalne zwiększenie ekspozycji układowej (patrz punkt 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stan endokrynologiczny 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 produktem Letrozole Bluefish należy zbadać stężenie hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) i (lub) estradiolu. Produkt Letrozole Bluefish mogą otrzymywać wyłącznie kobiety po menopauzie.

### Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania letrozolu u wystarczającej liczby pacjentek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min. Przed podaniem produktu Letrozole Bluefish należy dokładnie rozważyć u tych pacjentek potencjalny stosunek ryzyka do korzyści.

### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Child-Pugh), AUC i okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji 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

Produkt Letrozole Bluefish jest lekiem silnie zmniejszającym stężenie estrogenu. Kobiety z osteoporozą i (lub) złamaniami w wywiadzie lub też będące w grupie zwiększonego ryzyka osteoporozy powinny mieć obowiązkowo wykonane badanie gęstości kości przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużenia leczenia uzupełniającego, a w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia letrozolem powinny być monitorowane. Kiedy to właściwe, należy wdrożyć i uważnie monitorować odpowiednie leczenie lub profilaktykę osteoporozy. 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).

### Zapalenie i zerwanie ścięgna

Może wystąpić zapalenie i zerwanie (rzadko) ścięgna. Należy starannie kontrolować stan zdrowia pacjentek i zastosować odpowiednie środki (np. unieruchomienie) dotyczące zajętego ścięgna (patrz punkt 4.8).

### Inne ostrzeżenia

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

Ponieważ tabletki zawierają laktozę, produkt Letrozole Bluefish nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) 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 przeciwestrogenowe 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 przeciwestrogenowymi lub estrogenami.

Letrozol hamuje w warunkach *in vitro* izoenzym 2A6 cytochromu P450 i, umiarkowanie, izoenzym 2C19, ale znaczenie kliniczne tego wpływu jest nieznane. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku

jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które są eliminowane głównie przez te izoenzymy i które mają wąski indeks terapeutyczny (np. fenytoina, klopidrogel).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w okresie okołomenopauzalnym lub rozrodczym

Produkt Letrozole Bluefish powinien być stosowany wyłącznie u kobiet, u których jednoznacznie potwierdzono, że są one po menopauzie (patrz punkt 4.4). Z uwagi na doniesienia o wznowieniu czynności jajników u pacjentek podczas leczenia letrozolem mimo jednoznacznie stwierdzonego stanu 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 rozwojowych (sklejenie warg sromowych, obojnacze narządy płciowe), produkt Letrozole Bluefish może powodować wady wrodzone, gdy jest stosowany w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Letrozole Bluefish jest przeciwwskazany do stosowania podczas ciąży (patrz punkt 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 Letrozole Bluefish jest przeciwwskazany do stosowania 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 Letrozole Bluefish wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, ponieważ podczas stosowania letrozolu obserwowano zmęczenie i zawroty głowy oraz niezbyt często zgłaszano senność.

#### **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 poddanych leczeniu uzupełniającemu i przedłużonemu leczeniu uzupełniającemu. Większość działań niepożądanych wystąpiło w ciągu kilku pierwszych tygodi leczenia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych były uderzenia gorąca, hypercholesterolemia, bóle stawów, zmęczenie, nasilone pocenie i nudności.

Ponadto, ważnymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić po zastosowaniu letrozolu 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.

#### Tabelaryczne zestawienie 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**

Reakcje niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości występowania (najczęstsze działania wymieniono w pierwszej kolejności). Zastosowano następującą skalę: bardzo często:  $\geq 10\%$ ; często: od  $\geq 1\%$  do  $< 10\%$ ; niezbyt często: od  $\geq 0,1\%$  do  $< 1\%$ ; rzadko: od  $\geq 0,01\%$  do  $< 0,1\%$ ; bardzo rzadko:  $< 0,01\%$ , częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Niezbyt często:	zakażenia układu moczowego
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Niezbyt często:	ból nowotworowy <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Niezbyt często:	leukopenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Nieznana:	reakcja anafilaktyczna
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często:	hipercholesterolemia
Często:	jadłowstręt, wzmożony apetyt
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często:	depresja
Niezbyt często:	lęk (w tym nerwowość), drażliwość
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często:	ból głowy, zawroty głowy
Niezbyt często:	senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, nieprawidłowe odczuwanie bodźców (w tym parestezje i niedoczulica), zaburzenia smaku, udar naczyniowo-mózgowy, zespół cieśni nadgarstka
<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyt często	zaciąma, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie
<b>Zaburzenia serca</b>	
Często:	kołatania serca <sup>1</sup>
Niezbyt często:	tachykardia, incydenty niedokrwienia serca (w tym nowe przypadki lub nasilenie już istniejącej dławicy piersiowej, dławica wymagająca leczenia chirurgicznego, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Bardzo często:	uderzenia gorąca
Często:	nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często:	zakrzepowe zapalenie żył, w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych

Rzadko:	i głębokich, zator płuc, zakrzepica tętnicza, udar niedokrwienny mózgu
<b>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często:	duszność, kaszel
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często:	nudności, niestrawność <sup>1</sup> , zaparcia, ból brzucha, biegunka, wymioty
Niezbyt często:	suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często:	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia i żółtaczka
Nieznana:	zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często:	zwiększone pocenie
Często:	łysienie, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, grudkowo-krostkowa, łuszczycopodobna i pęcherzykowa), suchość skóry
Niezbyt często:	świąd, pokrzywka
Nieznana:	obrzęk naczynioruchowy, toksyczna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często:	bóle stawowe
Często:	bóle mięśniowe, bóle kostne <sup>1</sup> , osteoporoza, złamania kości, zapalenie stawów
Niezbyt często:	zapalenie ścięgna
Rzadko:	zerwanie ścięgna
Nieznana:	palec trzaskający
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często:	zwiększona częstość oddawania moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Często:	krwawienie z pochwy
Niezbyt często:	upławy, suchość pochwy, ból piersi
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często:	zmęczenie (w tym osłabienie, złe samopoczucie ogólne)
Często:	obrzęki obwodowe, ból w klatce piersiowej
Niezbyt często:	obrzęki uogólnione, suchość błon śluzowych, zwiększone pragnienie, gorączka
<b>Badania</b>	
Często:	zwiększenie masy ciała
Niezbyt często:	zmniejszenie masy ciała

<sup>1</sup> 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 N= 2448		Tamoksyfen, częstość występowania N= 2447	
	Podczas leczenia (Mediana czasu obserwacji 5 lat)	W jakimkolwiek czasie po randomizacji (Mediana czasu obserwacji 8 lat)	Podczas leczenia (Mediana czasu obserwacji 5 lat)	W jakimkolwiek czasie po randomizacji (Mediana czasu obserwacji 8 lat)
Złamanie kości	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Osteoporoza	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Zdarzenia zakrzepowo- zatorowe	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Zawał mięśnia sercowego	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Hiperplazja endometrium /rak endometrium	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%
Uwaga: „Podczas leczenia“ obejmuje 30 dni po podaniu ostatniej dawki. „W jakimkolwiek czasie po randomizacji“ obejmuje czas obserwacji po zakończeniu lub przerwaniu badania po jego zaprzestaniu.				
Różnice w oparciu o współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności				

**Tabela 3 Leczenie sekwencyjne w porównaniu z monoterapią letrozolem – zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice**

	Monoterapia letrozolem	Letrozol ->tamoksyfen	Tamoksyfen-> letrozol
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 lat	2 lata->3 lat	2 lata->3 lat
Złamania kości	10,0%	7,7% *	9,7%
Zaburzenia proliferacyjne endometrium	0,7%	3,4% **	1,7% **
Hipercholesterolemia	52,5%	44,2% *	40,8% *
Uderzenia gorąca	37,6%	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): dławica 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 niedokrwienny (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: dławicę wymagającą leczenia chirurgicznego (0,8% w porównaniu z 0,6%); nowe przypadki dławicy lub nasilenie istniejącej dławicy (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 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 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Zgłaszano jedynie pojedyncze przypadki przedawkowania letrozolu.

Nie istnieje swoiste postępowanie w przypadku przedawkowania.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leczenie endokrynologiczne. Antagoniści hormonów i ich pochodne: inhibitor aromatazy. Kod ATC: L02B G04

#### Działanie farmakodynamiczne

Zahamowanie stymulacji wzrostu guza przez estrogeny jest warunkiem wstępnym odpowiedzi na leczenie w przypadkach, gdy tkanka nowotworowa jest zależna od obecności estrogenów i gdy stosuje się 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. W związku z tym zatrzymanie biosyntezy estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej może być osiągnięte przez wybiórcze zahamowanie enzymu aromatazy.

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazę poprzez konkurencyjne wiązanie się z hemem aromatazy-cytochromu P450, co prowadzi do zmniejszenia biosyntezy estrogenu we wszystkich tkankach, w których jest obecny.



U zdrowych kobiet po menopauzie podawanie pojedynczych dawek 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg letrozolu prowadzi do zmniejszenia stężenia estronu i estradiolu w surowicy o odpowiednio 75%, 78% i 78% w stosunku do początkowych. Maksymalne zmniejszenie uzyskuje się w ciągu 48–78 godzin.

U pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi dawki dobowe od 0,1 mg do 5 mg zmniejszają stężenia estradiolu, estronu i siarczanu estronu w osoczu o 75–95% w porównaniu do stanu początkowego u wszystkich leczonych pacjentek. Po dawkach 0,5 mg i większych w wielu przypadkach oznaczane wartości stężenia estronu i siarczanu estronu nie osiągały granicy wykrywalności, co wskazuje na większy stopień zahamowania syntezy estrogenów po stosowaniu tych dawek. Zahamowanie syntezy estrogenów utrzymywało się w całym okresie leczenia u wszystkich tych pacjentek.

Letrozol wykazuje dużą specyficzność w hamowaniu aktywności aromatazy. Nie zaobserwowano zaburzenia nadnerczowej produkcji steroidów. Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian stężenia kortyzolu, aldosteronu, 11-deokykortyzolu, 17-hydroksy-progesteronu i ACTH w osoczu lub aktywności reninowej osocza wśród pacjentek po menopauzie leczonych letrozolem w dawce dobowej od 0,1 do 5 mg. Test stymulacji ACTH wykonany po 6 i 12 tygodniach leczenia dawkami dobowymi 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg i 5 mg nie wskazywał jakiegokolwiek zmniejszania wytwarzania aldosteronu lub kortyzolu. W związku z tym nie jest konieczna suplementacja glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów.

Nie stwierdzono zmian stężenia androgenów (androstenedionu i testosteronu) w osoczu, u zdrowych kobiet po menopauzie, po podaniu pojedynczych dawek 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg letrozolu ani zmian stężenia androstenedionu w osoczu wśród pacjentek po menopauzie leczonych dawkami dobowymi od 0,1 mg do 5 mg leku, co wskazuje na to, że blokada biosyntezy estrogenów nie prowadzi do kumulacji prekursorów androgenów. U pacjentek letrozol nie zmienia stężeń LH i FSH w osoczu ani czynności tarczycy ocenianej na podstawie oznaczeń TSH i T<sub>4</sub> oraz testu wychwyty T<sub>3</sub>.

## **Leczenie uzupełniające**

### **Badanie BIG 1-98**

Badanie BIG 1-98 było wielośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem, w którym ponad 8000 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, a następnie tamoksyfen przez 3 lata

Pierwszorzędowym punktem końcowym był okres przeżycia bez choroby (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 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	Współczynnik ryzyka <sup>1</sup> (95% CI) <i>p</i>	Letrozol N=4003	Tamoksyfen N=4007	Współczynnik ryzyka <sup>1</sup> (95% CI) <i>p</i>
Przeżycie bez choroby (pierwszorzędowy) - zdarzenia (definicja protokołu) <sup>2</sup>	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Przeżywalność całkowita (drugorzędowy)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

CI = Przedział ufności

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

<sup>2</sup>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 96 miesięcy (populacja ITT)**

	Letrozol N=2463	Tamoksyfen N=2459	Współczynnik ryzyka <sup>1</sup> (95% CI)	Wartość <i>p</i>
Zdarzenia DFS (pierwszorzędowy) <sup>2</sup>	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Czas do odległych przerzutów (drugorzędowy)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Przeżywalność całkowita (drugorzędowy) - zgony	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Analiza ucięta DFS <sup>3</sup>	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Analiza ucięta OS <sup>3</sup>	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

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

<sup>2</sup>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.

<sup>3</sup>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 <sup>1</sup>	Współczynnik ryzyka <sup>2</sup>	(95% przedział ufności)	Wartość p w modelu Coxa
[Letrozol →]Tamoksyfen	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
Letrozol	1464	249			

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

<sup>2</sup>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)	330	319
Współczynnik ryzyka <sup>1</sup> (99% CI)	1.04 (0.85, 1.27)	
	Letrozol → Tamoksyfen	Tamoksyfen <sup>2</sup>
Liczba pacjentek	1540	1548
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (definicja protokołu)	330	353
Współczynnik ryzyka <sup>1</sup> (99% CI)	0.92 (0.75, 1.12)	

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

<sup>2</sup>626 (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 produktu leczniczego 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 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.

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 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 1551 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 miesięcy			Mediana czasu obserwacji 62 miesiące		
	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95% CI) <sup>2</sup> wartość <i>p</i>	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95% CI) <sup>2</sup> wartość <i>p</i>
<b>Przeżycie bez choroby<sup>3</sup></b>						
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%	
<b>Przeżycie bez choroby<sup>3</sup> w tym zgony z jakiegokolwiek przyczyny</b>						
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)
<b>Przeżywalność całkowita</b>						
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 <sup>4</sup>				236 <sup>5</sup> (9,1%)	170 <sup>6</sup> (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = Współczynnik ryzyka; CI = Przedział ufności

<sup>1</sup>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.

<sup>2</sup> Stratyfikacja z uwzględnieniem statusu receptorowego, stanu węzłów i wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej.

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

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

<sup>5</sup>Mediana czasu obserwacji 62 miesiące.

<sup>6</sup>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, zmniejszenie 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 znamienne 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 znamienne 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 produkt leczniczy 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 badanie kliniczne, z podwójnie ślepą próbą, porównujące letrozol w dawce 2,5 mg i tamoksyfen w dawce 20 mg w terapii pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi. U 907 kobiet letrozol przewyższał tamoksyfen w zakresie następujących parametrów: czasu do wystąpienia progresji choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy), całkowitej odpowiedzi obiektywnej, czasu do niepowodzenia leczenia oraz korzyści klinicznej.

Wyniki podsumowano w tabeli 9.

**Tabela 9 Wyniki po okresie obserwacji, którego mediana wynosi 32 miesiące**

Zmienna	Statystyka	Letrozol n=453	Tamoksyfen n=454
Czas do progresji	Mediana	9,4 miesiąca	6,0 miesięcy
	(95% CI)	(8,9; 11,6 miesiąca)	(5,4; 6,3 miesiąca)
	Współczynnik ryzyka (HR)	0,72	
	(95% CI)	(0,62; 0,83)	
	Poziom istotności p	<0,0001	
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi	CR + PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI <sup>1</sup> )	(28; 36%)	(17; 25%)
	Iloraz szans	1,78	
	(95% CI)	(1,32; 2,40)	
		p = 0,0002	

Czas do progresji choroby był istotnie dłuższy i wskaźnik obiektywnej reakcji na leczenie był istotnie większy podczas stosowania letrozolu, niezależnie od tego, czy zastosowano uzupełniające leczenie przeciwestrogenowe, czy nie. Czas do progresji choroby był także istotnie dłuższy w przypadku stosowania

letrozolu, niezależnie od głównej lokalizacji przerzutów. Mediana czasu do progresji wynosiła 12,1 miesiąca w grupie letrozolu i 6,4 miesiąca w grupie tamoksyfenu u pacjentek z chorobą ograniczoną do tkanek miękkich oraz 8,3 miesiąca w grupie letrozolu i 4,6 miesiąca w grupie tamoksyfenu u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych.

Schemat badania pozwalał pacjentkom na zmianę leczenia lub rezygnację z udziału w badaniu w przypadku progresji choroby. Około 50% pacjentek przeszło do przeciwnego ramienia badania, a zmiany zostały rzeczywiście zakończone do 36 miesięcy. Mediana czasu do zmiany leczenia z letrozolu na tamoksyfen wynosiła 17 miesięcy i 13 miesięcy z tamoksyfenu na letrozol.

Stosowanie letrozolu jako leczenia pierwszego rzutu w zaawansowanym raku piersi skutkowało 34-miesięcznym okresem przeżycia całkowitego (mediana) w porównaniu do 30 miesięcy po użyciu tamoksyfenu (logarytmiczny test rang  $p=0,53$ , nieistotne). Brak korzystnego wpływu letrozolu na przeżycie całkowite można wyjaśnić schematem badania, który pozwalał na zmianę leku.

### Leczenie drugiego rzutu

Przeprowadzono dwa dobrze kontrolowane badania kliniczne, w których porównywano dwie dawki letrozolu (0,5 mg i 2,5 mg) z octanem megestrolu i aminoglutetymidem u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, leczonych wcześniej przeciwestrogenami.

Czas do progresji choroby w grupie przyjmującej letrozol w dawce 2,5 mg i w grupie otrzymującej octan megestrolu ( $p=0,07$ ) nie różnił się statystycznie istotną różnicę, wskazującą na przewagę letrozolu w dawce 2,5 mg nad octanem megestrolu, w całkowitej obiektywnej odpowiedzi guza na leczenie (24% w porównaniu do 16%,  $p=0,04$ ) i czasu do wystąpienia niepowodzenia terapeutycznego ( $p=0,04$ ). Brak było istotnych różnic w przeżyciu całkowitym między badanymi ramionami ( $p=0,2$ ).

W drugim badaniu wskaźnik odpowiedzi na leczenie nie różnił się statystycznie istotną różnicę między letrozolem 2,5 mg, a aminoglutetymidem ( $p=0,06$ ). Letrozol w dawce 2,5 mg wykazał istotną statystycznie przewagę nad aminoglutetymidem w zakresie czasu do wystąpienia progresji ( $p=0,008$ ), czasu do wystąpienia niepowodzenia terapeutycznego ( $p=0,003$ ) i przeżycia całkowitego ( $p=0,002$ ).

### 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 układu pokarmowego. Średnia bezwzględna dostępność biologiczna wynosi 99,9%. Pokarm nieznacznie zmniejsza szybkość wchłaniania leku (mediana  $t_{max}$ : 1 godzina na czczo wobec 2 godzin po posiłku i średnie  $C_{max}$ :  $129 \pm 20,3$  nmol/l na czczo w porównaniu do  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l po posiłku) jednak nie stwierdza się zmiany wielkości wchłaniania (AUC). Niewielkiego wpływu na szybkość wchłaniania nie uważa się za istotny klinicznie, dlatego letrozol może być przyjmowany bez względu na posiłki.

### Dystrybucja

Stopień wiązania się letrozolu z białkami osocza wynosi około 60%, przy czym lek wiąże się głównie z albuminami (55%). Stężenie letrozolu w erytrocytach wynosi około 80% stężenia w osoczu. Po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego węglem  $^{14}C$  około 82% radioaktywności stanowił niezmienny związek. Dlatego też ogólny wpływ metabolitów na organizm jest niewielki. Letrozol ulega szybkiej i w dużym stopniu dystrybucji do tkanek. Jego pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około  $1,87 \pm 0,47$  l/kg mc.

## Metabolizm

Główną drogą eliminacji letrozolu jest klirens metaboliczny do nieczynnego farmakologicznie metabolitu karbinolu ( $CL_m = 2,1$  l/h), jednak jest on względnie powolny w porównaniu z przepływem krwi przez wątrobę (około 90 l/h). Stwierdzono, że zdolność do przekształcania letrozolu do tego metabolitu wykazują izoenzymy 3A4 i 2A6 cytochromu P450. Powstawanie mniej istotnych, niezidentyfikowanych metabolitów i bezpośrednio wydalanie z moczem i z kałem odgrywają jedynie mało istotną rolę w całkowitej eliminacji letrozolu. W ciągu 2 tygodni po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego węglem  $^{14}C$  zdrowym ochotniczkom po menopauzie  $88,2 \pm 7,6\%$  radioaktywności wykrywano w moczu i  $3,8 \pm 0,9\%$  w kale. Co najmniej 75% radioaktywności wykrytej w moczu w okresie do 216 godzin ( $84,7 \pm 7,8\%$  dawki) przypisywano glukuronidowi metabolitu karbinolowego, około 9% - dwóm niezidentyfikowanym metabolitom, a 6% - niezmiennemu letrozolowi.

## Eliminacja

Pozorny końcowy okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 2 dni. Po codziennym podawaniu dawki 2,5 mg stan równowagi stacjonarnej jest osiągnięty w ciągu 2–6 tygodni. Wartości stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym są około 7 razy większe niż stężenia mierzone po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg i od 1,5 do 2 razy większe niż wartości w stanie stacjonarnym przewidywane na podstawie oznaczeń stężenia po podaniu pojedynczej dawki, co wskazuje na niewielką nieliniowość farmakokinetyki letrozolu po codziennym podawaniu go w dawce 2,5 mg. Ponieważ w stanie stacjonarnym stężenia utrzymują się przez cały czas, można stąd wywnioskować, że nie występuje ciągła kumulacja letrozolu.

## Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka letrozolu była proporcjonalna do dawki po podaniu doustnym pojedynczych dawek do 10 mg (zakres dawek: od 0,01 do 30 mg) oraz po podaniu dawek dobowych do 1 mg (zakres dawek: od 0,1 do 5 mg). Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 30 mg wystąpiło nieznacznie ponad proporcjonalne zwiększenie wartości AUC. Ponadproporcjonalność dawki wynika prawdopodobnie z nasycenia metabolicznych procesów eliminacji. Wartości stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnięte były po 1 do 2 miesięcy dla wszystkich badanych schematów dawkowania (0,1-5 mg)

## Szczególne grupy pacjentów

### *Pacjentki w podeszłym wieku*

Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę letrozolu.

### *Zaburzenia czynności nerek*

W badaniu obejmującym 19 ochotników z różnymi stopniami wydolności nerek (z całodobowym klirensiem kreatyniny wynoszącym od 9 do 116 ml/min) nie stwierdzono wpływu na farmakokinetykę letrozolu po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg. W uzupełnieniu do powyższego badania, oceniającego wpływ zaburzenia czynności nerek na letrozol, przeprowadzono analizę zmienności na podstawie danych z dwóch głównych badań (badanie AR/BC2 i badanie AR/BC3). Obliczony klirens kreatyniny ( $CL_{kr}$ ) [zakres w badaniu AR/BC2: od 19 do 187 ml/min; zakres w badaniu AR/BC3: od 10 do 180 ml/min] nie wykazywał statystycznie istotnego związku z minimalnymi stężeniami letrozolu w osoczu w stanie stacjonarnym ( $C_{min}$ ). Ponadto, dane uzyskane z badań AR/BC2 i AR/BC3 dotyczących leczenia drugiego rzutu raka piersi z przerzutami nie wykazały niekorzystnego wpływu letrozolu na  $CL_{kr}$  lub zaburzenie czynności nerek. W związku z tym, nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny  $\geq 10$  ml/min). Dostępna jest niewielka ilość informacji na temat pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 10$  ml/min).

### *Zaburzenie czynności wątroby*

W podobnym badaniu obejmującym osoby z różnymi stopniami wydolności wątroby, średnie wartości AUC u ochotników z umiarkowaną niewydolnością wątroby (B według Childa-Pugh) były 37% większe, niż



u zdrowych osób, choć utrzymywały się w zakresie stwierdzanym u osób z prawidłową czynnością wątroby. Porównanie farmakokinetyki letrozolu po jednorazowym podaniu doustnym 8 mężczyznom z marskością wątroby i ciężką niewydolnością wątroby (C według Child-Pugh) z farmakokinetyką tego leku u zdrowych ochotników (n=8) wykazało zwiększenie AUC i okresu półtrwania o odpowiednio 95% i 187%. W związku z tym, letrozol powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i po rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści u każdego z pacjentów.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W różnych badaniach nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonych na standardowych gatunkach zwierząt, nie znaleziono dowodów świadczących o toksyczności ogólnoustrojowej lub specyficznej toksyczności narządowej leku.

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

W badaniach toksyczności wielokrotnie podawanych dawek przez okres do 12 miesięcy przeprowadzonych u szczurów i psów, najważniejsze obserwacje można przypisać działaniu farmakologicznemu związku. Dla obu gatunków wartość NOAEL (ang. *no-adverse effect level* – graniczna dawka, nie powodująca działań niepożądanych) wynosiła 0,3 mg/kg mc.

Doustne podanie letrozolu samicom szczura powodowało zmniejszenie liczby kryć i występowania ciąży oraz zwiększenie częstości utraty ciąży przed zagnieżdżeniem się zarodka.

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

W trwającym 104 tygodnie badaniu nad rakotwórczością przeprowadzonym na szczurach nie stwierdzono występowania u samców jakichkolwiek nowotworów związanych z podawaniem letrozolu. U samic stwierdzono natomiast zmniejszenie częstości występowania łagodnych i złośliwych guzów sutka dla wszystkich dawek letrozolu.

W trwającym 104 tygodnie badaniu nad rakotwórczością przeprowadzonym na myszach nie stwierdzono występowania u samców jakichkolwiek nowotworów związanych z podawaniem letrozolu. U samic stwierdzono natomiast zwiększenie częstości występowania łagodnych guzów warstwy ziarnistej osłonki jajników dla wszystkich dawek letrozolu. Uważa się, że guzy te są związane z farmakologicznym hamowaniem syntezy estrogenów i mogą być spowodowane zwiększonym stężeniem hormonu luteinizującego, wynikającym ze zmniejszenia stężenia krążących estrogenów.

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 kopolastej 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 zostały ograniczone do tych, które wiążą się z uznanym działaniem farmakologicznym leku, gdyż spośród badań przeprowadzonych na zwierzętach tylko te miały znaczenie dla bezpieczeństwa stosowania u ludzi.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Krzemionka koloidalna, bezwodna  
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry 02B38014:

Makrogol 4000  
Hypromeloz 5 cP  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium

Wielkości opakowań: 30 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

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

Bluefish Pharmaceuticals AB, P.O. Box 49013, 100 28 Stockholm, Szwecja.

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

17025

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.06.2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.07.2015

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

26.09.2019