

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trozol, 2,5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: żółcień pomarańczowa FCF (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Żółte, okrągłe, dwuwypukłe, tabletki powlekane z wytłoczoną liczbą „2,5” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie uzupełniające kobiet po menopauzie z rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, 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 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 stwierdzono skuteczności produktu leczniczego u pacjentek z rakiem piersi bez receptorów hormonów.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Pacjentki dorosłe oraz w podeszłym wieku*

Zalecana dawka produktu leczniczego Trozel wynosi 2,5 mg 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 produktem Trozel należy prowadzić do czasu pojawienia się dowodów świadczących o progresji procesu

nowotworowego.

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

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

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

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Trozel 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 Trozel u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi  $\geq 10$  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 Trozel 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 Trozel 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 produktem Trozel należy zbadać stężenie hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) i (lub) estradiolu. Produkt leczniczy Trozel 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 produktu leczniczego należy ocenić potencjalny stosunek korzyści do ryzyka.

#### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C w skali Child-Pugh), ekspozycja i okres półtrwania w fazie końcowej były około dwa razy większe w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. Takie pacjentki powinny więc być ściśle monitorowane (patrz punkt 5.2).

#### Wpływ na kości

Produkt leczniczy Trozel silnie zmniejsza stężenie estrogenu. Kobiety, u których stwierdzono w wywiadzie osteoporozę i (lub) złamania 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 Trozel z tamoksyfenem, innymi lekami przeciwestrogenowymi lub lekami zawierającymi estrogen, ponieważ substancje te mogą osłabiać działanie farmakologiczne letrozolu (patrz punkt 4.5).

Żółcień pomarańczowa FCF może powodować reakcje alergiczne.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Letrozol jest częściowo metabolizowany z udziałem CYP2A6 i CYP3A4. Cymetydyna, słaby, niespecyficzny inhibitor enzymów CYP450 nie wpływała 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.

W badaniach *in vitro* wykazano, że letrozol hamuje aktywność izoenzymów 2A6 i umiarkowanie, 2C19 cytochromu P450, ale znaczenie kliniczne tego wpływu jest nieznanne. Należy dlatego zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków, które są metabolizowane głównie przez te izoenzymy i które mają wąski indeks terapeutyczny (np. fenytoina, klopidogrel).

### **4.6 Cięża i laktacja**

#### Kobiety w wieku okołomenopauzalnym lub rozrodczym

Produkt leczniczy Trozel należy stosować 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, to 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 rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Produkt Trozel 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 Trozel 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 Trozel 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 stawów, uczucie zmęczenia, nasilone pocenie się i nudności.

Ponadto, ważnymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić po zastosowaniu produktu leczniczego Trozel 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  $\geq 10\%$ , często  $\geq 1\%$  do  $<10\%$ , niezbyt często  $\geq 0,1\%$  do  $<1\%$ , rzadko  $\geq 0,01\%$  do  $\geq 0,1\%$ , 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>	
Częstość nieznana:	reakcja anafilaktyczna
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często:	hipercholesterolemia
Często:	jadłowstręt, zwiększenie łaknienia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często:	depresja
Niezbyt często:	lęk (w tym nerwowość), drażliwość
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często:	bóle głowy, zawroty głowy
Niezbyt często:	senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, zaburzenia czucia (w tym parestezje, niedoczulica), zaburzenia smaku, zdarzenia mózgowo-naczyniowe, zespół cieśni nadgarstka
<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyt często:	zaćma, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie
<b>Zaburzenia serca</b>	
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:	kołatanie serca <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
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 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> , zaparcie, ból brzucha, biegunka, wymioty
Niezbyt często:	suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często:	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia, żółtaczka
Częstość	zapalenie wątroby

nieznana:	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często:	zwiększona potliwość
Często:	łysienie, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka przypominająca zmiany łuszczycowe i wysypka pęcherzykowa), suchość skóry
Niezbyt często:	świąd, pokrzywka
Częstość nieznana:	obrzęk naczynioruchowy toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często:	bóle stawów
Często:	bóle mięśni, bóle kości <sup>1</sup> , osteoporoza, złamania kości, zapalenie stawów
Częstość nieznana:	palec zatrząskujący
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często:	zwiększenie częstości oddawania moczu
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Często:	krwawienia z dróg rodnych
Niezbyt często:	wydzielina z dróg rodnych, suchość pochwy, bóle piersi
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często:	uczucie zmęczenia (w tym astenia, złe samopoczucie ogólne)
Często:	obrzęk obwodowy, ból w klatce piersiowej
Niezbyt często:	obrzęk ogólny, suchość błon śluzowych, wzmożone pragnienie, gorączka
<b>Badania diagnostyczne</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 Uzupełniająca monoterapia letrozolem w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem – zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice**

	<b>Letrozol, częstość występowania</b>	<b>Tamoksyfen, częstość występowania</b>
	N=2448	N=2447

	Podczas leczenia (mediana 5 lat)	Jakikolwiek czas po randomizacji (mediana 8 lat)	Podczas leczenia (mediana 5 lat)	Jakikolwiek czas po randomizacji (mediana 8 lat)
Złamanie kości	10,2% (13,8%)	14,7%	7,2% (10,5%)	11,4%
Osteoporoza	5,1% (5,1%)	5,1%	2,7% (2,7%)	2,7%
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	2,1% (2,9%)	3,2%	3,6% (4,5%)	4,6%
Zawał mięśnia sercowego	1,0% (1,5%)	1,7%	0,5% (1,0%)	1,1%
Hiperplazja endometrium /rak	0,2% (0,4%)	0,4%	2,3% (2,9%)	2,9%

Uwaga: „Podczas leczenia” obejmuje 30 dni po podaniu ostatniej dawki. „Jakikolwiek czas po randomizacji” obejmuje czas obserwacji po zakończeniu lub przerwaniu leczenia w ramach badania.  
Różnice w oparciu o współczynnik ryzyka i 95% przedziały 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 lata	2 lata->3 lata
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	37,7%	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 działania niepożądane odpowiednio dla letrozolu i tamoksyfenu (mediana czasu trwania leczenia 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 niedokrwienny (2,1% w porównaniu z 1,9%).

W przedłużonym leczeniu uzupełniającym odpowiednio 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 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 dla letrozolu i 3 lata dla 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](mailto: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 razie przedawkowania. Należy zastosować leczenie objawowe oraz podtrzymujące.

### **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 pobudzania wzrostu guza przez estrogeny ma podstawowe znaczenie w leczeniu nowotworów, w sytuacji, gdy rozrost tkanki nowotworowej zależy od obecności estrogenów i jest stosowane leczenie hormonalne. U kobiet po menopauzie, estrogeny powstają głównie w wyniku działania enzymu - aromatazy, który przekształca androgeny nadnerczowe - przede wszystkim androstendion i testosteron w estron i estradiol. Zahamowanie biosyntezy estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej można osiągnąć przez wybiórcze zahamowanie aromatazy.

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

U zdrowych kobiet po menopauzie, jednorazowe podanie dawki 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg letrozolu, zmniejsza stężenie estronu i estradiolu w surowicy krwi odpowiednio o 75 - 78% i 78% w porównaniu do wartości podstawowych. Maksymalne zmniejszenie jest osiągane w ciągu 48 - 78h.

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



Letrozol wykazuje dużą specyficzną w hamowaniu aktywności aromatazy. Nie zaobserwowano zaburzenia nadnerczowej produkcji steroidów. U pacjentek po menopauzie, leczonych dawką dobową letrozolu 0,1 do 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 mg; 2,5 mg oraz 5 mg, nie wykazał zmniejszenia wytwarzania aldosteronu czy kortyzolu. W związku z tym, nie ma konieczności stosowania suplementacji 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. U pacjentek po menopauzie, leczonych dobową dawką 0,1- 5 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 wywiera wpływu na aktywność LH i FSH w osoczu pacjentek, ani czynność tarczycy ocenianej za pomocą testu wychwyty TSH, T4 i T3.

### Leczenie uzupełniające

#### *Badanie BIG 1-98*

Badanie BIG 1-98 było wielośrodkowym, 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)**

<b>Pierwszorzędowa Analiza Główna</b>						
	<b>Mediana czasu obserwacji 26 miesięcy</b>			<b>Mediana czasu obserwacji 60 miesięcy</b>		
	<b>Letrozol n=4003</b>	<b>Tamoksyfen n=4007</b>	<b>HR<sup>1</sup> (95% CI)</b>	<b>Letrozol n=4003</b>	<b>Tamoksyfen n=4007</b>	<b>HR<sup>1</sup> (95% CI)</b>
Przeżycie bez choroby (pierwszorzędowy) - zdarzenia (definicja	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008

protokołu <sup>2</sup> )						
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						
<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 96 miesięcy (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 po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 73 miesiące (populacja ITT)**

	Letrozol N=2463	Tamoksyfen n=2459	HR <sup>1</sup> (95% CI)	Wartość <i>p</i>
Zdarzenia DFS (pierwszorzędowy) <sup>2</sup>	626	698	0,87 (0,78; 0,99)	0,01
Czas do odległych przerzutów (drugorzędowy)	301	342	0,86 (0,72; 1,00)	0,06
Przeżywalność całkowita (drugorzędowy) - zgony	393	436	0,89 (0,75; 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>	HR <sup>2</sup>	(97,5% przedział ufności)	Wartość <i>p</i> 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)**

	<b>Letrozol → Tamoksyfen</b>	<b>Letrozol</b>
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)	
	<b>Letrozol → Tamoksyfen</b>	<b>Tamoksyfen<sup>2</sup></b>
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 odkodowaniu 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 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.

Pierwszorzędownym 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 znacząco 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) <sup>2</sup> wartość $p$	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95% CI) <sup>2</sup> wartość $p$
<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%	
<b>Odległe przerzuty</b>						
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, 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 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 rozpoczęcia badania u wszystkich pacjentek występował nowotwór w stadium zaawansowania T2-T4c, N0-2, M0, z receptorami ER i (lub) PgR i żadna z pacjentek nie kwalifikowała się do leczenia chirurgicznego oszczędzającego pierś. Na podstawie oceny klinicznej odnotowano 55% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej 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 pierś. 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
<b>Czas do progresji choroby</b>	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
<b>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)</b>	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 przeciwestrogenowej 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 mięszowych.

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 lekami przeciwestrogenowymi.

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%). Posiłek zmniejsza nieznacznie szybkość wchłaniania (mediana  $t_{max}$ : 1 godzina na czczo w porównaniu do 2 godzin po posiłku; a średnia  $C_{max}$ :  $129 \pm 20,3$  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 stanowi niezmienny związek. Dlatego ekspozycja ogólnoustrojowa na metabolity jest niska. Letrozol jest szybko i w szerokim zakresie rozprowadzany do tkanek. Jego pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarym wynosi około  $1,87 \pm 0,47$  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 zebrany w ciągu 216 godzin ( $84,7 \pm 7,8\%$  dawki) było w postaci pochodnej glukuronidowej metabolitu karbinolu, około 9% stanowiły dwa nieznanne metabolity a 6% związek macierzysty.

### Wydalanie

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 do 6 tygodni. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarym jest około 7 razy wyższe niż stężenie mierzone po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg, oraz 1,5 do 2 razy wyższe niż wartości w stanie stacjonarym szacowane na podstawie stężenia mierzonego po podaniu pojedynczej dawki. Wskazuje to tym samym na nieznaczną nieliniowość farmakokinetyki letrozolu po podaniu dawki dobowej 2,5 mg. Ponieważ stężenie w stanie stacjonarym utrzymuje się na stałym poziomie przez cały czas podawania leku, można przyjąć, że nie występuje kumulacja letrozolu.

### Liniowość lub 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. Ponad proporcjonalne zwiększenie dawki wynika prawdopodobnie z nasycenia metabolicznych procesów eliminacji. Wartości stężenia w osoczu w stanie stacjonarym osiągnięte były po 1 do 2 miesięcy dla wszystkich badanych schematów dawkowania (0,1-5 mg).

### Specjalne populacje

#### *Pacjentki w podeszłym wieku*

Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę letrozolu.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W badaniu z udziałem 19 ochotników o zróżnicowanej wydolności nerek (24-godzinny klirens kreatyniny 9-116 ml/min), nie obserwowano wpływu na farmakokinetykę letrozolu po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg.

Oprócz powyższego badania oceniającego wpływ zaburzeń czynności nerek na działanie letrozolu, przeprowadzono analizę kowariancji z wykorzystaniem danych z dwóch badań osiowych (badanie AR/BC2 i badanie AR/BC3). Szacowany klirens kreatyniny (CLcr) [zakres wartości w badaniu AR/BC2: 19 do 187 ml/min; zakres wartości w badaniu AR/BC3: 10 do 180 ml/min] nie wykazał statystycznie istotnego związku pomiędzy minimalnymi stężeniami letrozolu w osoczu w stanie stacjonarnym (C<sub>min</sub>). Ponadto, dane z badań AR/BC2 i AR/BC3 w leczeniu drugiego rzutu raka piersi z przerzutami nie dostarczyły dowodów na niekorzystny wpływ letrozolu na CLcr lub zaburzenia czynności nerek.

Biorąc to pod uwagę, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek (CLcr  $\geq$  10 ml/min). Dostępne są nieliczne dane dotyczące pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr < 10 ml/min).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

W podobnym badaniu u osób o zróżnicowanej wydolności 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 porównującym farmakokinetykę letrozolu po podaniu doustnie jednorazowej dawki 8 mężczyznom z marskością wątroby i ostrą niewydolnością wątroby (C wg skali Child-Pugh) oraz zdrowym ochotnikom (N=8) stwierdzono, że wartości AUC i t<sub>1/2</sub> były wyższe odpowiednio o 95% i 187%. Dlatego letrozol należy stosować ostrożnie biorąc pod uwagę, potencjalne ryzyko i korzyści u poszczególnych pacjentów.

### **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.

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

Nie wykazano działania genotoksycznego 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.

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 estrogeny 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 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

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

Opadry II 85F38026 Yellow zawierająca:  
Alkohol poliwinylowy  
Makrogol 3550  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PVdC i twardej folii aluminium.  
Pudełko tekturowe zawiera 10, 14, 28, 30 lub 100 tabletek powlekanych w blistrach.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak specjalnych wymagań.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b  
140 78 Praga 4  
Republika Czeska

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

Pozwolenie nr: 17059

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.08.2010  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.06.2016

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

05.11.2018