

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lortanda, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 61,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 6 mm, gładkie po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie uzupełniające inwazyjnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, w którym stwierdzono obecność receptorów hormonalnych.
- Przedłużone leczenie uzupełniające hormonozależnego, inwazyjnego raka piersi po wcześniejszym 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 naturalnej lub wywołanej sztucznie, leczonych uprzednio lekami o działaniu przeciwestrogenowym, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby nowotworowej.
- 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 letrozolu 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 leczniczego Lortanda wynosi 2,5 mg, raz na dobę. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentek w podeszłym wieku.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami leczenie produktem leczniczym Lortanda należy prowadzić do czasu wystąpienia wyraźnej progresji procesu nowotworowego.

W leczeniu uzupełniającym i przedłużonym leczeniu uzupełniającym, stosowanie produktu leczniczego Lortanda należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu choroby nowotworowej, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

W leczeniu uzupełniającym można również rozważyć zastosowanie schematu sekwencyjnego (letrozol przez 2 lata, a następnie tamoksyfen przez 3 lata; patrz punkty 4.4 i 5.1).

W terapii neoadjuwantowej leczenie produktem leczniczym Lortanda może być kontynuowane przez 4-8 miesięcy w celu uzyskania optymalnego zmniejszenia nowotworu. Jeśli odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Lortanda i ustalić termin operacji i (lub) omówić z pacjentką dalsze możliwości leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lortanda u dzieci i młodzieży. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania letrozolu u dzieci i młodzieży w wieku do 17 lat. Dostępne są jedynie ograniczone dane i nie można ustalić zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentek z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny jest ≥ 10 ml/min, nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Lortanda. Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentek z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 10 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentek z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby (A lub B w skali Childa-Pugha) nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Lortanda.

Brak wystarczających danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentki z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Childa-Pugha) wymagają ścisłego nadzoru (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Lortanda należy przyjmować doustnie, podczas posiłków lub niezależnie od posiłków.

Pominiętą dawkę produktu leczniczego należy przyjąć tak szybko, jak to możliwe. Jeśli jednak nadchodzi już czas przyjęcia kolejnej dawki, należy pominąć zapomnianą dawkę i powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Nie należy podwajać dawki, ponieważ po podaniu dawek dobowych przekraczających zalecaną dawkę wynoszącą 2,5 mg obserwowano nieproporcjonalne zwiększenie pola pod krzywą (AUC) (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1
- Stan endokrynologiczny przed menopauzą
- Cięża (patrz punkt 4.6)
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Menopauza

U pacjentek, u których nie wiadomo, czy znajdują się w okresie pomenopauzalnym, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Lortanda należy oznaczyć stężenie hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) i (lub) estradiolu. Produkt leczniczy Lortanda 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 leczniczego Lortanda należy dokładnie rozważyć u tych pacjentek potencjalny stosunek ryzyka do korzyści.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg Childa-Pugha), ekspozycja ogólnoustrojowa i okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji podwoiły się w porównaniu do zdrowych ochotników. Z tego powodu pacjentki takie powinny znajdować się pod ścisłą kontrolą (patrz punkt 5.2).

Wpływ na kości

Letrozol jest substancją silnie zmniejszającą stężenie estrogenów. Pacjentki, u których stwierdzono w wywiadzie osteoporozę i (lub) złamania, lub które są w grupie zwiększonego ryzyka osteoporozy, powinny mieć, przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużonego leczenia uzupełniającego, wykonane densytometryczne badanie gęstości kości oraz powinny być monitorowane podczas leczenia letrozolem i po zakończeniu leczenia. Jeśli jest to właściwe, należy wprowadzić leczenie lub profilaktykę osteoporozy i starannie je monitorować. 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 równoczesnego stosowania letrozolu z tamoksyfenem, innymi lekami przeciwestrogenowymi lub produktami zawierającymi estrogeny, ponieważ substancje te mogą osłabiać działanie farmakologiczne letrozolu (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Pacjentki z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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 brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania letrozolu w skojarzeniu z estrogenami oraz innymi lekami przeciwnowotworowymi (z wyjątkiem tamoksyfenu). Tamoksyfen, inne leki przeciwestrogenowe lub produkty zawierające estrogeny mogą osłabiać działanie farmakologiczne letrozolu. Wykazano ponadto, że równoczesne podawanie tamoksyfenu i letrozolu znacząco zmniejsza stężenie letrozolu w osoczu. Należy unikać równoczesnego stosowania letrozolu z tamoksyfenem, innymi lekami przeciwestrogenowymi lub estrogenami.

W warunkach *in vitro* letrozol hamuje aktywność izoenzymów 2A6 i umiarkowanie 2C19 cytochromu P450, jednakże znaczenie kliniczne tego działania nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność

w przypadku jednoczesnego stosowania leków, które są eliminowane głównie przez wyżej wymienione izoenzymy i które mają wąski indeks terapeutyczny (np. fenytoina, klopidogrel).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku okołomenopauzalnym lub rozrodczym

Letrozol 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 mimo jednoznacznie stwierdzonego stanu pomenopauzalnego w chwili rozpoczęcia terapii, lekarz powinien omówić z pacjentką odpowiednie metody antykoncepcji, gdy jest to konieczne.

Ciąża

Na podstawie danych dotyczących stosowania u ludzi odnotowano pojedyncze przypadki wad wrodzonych (zrośnięcie warg sromowych, obojnacze narządy płciowe), letrozol może powodować wady wrodzone, gdy jest stosowany w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Letrozol jest przeciwwskazany podczas ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania letrozolu oraz jego metabolitów do mleka kobiet karmiących piersią. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt.

Letrozol jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Działanie farmakologiczne letrozolu polega na zmniejszeniu produkcji estrogenów w wyniku hamowania aromatazy. U kobiet przed menopauzą hamowanie syntezy estrogenów prowadzi do zwrotnego zwiększenia stężenia gonadotropin (LH, FSH). Zwiększenie stężenia FSH stymuluje wzrost pęcherzyków i może indukować owulację.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Letrozol wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po zastosowaniu letrozolu obserwowano uczucie zmęczenia i zawroty głowy, a także (niezbyt często) zgłaszano senność. Z tego powodu 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 podczas pierwszych kilku tygodni leczenia.

W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były uderzenia gorąca, hipercholesterolemia, ból stawów, uczucie zmęczenia, nasilone pocenie i nudności.

Ponadto ważnymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić po zastosowaniu letrozolu, są: zdarzenia dotyczące kości, takie jak osteoporoza i (lub) złamania kości oraz zdarzenia sercowo-

naczyniowe (w tym zdarzenia naczyniowo-mózgowe 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 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 od $\geq 1\%$ do $\leq 10\%$, niezbyt często od $\geq 0,1\%$ do $\leq 1\%$, rzadko od $\geq 0,01\%$ do $\leq 0,1\%$, bardzo rzadko $< 0,01\%$, częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często:	Zakażenia dróg moczowych
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Niezbyt często:	Ból nowotworowy ¹
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często:	Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana:	Reakcje anafilatyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hipercholesterolemia
Często:	Jadłowstręt, zwiększony apetyt
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Depresja
Niezbyt często:	Lęk (w tym nerwowość), drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Bóle głowy, zawroty głowy
Niezbyt często:	Senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, zaburzenia czucia (w tym parestezje, niedoczulica), zaburzenia smaku, incydent naczyniowo-mózgowy, zespół cieśni nadgarstka
Zaburzenia oka	
Niezbyt często:	Zaćma, podrażnienie oczu, niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	
Często:	Kołatanie serca ¹
Niezbyt często:	Tachykardia, zdarzenia niedokrwienne serca (w tym nowe przypadki lub nasilenie istniejącej dusznicy, dusznica wymagająca interwencji zabiegowej, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego)
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często:	Uderzenia gorąca
Często:	Nadciśnienie tętnicze

Niezbyt często:	Zapalenie zakrzepowe żył (w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i głębokich)
Rzadko:	Zatorowość płucna, zakrzepica tętnicza, udar niedokrwienny mózgu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	Duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Nudności, niestrawność ¹ , zaparcia, bóle brzucha, biegunka, wymioty
Niezbyt często:	Suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Hiperbilirubinemia, żółtaczka, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Częstość nieznana:	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Zwiększone pocenie
Często:	Łysienie, wysypka (w tym rumieniowa, plamisto-grudkowa, łuszczycopodobna i pęcherzykowa), sucha skóra
Niezbyt często:	Świąd, pokrzywka
Częstość nieznana:	Obrzęk naczynioruchowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Bóle stawów
Często:	Bóle mięśni, bóle kostne ¹ , osteoporoza, złamania kości, zapalenie stawów
Niezbyt często:	Zapalenie ścięgna
Rzadko:	Zerwanie ścięgna
Częstość nieznana:	Palec zatraskujący
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często:	Częste oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	Krwawienie z pochwy
Niezbyt często:	Upławy, suchość pochwy, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Uczucie zmęczenia (w tym astenia, złe samopoczucie)
Często:	Obrzęki obwodowe, ból w klatce piersiowej
Niezbyt często:	Obrzęk uogólniony, suchość błon śluzowych, zwiększone pragnienie, gorączka
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często:	Zmniejszenie masy ciała

¹Działania niepożądane zgłaszano jedynie w przypadku leczenia 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 i tamoksyfenem:

Tabela 2. Leczenie uzupełniające letrozolem w monoterapii w porównaniu z tamoksyfenem stosowanym w monoterapii - zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice

	Letrozol, częstość występowania		Tamoksyfen, częstość występowania	
	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%	14,7%	7,2%	11,4%
Osteoporoza	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Zdarzenia zakrzepowozatorowe	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. „Dowolny czas” 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 leczeniem letrozolem w monoterapii - zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice

	Letrozol w monoterapii	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	37,6%	41,7% **	43,9% **
Krwawienie z pochwy	6,3%	9,6% **	12,7% **

* Znamienne mniej niż podczas stosowania letrozolu w monoterapii
 ** Znamienne więcej niż podczas stosowania letrozolu w monoterapii
 Uwaga! Okres zgłaszania obejmuje czas trwania leczenia lub 30 dni od jego zakończenia

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 (przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 60 miesięcy plus 30 dni): dusznica wymagająca interwencji zabiegowej (1,0% vs. 1,0%); niewydolność serca (1,1% vs. 0,6%); nadciśnienie tętnicze (5,6% vs. 5,7%); incydent naczyniowo-mózgowy i (lub) przemijający napad niedokrwienny (2,1% vs. 1,9%).

W przedłużonym leczeniu uzupełniającym odpowiednio dla letrozolu (mediana czasu trwania leczenia - 5 lat) i placebo (mediana czasu trwania leczenia - 3 lata): dusznica wymagająca interwencji zabiegowej (0,8% vs. 0,6%); pojawienie się po raz pierwszy lub nasilenie dusznicy (1,4% vs. 1,0%); zawał mięśnia sercowego (1,0% vs. 0,7%); incydent zakrzepowo-zatorowy* (0,9% vs. 0,3%); udar i (lub) przemijający incydent niedokrwienny* (1,5% vs. 0,8%).

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

Działania niepożądane dotyczące układu kostnego

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

W przedłużonym leczeniu uzupełniającym u istotnie większej liczby pacjentek leczonych letrozolem wystąpiły złamania kości lub osteoporoza (złamania kości 10,4%, a osteoporoza 12,2%) niż u pacjentek z grupy placebo (odpowiednio 5,8% i 6,4%). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 5 lat w przypadku letrozolu i 3 lata w przypadku placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano pojedyncze przypadki przedawkowania letrozolu.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w terapii hormonalnej. Antagoniści hormonów i ich pochodne: inhibitory aromatazy, kod ATC: L02BG04.

Działanie farmakodynamiczne

Zahamowanie stymulacji wzrostu guza przez estrogeny jest warunkiem terapii nowotworów w przypadku, gdy rozrost tkanki nowotworowej zależy od obecności estrogenów i stosowane jest leczenie endokrynologiczne. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie w wyniku działania aromatazy, enzymu, który przekształca androgeny nadnerczowe, przede wszystkim androstendion i testosteron, w estron i estradiol. W związku z tym można zatrzymać biosyntezę estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej poprzez wybiórcze zahamowanie aktywności aromatazy.

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazę przez kompetycyjne wiązanie z grupą hemową cytochromu P-450 będącego podjednostką kompleksu enzymatycznego

aromatazy, co skutkuje zmniejszeniem biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których występuje aromataza.

Letrozol zastosowany w dawce pojedynczej 0,1 mg, 0,5 mg lub 2,5 mg zmniejsza stężenia estronu i estradiolu w surowicy zdrowych kobiet po menopauzie odpowiednio od 75% do 78% oraz o 78% w stosunku do wartości wyjściowych. Maksymalne zmniejszenie stężeń występuje w ciągu 48-78 godzin.

U pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi letrozol podawany w dawkach dobowych od 0,1 mg do 5 mg zmniejszał u wszystkich leczonych pacjentek stężenie estradiolu, estronu i siarczanu estronu w osoczu od 75% do 95% w stosunku do wartości wyjściowych. Po zastosowaniu dawek 0,5 mg i większych stężenia estronu i siarczanu estronu były w wielu przypadkach poniżej granicy wykrywalności, co wskazuje na silniejsze zahamowanie biosyntezy estrogenów po tych dawkach. Zahamowanie syntezy estrogenów utrzymywało się przez cały okres leczenia u tych wszystkich pacjentek.

Letrozol wykazuje dużą specyficzność w hamowaniu aktywności aromatazy. Nie zaobserwowano zaburzenia wytwarzania hormonów steroidowych w nadnerczach. U pacjentek po menopauzie leczonych letrozolem w dawce dobowej od 0,1 mg do 5 mg nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian stężenia kortyzolu, aldosteronu, 11-deoksykortyzolu, 17-hydroksyprogesteronu i ACTH w osoczu, ani w aktywności reninowej osocza. Test stymulacji ACTH przeprowadzony po 6 i 12 tygodniach leczenia dawkami dobowymi 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg oraz 5 mg nie wykazał jakiegokolwiek zmniejszania wytwarzania aldosteronu ani kortyzolu. Nie jest więc konieczna suplementacja glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów.

U zdrowych kobiet po menopauzie po podaniu pojedynczych dawek 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg letrozolu, nie odnotowano zmian stężeń androgenów (androstendionu i testosteronu) w osoczu. Podobnie u pacjentek po menopauzie leczonych letrozolem w dawce dobowej od 0,1 mg do 5 mg nie wykazano zmian stężeń androstendionu w osoczu, co świadczy o tym, że zablokowanie syntezy estrogenów nie prowadzi do kumulacji prekursorów androgenów. Letrozol nie wpływa także na stężenia LH i FSH w osoczu pacjentek ani na czynność gruczołu tarczowego ocenianą za pomocą oznaczenia TSH, T4 i testu wychwytu T3.

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, w którym stwierdzono receptory dla hormonów, losowo przydzielono do jednej z następujących grup terapii:

A. tamoksyfen przez 5 lat; B. letrozol przez 5 lat; C. tamoksyfen przez 2 lata, a następnie letrozol przez 3 lata; D. letrozol przez 2 lata, następnie tamoksyfen przez 3 lata.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był okres przeżycia bez choroby (ang. Disease-Free Survival – DFS); drugorzędowymi punktami końcowymi był czas do wystąpienia odległych przerzutów (ang. Time to Distant Metastasis – TDM), przeżycie bez przerzutów odległych (ang. Distant Disease-Free Survival – DDFS), przeżywalność całkowita (ang. Overall Survival – OS), przeżycie bez choroby układowej (ang. Systemic Disease-Free Survival – SDFS), inwazyjny rak drugiej piersi oraz czas do wznowy raka piersi.

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

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

Wskaźniki 5-letniego przeżycia bez choroby wyniosły 84% dla letrozolu i 81,4% dla tamoksyfenu.

Tabela 4. Pierwszorzędowa Analiza Główna: Przeżycie bez choroby i przeżywalność całkowita po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 26 miesięcy i po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 60 miesięcy (populacja ITT)

Pierwszorzędowa Analiza Główna						
	Mediana czasu obserwacji 26 miesięcy			Mediana czasu obserwacji 60 miesięcy		
	Letrozol N=4003	Tamoksyfen N=4007	HR ¹ (95% CI) p	Letrozol N=4003	Tamoksyfen N=4007	HR ¹ (95% CI) p
Okres przeżycia bez choroby (pierwszorzędowy) - zdarzenia (definicja protokołu ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Przeżywalność całkowita (drugorzędowy) Liczba zgonów	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

HR = Współczynnik ryzyka; CI = Przedział ufności

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

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

Wyniki czasu obserwacji o medianie wynoszącej 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 przy czasie obserwacji o medianie wynoszącej 96 miesięcy (populacja ITT)

	Letrozol n=2463	Tamoksyfen n=2459	Współczynnik ryzyka ¹ (95% CI)	Wartość P
Przeżycie wolne od choroby (pierwszorzędowy) ²	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 ³	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Analiza ucięta OS ³	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

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

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

³ Obserwacje w grupie tamoksyfenu zostały ucięte w dniu selektywnej zmiany na leczenie letrozolem.

Analiza leczenia sekwencyjnego (STA)

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

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

	N	Liczba zdarzeń ¹	Współczynnik ryzyka ²	(97,5% przedział ufności)	Wartość p w modelu Coxa
[Letrozol →] Tamoksyfen	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Letrozol	1464	249			

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

²Skorygowane 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 ¹ (99% CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol→Tamoksyfen	Tamoksyfen ²
Liczba pacjentek	1540	1548
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (definicja protokołu)	330	353
Współczynnik ryzyka ¹ (99% CI)	0,92 (0,75; 1,12)	

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

² 626 (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 dopuszczenie 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 wielośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym badaniu, kontrolowanym placebo (MA-17) z udziałem ponad 5100 kobiet po menopauzie, chorych na raka piersi z receptorami hormonalnymi lub o nieznanym statusie receptorowym pacjentki po ukończeniu terapii uzupełniającej tamoksyfenem (4,5 do 6 lat) zostały losowo przydzielone na 5 lat do grupy otrzymującej 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 zgony; 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 objawów 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 31 (mediana) miesiącach (zakres od 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 wynosząca 28 miesięcy ¹				Mediana czasu obserwacji wynosząca 62 miesiące		
	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95% CI) ² Wartość p	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95% CI) ² Wartość p
Przeżycie bez choroby³						
Zdarzenia	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45; 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63; 0,89)
Wskaźnik 4-letniego DFS	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Przeżycie bez choroby³, w tym zgony z jakiegokolwiek przyczyny						
Zdarzenia	122	193 (7,5%)	0,62	344	402	0,89

	(4,7%)		(0,49; 0,78)	(13,3%)	(15,5%)	(0,77; 1,03)
Wskaźnik 5-letniego DFS	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Odległe przerzuty						
Zdarzenia	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70; 1,10)
Przeżywalność całkowita						
Zgony	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Zgony ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)
<p>HR = Współczynnik ryzyka; CI = Przedział ufności</p> <p>¹W chwili odśledzenia 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.</p> <p>²Stratyfikacja z uwzględnieniem statusu receptorowego, stanu węzłów i wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej.</p> <p>³Definicja protokołu dla zdarzeń mających wpływ na przeżycie bez choroby: wznowa miejscowa, odległe przerzuty lub rak drugiej piersi.</p> <p>⁴Analiza wykazała odcięcie czasu obserwacji w momencie (dniu) zmiany leczenia (jeśli taka zmiana miała miejsce) w grupie placebo.</p> <p>⁵Mediana czasu obserwacji wynosząca 62 miesiące.</p> <p>⁶Mediana czasu obserwacji do zmiany leczenia (jeśli nastąpiła) wynosząca 37 miesięcy.</p>						

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 zmiennie 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 zmiennie rzadziej 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 piersi. Na podstawie oceny klinicznej odnotowano 55% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej letrozol w porównaniu z 36% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej tamoksyfen ($p < 0,001$). Wyniki te zostały potwierdzone w badaniu ultrasonograficznym (letrozol 35%

w porównaniu z tamoksyfenem 25%, $p=0,04$) oraz w mammografii (letrozol 34% w porównaniu z tamoksyfenem 16%, $p<0,001$). Łącznie 45% pacjentek z grupy otrzymującej letrozol w porównaniu z 35% pacjentek z grupy otrzymującej tamoksyfen ($p=0,02$) zostało poddanych terapii oszczędzającej piersi. W okresie przedoperacyjnym trwającym 4 miesiące u 12% pacjentek leczonych letrozolem oraz u 17% pacjentek leczonych tamoksyfenem wystąpiła progresja choroby w ocenie klinicznej.

Leczenie pierwszego rzutu

Przeprowadzono jedno kontrolowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie kliniczne. Jego celem było porównanie letrozolu w dawce 2,5 mg z tamoksyfenem w dawce 20 mg w roli leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. U 907 badanych kobiet wykazano przewagę letrozolu nad tamoksyfenem w zakresie długości czasu do wystąpienia progresji choroby (kryterium pierwszorzędowe) i całkowitej obiektywnej odpowiedzi, czasu do niepowodzenia leczenia oraz korzyści klinicznej.

Wyniki przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9. Wyniki czasu obserwacji o medianie wynoszącej 32 miesiące

Zmienna	Wskaźnik	Letrozol n=453	Tamoksyfen n=454
Czas progresji choroby	Mediana	9,4 miesiący	6,0 miesiący
	(95% CI dla mediany)	(8,9; 11,6 miesiący)	(5,4; 6,3 miesiący)
	Wskaźnik ryzyka (HR)	0,72	
	(95% CI dla HR)	(0,62; 0,83)	
		$p<0,0001$	
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI dla wskaźnika)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Iloraz szans	1,78	
	(95% CI ilorazu szans)	(1,32; 2,40)	
		$p=0,0002$	

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 miesiąca dla letrozolu i 6,4 miesiąca dla tamoksyfenu u pacjentek z chorobą ograniczoną do tkanek miękkich, natomiast u pacjentek z przerzutami do narządów mięsnych mediana wynosiła 8,3 miesiąca dla letrozolu i 4,6 miesiąca dla tamoksyfenu.

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 była nieistotna). Brak korzyści ze stosowania letrozolu w odniesieniu do całkowitego okresu przeżycia można przypisać krzyżowemu modelowi badania.

Leczenie drugiego rzutu

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

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

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

Rak sutka 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 (mediana bezwzględnej biodostępności: 99,9%). Pokarm nieznacznie zmniejsza szybkość wchłaniania (mediana T_{max} 1 godzina na czczo w porównaniu z 2 godzinami po posiłku; a średnia wartość C_{max} $129 \pm 20,3$ nmol/litr na czczo w porównaniu z $98,7 \pm 18,6$ nmol/litr po posiłku), ale stopień wchłaniania (AUC) pozostaje niezmienny. Uznano, że niewielki wpływ posiłku na szybkość wchłaniania nie jest istotny z klinicznego punktu widzenia i dlatego letrozol może być przyjmowany niezależnie od czasu posiłku.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Przemiana metaboliczna do farmakologicznie nieczynnego metabolitu karbinolu jest główną drogą eliminacji letrozolu ($CL_m=2,1$ l/h), ale jest stosunkowo powolna w porównaniu z wątrobowym przepływem krwi (ok. 90 l/h). Stwierdzono, że izoenzymy CYP 3A4 i CYP 2A6 cytochromu P450 są zdolne do przekształcania letrozolu w ten metabolit.

Powstawanie innych, mniej ważnych, niezidentyfikowanych metabolitów oraz bezpośrednie wydalanie letrozolu z moczem i kałem odgrywają mniejszą rolę w ogólnej eliminacji letrozolu. W ciągu 2 tygodni po podaniu 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% letrozol w postaci niezmienniej.

Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 2 do 4 dni. Po podawaniu 2,5 mg na dobę stan stacjonarny występuje w ciągu od 2 do 6 tygodni. Stężenia leku w osoczu w stanie stacjonarnym są około 7 razy większe niż stężenia mierzone po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg, natomiast od 1,5 do 2 razy większe niż stężenia leku w stanie stacjonarnym przewidywane na

podstawie stężeń mierzonych po podaniu pojedynczej dawki. Wskazuje to na nieznaczną nieliniowość farmakokinetyki letrozolu po podaniu dawki dobowej 2,5 mg. Stężenia letrozolu w stanie stacjonarnym utrzymują się na stałym poziomie przez cały czas jego podawania, dlatego można wnioskować, że nie występuje kumulowanie się letrozolu.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka letrozolu była proporcjonalna do dawki po podaniu pojedynczych dawek doustnych do 10 mg (zakres dawek: 0,01 do 30 mg) oraz po podaniu dawek dobowych w wysokości do 1,0 mg (zakres dawek: 0,1 do 5 mg). Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 30 mg obserwowano niewielkie, nieproporcjonalne do dawki zwiększenie wartości AUC. Dysproporcja prawdopodobnie wynika z wysycenia metabolicznych procesów eliminacji. Stężenie w stanie stacjonarnym było osiągane po 1-2 miesiącach we wszystkich badanych schematach dawkowania (0,1-5,0 mg/dobę).

Szczególne grupy pacjentek

Pacjentki w podeszłym wieku

Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę letrozolu.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu obejmującym 19 ochotników o zróżnicowanym stopniu czynności nerek (24-godzinny klirens kreatyniny 9-116 ml/min) nie zaobserwowano 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 (CL_{cr}) [zakres wartości w badaniu AR/BC2: 19 do 187 ml/min; zakres wartości w badaniu AR/BC3: 10 do 180 ml/min] wykazał brak statystycznie istotnego związku pomiędzy minimalnymi stężeniami letrozolu w osoczu w stanie stacjonarnym (C_{min}). 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 CL_{cr} lub zaburzenia czynności nerek.

Biorąc to pod uwagę, nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} \geq 10$ ml/min). Informacje od pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} < 10$ ml/min) są nieliczne.

Zaburzenia czynności wątroby

W podobnym badaniu obejmującym osoby o zróżnicowanym stopniu czynności wątroby średnie wartości AUC u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B w skali Childa-Pugha) były o 37% większe niż u osób zdrowych, ale nadal w podobnym zakresie jak u osób bez zaburzeń czynności wątroby. W badaniu porównującym farmakokinetykę letrozolu po doustnym podaniu pojedynczej dawki ośmiu mężczyznom z marskością wątroby i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Childa-Pugha) z podaniem letrozolu zdrowym ochotnikom (n=8) stwierdzono, że wartości AUC i $T_{1/2}$ zwiększyły się odpowiednio o 95% i 187%. Dlatego u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby letrozol powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności i po indywidualnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniu toksyczności ostrej na gryzoniach, którym podawano letrozol w dawkach do 2000 mg/kg mc., stwierdzono mały stopień toksyczności letrozolu. U psów letrozol podawany w dawkach 100 mg/kg mc. powodował wystąpienie objawów umiarkowanej toksyczności.

W badaniach toksyczności przewlekłej prowadzonych na szczurach i psach (trwających do 12 miesięcy) najważniejsze zaobserwowane działania mogą być przypisane właściwościom farmakologicznym związku. W przypadku obu gatunków wartość NOAEL (ang. No Adverse Effect Level - NOAEL) wynosiła 0,3 mg/kg mc.

Podawanie doustnych dawek letrozolu samicom szczura spowodowało zmniejszenie się liczby ciąży względem incydentów kopulacji zwierząt oraz zwiększenie ilości utraty zarodków przed implantacją.

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

W 104-tygodniowym badaniu działania rakotwórczego przeprowadzonym na szczurach nie stwierdzono nowotworów związanych z podawaniem letrozolu u samców. U samic szczurów po wszystkich zastosowanych dawkach letrozolu stwierdzono zmniejszenie częstości występowania łagodnych i złośliwych nowotworów piersi.

W badaniu rakotwórczego działania letrozolu na myszy trwającym 104 tygodnie, u samców nie odnotowano żadnych nowotworów mających związek z leczeniem. U samic myszy obserwowano zwiększenie częstości występowania łagodnych ziarniszczaaków jajnika (GTC) po zastosowaniu wszystkich badanych dawek letrozolu. Powstawanie tych guzów uznano za mające związek z farmakologicznym zahamowaniem syntezy estrogenów i prawdopodobnie spowodowane zwiększeniem stężenia LH w odpowiedzi na zmniejszenie ilości krążącego 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 i (lub) trzonów kręgów. Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania wad rozwojowych u królików.

Nie wiadomo, czy był to pośredni skutek właściwości farmakologicznych (zahamowanie biosyntezy estrogenów), czy wynik bezpośredniego działania leku (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Obserwacje przedkliniczne ograniczały się do obserwacji, które były związane ze znanym działaniem farmakologicznym, gdyż na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach tylko te obserwacje miały znaczenie w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania u człowieka.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Hypromeloza (typ 2910)
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6 cp
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Makrogol 400
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowania: 10, 14, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20917

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.01.2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.12.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.11.2019 r.