

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Letrozol Farmax, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 2,5 mg letrozolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

jedna 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 około 6,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie uzupełniające kobiet po menopauzie we wczesnym stadium inwazyjnego raka piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi.
- Przedłużone leczenie uzupełniające u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym inwazyjnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat.
- Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie.
- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, występującej fizjologicznie lub wywołanej sztucznie, u których wystąpił nawrót lub progresja procesu nowotworowego, a które uprzednio były leczone lekami o działaniu antyestrogenowym.
- Leczenie neoadjuwantowe HER-2-ujemnego raka piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi u kobiet po menopauzie, które nie kwalifikują się do chemioterapii i u których nie ma wskazań do natychmiastowej operacji.

Nie wykazano skuteczności u pacjentek z rakiem piersi z negatywnymi receptorami hormonalnymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku

Zalecana dawka produktu leczniczego Letrozol Farmax wynosi 2,5 mg raz na dobę. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentek w podeszłym wieku.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub z obecnością przerzutów, leczenie produktem leczniczym Letrozol Farmax należy kontynuować do czasu ewidentnej progresji choroby nowotworowej.

W terapii uzupełniającej i przedłużonym leczeniu uzupełniającym leczenie produktem leczniczym Letrozol Farmax należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu choroby nowotworowej, w zależności od tego, co 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 Letrozol Farmax może być kontynuowane przez 4 do 8 miesięcy w celu uzyskania optymalnego zmniejszenia nowotworu. Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Letrozol Farmax oraz zaplanować operację i (lub) omówić z pacjentką inne możliwości leczenia.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Letrozol Farmax nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Letrozol Farmax u dzieci i młodzieży w wieku do 17 lat. Dostępne są ograniczone dane i na ich podstawie nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania produktu leczniczego Letrozol Farmax u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 10 ml/min.

Brak wystarczających danych dotyczących pacjentek z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 10 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Letrozol Farmax u pacjentek z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (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 Letrozol Farmax należy przyjmować doustnie, z posiłkiem lub bez posiłku.

Pominiętą dawkę leku należy przyjąć tak szybko, jak to możliwe. Jeśli jednak zbliża się czas przyjęcia kolejnej dawki (do 2 lub 3 godzin), należy pominąć zapomnianą dawkę leku i powrócić do zwykłego planu dawkowania. Nie należy podwajać dawki leku, ponieważ przy podawaniu dawek większych niż zalecane 2,5 mg dziennie obserwowano nieproporcjonalne zwiększenie pola AUC (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Przedmenopauzalny stan endokrynologiczny
- 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 menopauzalnym, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Letrozol Farmax należy zbadać stężenie hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) i (lub) estradiolu. Produkt leczniczy Letrozol Farmax mogą otrzymywać wyłącznie kobiety po menopauzie.

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Letrozol Farmax nie było badane u wystarczającej liczby pacjentek z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min. Przed podaniem produktu leczniczego Letrozol Farmax należy dokładnie rozważyć stosunek potencjalnego ryzyka do korzyści jego zastosowania u każdej pacjentki.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Wpływ na tkankę kostną

Letrozol Farmax jest silnym środkiem zmniejszającym aktywność estrogenów. U kobiet, u których stwierdzono w wywiadzie osteoporozę i (lub) złamania, lub które są w grupie zwiększonego ryzyka osteoporozy, należy zbadać gęstość kości przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużonego leczenia uzupełniającego a następnie monitorować ją podczas leczenia letrozolem i po nim. W razie potrzeby, 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).

Inne ostrzeżenia

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

Produkt leczniczy Letrozol Farmax zawiera laktozę. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, ciężkim niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

In vitro letrozol hamuje izoenzymy cytochromu P450 2A6 i w umiarkowanym stopniu 2C19, ale kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest znane. Zaleca się jednak ostrożność w razie jednoczesnego stosowania letrozolu z produktami leczniczymi, których eliminacja jest zależna przede wszystkim od tych izoenzymów i które mają wąski indeks terapeutyczny (np. fenytoina, kłopidogrel).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku okołomenopauzalnym lub rozrodczym

Produkt leczniczy Letrozol Farmax powinien być stosowany wyłącznie u kobiet, u których wyraźnie potwierdzono przebycie menopauzy (patrz punkt 4.4). W związku z tym, że istnieją doniesienia o wznowieniu czynności jajników w czasie leczenia letrozolem, pomimo wyraźnego stanu pomenopauzalnego na początku terapii, jeśli to konieczne, lekarz powinien omówić z pacjentką odpowiednie metody antykoncepcji..

Ciąża

Na podstawie danych dotyczących stosowania u ludzi, gdzie wystąpiły pojedyncze przypadki wad wrodzonych płodu (sklejenie warg sromowych, obojnacze narządy płciowe) produkt leczniczy Letrozol Farmax może powodować rozwojowe wady wrodzone, gdy jest stosowany w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Letrozol Farmax jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy letrozol i jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków / niemowląt.

Produkt leczniczy Letrozol Farmax jest przeciwwskazany w czasie 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 Letrozol Farmax wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, że w czasie stosowania letrozolu obserwowano zmęczenie i

zawroty głowy, a w niezbyt częstych przypadkach zgłaszano senność, w prowadzeniu pojazdów lub obsługiwaniu urządzeń mechanicznych zaleca się ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Działania niepożądane wystąpiły maksymalnie u około jednej trzeciej pacjentek otrzymujących letrozol w leczeniu nowotworu z przerzutami oraz u około 80% pacjentek otrzymujących leczenie uzupełniające i przedłużone leczenie uzupełniające. Większość działań niepożądanych wystąpiło w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych były uderzenia gorąca, hipercholesterolemia, bóle stawowe, uczucie zmęczenia, nadmierna potliwość i nudności.

Inne istotne działania niepożądane, które mogą wystąpić po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego letrozol to zdarzenia dotyczące kości, 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 ustalono głównie na podstawie danych z badań klinicznych.

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane, wymienione w tabeli 1:

Tabela 1

Działania niepożądane uszeregowano zgodnie z częstością występowania, najczęściej występujące podano jako pierwsze, stosując następującą klasyfikację: bardzo często $\geq 10\%$, często $\geq 1\%$ do $< 10\%$, niezbyt często ($\geq 0,1\%$ do $< 1\%$), rzadko $\geq 0,01\%$ do $< 0,1\%$, bardzo rzadko $< 0,01\%$, częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często:	Zakażenia układu moczowego
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Niezbyt często:	Ból nowotworowy ¹
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często:	Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana:	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hipercholesterolemia
Często:	Jadłowstręt, wzmożony apetyt
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Depresja
Niezbyt często:	Lęk (w tym nerwowość), drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Bóle głowy, zawroty głowy

Niezbyt często:	Senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, nieprawidłowe odczuwanie bodźców (w tym parestezje, niedoczulica), zaburzenia smaku, zdarzenia mózgowo-naczyniowe, zespół cieśni nadgarstka
Zaburzenia oka	
Niezbyt często:	Zaćma, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	
Często	Kołatania serca ¹
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)
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często:	Uderzenia gorąca
Często:	Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często:	Zakrzepowe zapalenie żył (w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i głębokich)
Rzadko:	Zator tętnicy płucnej, zakrzepica tętnic, udar niedokrwienno mózgu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	Duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Nudności, niestrawność ¹ , zaparcia, ból brzucha, biegunka, wymioty
Niezbyt często:	Suchość jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia, żółtaczka
Częstość nieznana:	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Nadmierna potliwość
Często:	Łysienie, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka przypominająca zmiany łuszczycowe i pęcherzykowa), suchość skóry
Niezbyt często:	Świąd, pokrzywka
Częstość nieznana:	Obrzęk naczynioruchowy, toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Bóle stawów
Często:	Bóle mięśni, ból kości ¹ , osteoporoza, złamania kości, zapalenie stawów
Częstość nieznana:	Palec trzaskający
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często:	Zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	Krwawienia z dróg rodnych
Niezbyt często:	Wydzielina z dróg rodnych, suchość pochwy, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Uczucie zmęczenia (w tym astenia, złe samopoczucie ogólne)
Często:	Obrzęk obwodowy, ból klatki piersiowej
Niezbyt często:	Obrzęk ogólny, suchość błon śluzowych, pragnienie, gorączka
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie masy ciała

Niezbyt często:	Zmniejszenie masy ciała
-----------------	-------------------------

¹ Działania niepożądane leku zgłaszane tylko podczas 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 letrozol-tamoksyfen:

Tabela 2 Monoterapia uzupełniająca letrozolem w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem - działania niepożądane z istotnymi różnicami

	Letrozol, częstość występowania		Tamoksyfen, częstość występowania	
	N = 2448		N = 2447	
	Podczas leczenia (mediana 5 lat)	Dowolny czas po randomizacji (mediana 8 lat)	Podczas leczenia (mediana 5 lat)	Dowolny 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% przedział ufności.

Tabela 3 Leczenie sekwencyjne w porównaniu z letrozolem stosowanym w monoterapii - działania niepożądane wykazujące istotne różnice

	Letrozol monoterapia	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% **
Krwawienia z dróg rodnych	6,3%	9,6% **	12,7% **

*Istotnie mniej w porównaniu z monoterapią letrozolem

**Istotnie bardziej 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 (przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 60 miesięcy plus 30 dni): dusznica wymagająca leczenia chirurgicznego (1,0% w porównaniu z 1,0%); niewydolność serca (1,1% w porównaniu z 0,6%); nadciśnienie tętnicze (5,6% w porównaniu z 5,7%); udar naczyniowo-mózgowy i (lub) przemijający napad niedokrwieny (2,1% w porównaniu z 1,9%).

W przedłużonym leczeniu uzupełniającym podczas stosowania odpowiednio letrozolu (mediana czasu leczenia 5 lat) i placebo (mediana czasu podawania 3 lata) zgłaszano: dusznicę wymagającą leczenia chirurgicznego (0,8% w porównaniu z 0,6%); nowe przypadki dusznicy lub nasilenie istniejącej dusznicy (1,4% w porównaniu z 1,0%); zawał mięśnia sercowego (1,0% w porównaniu z 0,7%); zdarzenia zakrzepowo-zatorowe* (0,9% w porównaniu z 0,3%); udar i (lub) przemijający napad niedokrwieny* (1,5% w porównaniu z 0,8%).

Zdarzenia oznaczone * występowały w obu badanych grupach z częstością różniącą się w sposób istotny statystycznie.

Działania niepożądane w obrębie kośćca

Dane o bezpieczeństwie stosowania leku dotyczące tkanki kostnej w leczeniu uzupełniającym, patrz tabela 2.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49-21-301

fax: + 48 22 49-21-309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano 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: leczenie endokrynologiczne; antagoniści hormonów i leki powiązane; 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 jest stosowane leczenie endokrynologiczne. 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. 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 poprzez kompetycyjne wiązanie się z hemem cytochromu P450 aromatazy prowadząc do zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których jest obecny.

U zdrowych kobiet po menopauzie pojedyncze dawki letrozolu 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg obniżają stężenia estronu i estradiolu w surowicy odpowiednio o 75%, 78% i 78% w stosunku do stanu wyjściowego. Maksymalną supresję uzyskuje się w okresie 48-78 godzin.

U pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi dawki dobowe od 0,1 mg do 5 mg zmniejszyły stężenie estradiolu, estronu i siarczanu estronu w osoczu od 75% do 95% u wszystkich leczonych pacjentek, w stosunku do wartości podstawowych. W przypadku dawek 0,5 mg i większych, stężenia estronu i siarczanu estronu były często poniżej granicy wykrywalności, co wskazuje na silniejsze zahamowanie biosyntezy estrogenów w wyniku podania tych dawek. Zahamowanie wytwarzania estrogenów utrzymywało się przez cały okres leczenia u wszystkich pacjentek.

Letrozol wykazuje dużą swoistość w hamowaniu aktywności aromatazy. Nie zaobserwowano zaburzenia wytwarzania hormonów steroidowych w nadnerczach. U pacjentek po menopauzie stosujących letrozol w dawce dobowej od 0,1 mg do 5 mg nie odnotowano klinicznie istotnych zmian stężenia kortyzolu, aldosteronu, 11-deoksykortyzolu, 17-hydroksyprogesteronu i ACTH w osoczu, ani w aktywności reninowej osocza. Test pobudzania ACTH, przeprowadzony po 6 i 12 tygodniach stosowania letrozolu w dawkach dobowych 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg oraz 5 mg, nie wykazał jakiegokolwiek zmniejszenia wytwarzania aldosteronu ani kortyzolu. Nie jest więc konieczne stosowanie leczenia uzupełniającego glikokortykosteroidami i mineralokortykosteroidami.

U zdrowych kobiet po menopauzie, po jednorazowym podaniu dawki 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 zahamowanie 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 wychwyty TSH, T4 i T3.

Leczenie uzupełniające

Badanie BIG 1-98

Badanie BIG 1-98 było wieloośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem, w którym ponad 8000 kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi posiadającym receptory dla hormonów losowo przydzielono do jednej z następujących grup terapii:

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym był okres przeżycia bez choroby (DFS - *Disease-free survival*); drugorzędowymi punktami końcowymi był czas do wystąpienia odległych przerzutów (TDM - *Time to distant metastasis*), przeżycie bez przerzutów odległych (DDFS - *Distant disease-free survival*), przeżywalność całkowita (OS - *Overall survival*), przeżycie bez choroby układowej (SDFS - *Systemic disease-free survival*), 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 - *Primary Core Analysis*) z uwzględnieniem danych z grup monoterapii (grupy A i B) wraz z danymi z grup ze zmianą leczenia (C i D) dla mediany czasu leczenia 24 miesiące i mediany czasu obserwacji 26 miesięcy oraz dla mediany czasu leczenia 32 miesiące i mediany czasu obserwacji 60 miesięcy.

Wskaźniki 5-letniego DFS wyniosły 84% dla letrozolu i 81,4% dla tamoksyfenu.

Tabela 4 Pierwszorzędowa analiza główna: Przeżycie bez choroby i przeżywalność całkowita przy 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
Przeżycie bez choroby (pierwszorzędowy) – zdarzenia (definicja wg 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: wznowa miejscowa, 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 (MAA – *Monotherapy Arms Analysis*) (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 bez 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: wznowa miejscowa, odległe przerzuty, inwazyjny rak drugiej piersi, drugi pierwotny nowotwór złośliwy (narządu innego niż piers), zgon z jakiegokolwiek przyczyny niepoprzedzony wystąpieniem zdarzenia związanego z chorobą nowotworową

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

Analiza leczenia sekwencyjnego (STA)

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

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

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

¹ Definicja w protokole, obejmuje kolejne pierwotne nowotwory złośliwe w narządzie innym, niż piers, po zmianie leczenia / po ponad dwóch latach

² Skorygowane z uwzględnieniem stosowania chemioterapii

Nie stwierdzono istotnych różnic w DFS, OS, SDFS lub DDFS w żadnym z porównań par w analizie leczenia sekwencyjnego od 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 wg protokołu)	330	319
Współczynnik ryzyka ¹ (99% CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol → Tamoksyfen	Tamoksyfen²
Liczba pacjentek	1540	1548
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (definicja wg protokołu)	330	353
Współczynnik ryzyka ¹ (99% CI)	0,92 (0,75; 1,12)	

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

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

Badanie D2407

Badanie D2407 jest otwartym, randomizowanym wielośrodkowym badaniem bezpieczeństwa stosowania, prowadzonym po uzyskaniu pozwolenia na wprowadzenie leku do obrotu, w celu porównania wpływu leczenia uzupełniającego letrozolem i tamoksyfenem na gęstość mineralną kości (BMD) i profil stężenia lipidów w surowicy. Łącznie 262 pacjentki zostały przydzielone do leczenia letrozolem przez 5 lat lub do leczenia tamoksyfenem przez 2 lata, a następnie letrozolem przez 3 lata.

Po 24 miesiącach stwierdzono statystycznie istotną różnicę w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego; BMD kręgosłupa lędźwiowego (L2-L4) zmniejszyło się o 4,1% (mediana) w grupie letrozolu w porównaniu ze wzrostem o 0,3% (mediana) w grupie tamoksyfenu.

U żadnej z pacjentek z prawidłową wartością wyjściową 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 pod względem 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 zmniejszenie to utrzymywało się po kolejnych wizytach aż do 24 miesięcy. W grupie otrzymującej letrozol mediana stężenia cholesterolu całkowitego była względnie stała przez cały czas badania, wykazując statystycznie znamienne 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 pozytywnymi receptorami hormonalnymi lub o nieznanym statusie receptorowym, pacjentki

po ukończeniu terapii uzupełniającej tamoksyfenem (4,5 do 6 lat) zostały losowo przydzielone na 5 lat do grupy otrzymującej produkt leczniczy zawierający 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 odśledzone i kontynuowane w badaniu otwartym, a pacjentkom z grupy placebo można było zmienić terapię na leczenie produktem leczniczym zawierającym letrozol przez okres do 5 lat. Ponad 60% pacjentek spełniających kryteria włączenia (bez choroby w chwili odśledzenia leczenia) wybrało zmianę terapii na leczenie letrozolem. Do ostatecznej analizy włączono 1551 kobiet, które zmieniły leczenie z placebo na letrozol po (mediana) 31 miesiącach (zakres 12 do 106 miesięcy) od ukończenia terapii uzupełniającej tamoksyfenem. Mediana czasu leczenia letrozolem po zmianie terapii wyniosła 40 miesięcy.

Analiza końcowa wyników przeprowadzona po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 62 miesiące potwierdziła istotne zmniejszenie ryzyka wznowy raka piersi po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego letrozol.

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

	Mediana czasu obserwacji 28 miesięcy			Mediana czasu obserwacji 62 miesięcy ¹		
	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 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77; 1,03)
Wskaźnik 5-letniego DFS	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Odległe przerzuty						
Zdarzenia	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70; 1,10)

Przeżywalność całkowita						
Zgony	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Zgony ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = współczynnik ryzyka; CI = przedział ufności

- ¹ W chwili 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 zmian leczenia wg zasad ITT.
- ² Stratyfikacja z uwzględnieniem statusu receptorowego, stanu węzłów i wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej.
- ³ Definicja protokołu dla zdarzeń mających wpływ na przeżycie bez choroby: wznowa miejscowa, odległe przerzuty lub rak drugiej piersi.
- ⁴ Analiza wykazała odcięcie czasu obserwacji w momencie (dniu) zmiany leczenia (jeśli taka zmiana miała miejsce) w grupie placebo.
- ⁵ Mediana czasu obserwacji 62 miesiące.
- ⁶ Mediana czasu obserwacji do zmiany leczenia (jeśli nastąpiła) 37 miesięcy.

W dodatkowym badaniu kości MA-17, w którym pacjentki otrzymywały wapń w skojarzeniu z witaminą D, zmniejszenie wartości BMD w porównaniu ze stanem wyjściowym było większe 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 u znacząco wyższej liczby kobiet otrzymujących letrozol, niż kobiet otrzymujących placebo, wystąpiły (na ogół w pierwszym roku leczenia) objawy związane z niedoborem estrogenów - uderzenia gorąca i suchość pochwy. Działaniem niepożądanym, które wystąpiło u większości pacjentek w obu badanych grupach, jednak znacząco 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 leczonej letrozolem w dawce 2,5 mg przez 4 miesiące lub do grupy leczonej tamoksyfenem przez 4 miesiące. W chwili rozpoczynania badania u wszystkich pacjentek występował nowotwór w stadium zaawansowania T2-T4c, N0-2, M0, z receptorami ER i (lub) PgR i żadna z pacjentek nie kwalifikowała się do leczenia chirurgicznego oszczędzającego piersi. Na podstawie oceny klinicznej odnotowano 55% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej letrozol w porównaniu z 36% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej tamoksyfen (P<0,001). Wyniki te zostały potwierdzone w badaniu ultrasonograficznym (letrozol 35% w porównaniu z tamoksyfenem 25%, P=0,04) oraz w mammografii (letrozol 34% w porównaniu z tamoksyfenem 16%, P<0,001). Łącznie 45% pacjentek z grupy otrzymującej letrozol w porównaniu z 35% pacjentek z grupy otrzymującej tamoksyfen (P=0,02) zostało poddanych terapii oszczędzającej

pierś. W ocenie klinicznej w okresie przedoperacyjnym trwającym 4 miesiące u 12% pacjentek leczonych letrozolem oraz u 17% pacjentek leczonych tamoksyfenem wystąpiła progresja choroby.

Leczenie pierwszego rzutu

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

Wyniki przedstawiono w tabeli 9:

Tabela 9 Wyniki czasu obserwacji o medianie wynoszącej 32 miesiące

Zmienna	Wskaźnik	Letrozol N = 453	Tamoksyfen N = 454
Czas do progresji choroby	Mediana	9,4 miesiące	6,0 miesiące
	(95% CI dla mediany)	(8,9; 11,6 miesiące)	(5,4; 6,3 miesiąca)
	Wskaźnik ryzyka (HR)	0,72	
	(95% CI dla HR)	(0,62; 0,83 miesiące)	
		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 antyestrogenowej terapii uzupełniającej. Czas do progresji był istotnie dłuższy w grupie otrzymującej letrozol, niezależnie od głównego miejsca lokalizacji choroby. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 12,1 miesiące dla letrozolu i 6,4 miesiące dla tamoksyfenu u pacjentek z chorobą ograniczoną do tkanek miękkich oraz mediana 8,3 miesiące dla letrozolu i 4,6 miesiące dla tamoksyfenu u pacjentek z przerzutami do narządów mięszszowych.

Plan badania pozwalał pacjentkom w momencie progresji choroby na zmianę leczenia lub zakończenie udziału w badaniu. 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, statystycznie nieistotne). 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 na leczenie (24% w stosunku do 16%, $P = 0,04$) oraz czasu 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 parametrze 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 szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego (średnia całkowita dostępność biologiczna wynosi 99,9%). Posiłek nieznacznie zmniejsza szybkość wchłaniania (mediana t_{max} : 1 godzina na czczo w porównaniu z 2 godzinami po posiłku; średnie C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l na czczo i $98,7 \pm 18,6$ nmol/l po posiłku), ale wielkość wchłaniania (AUC) nie zmienia się. 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 występującego w osoczu. Po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego izotopem węgla ^{14}C , około 82% radioaktywności w osoczu stanowił letrozol w postaci nie zmienionej, więc ekspozycja układowa na metabolity była niewielka. Letrozol szybko i w szerokim zakresie jest dystrybuowany do tkanek. Rzeczywista objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej (*steady-state*) wynosi około $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Metabolizm

Główną drogą eliminacji letrozolu jest przemiana metaboliczna do farmakologicznie nieczynnego metabolitu karbinolowego ($Cl_m = 2,1$ l/h). Proces ten zachodzi stosunkowo powoli w porównaniu z wątrobowym przepływem krwi (ok. 90 l/h). Wykazano, że izoenzymy 3A4 i 2A6 cytochromu P450 są zdolne do przekształcania letrozolu w ten metabolit. Powstawanie mniej istotnych, niezidentyfikowanych metabolitów i bezpośrednio wydalanie z moczem i kałem odgrywają jedynie niewielką rolę w całkowitej eliminacji letrozolu. W okresie 2 tygodni od podania zdrowym ochotniczkom po menopauzie 2,5 mg letrozolu znakowanego izotopem węgla ^{14}C , w moczu wykryto $88 \pm 7,6\%$ radioaktywności, a około $3,8 \pm 0,9\%$ 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 karbinolowego, około 9% stanowiły dwa nieznane metabolity, a 6% letrozolu zostało wydalone w postaci niezmienionej.

Eliminacja

Okres półtrwania letrozolu w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 2 do 4 dni. Podczas podawania 2,5 mg letrozolu na dobę stanu równowagi (*steady-state*) wystąpił w ciągu 2 do 6 tygodni. Stężenia w osoczu w stanie równowagi są około 7 razy większe niż stężenia oznaczone po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg, natomiast od 1,5 do 2 razy większe niż wartości w stanie równowagi obliczone na podstawie stężeń mierzonych po podaniu pojedynczej dawki. Wskazuje to na nieznaczną nieliniowość farmakokinetyki letrozolu po podaniu dawki dobowej 2,5 mg. Ponieważ stężenia letrozolu w stanie równowagi utrzymują się na stałym poziomie przez cały okres stosowania leku, można wnioskować, że ciągła kumulacja letrozolu nie występuje.

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 wielkości 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 osiągnięte po 1–2 miesiącach we wszystkich badanych schematach dawkowania (0,1–5,0 mg na dobę).

Specjalne grupy pacjentów

Pacjentki w podeszłym wieku

Farmakokinetyka letrozolu nie jest zależna od wieku.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu u 19 ochotników o zróżnicowanym stopniu czynności nerek (klirens dobowy kreatyniny wynosił od 9 do 116 ml/min) nie obserwowano wpływu na farmakokinetykę po pojedynczej dawce 2,5 mg letrozolu. 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] 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 CLcr lub zaburzenia czynności nerek.

Ze względu na powyższe, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek ($CLcr \geq 10$ ml/min). Informacje od pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CLcr < 10$ ml/min) są nieliczne.

Zaburzenia czynności wątroby

W podobnym badaniu, przeprowadzonym u ochotników o zróżnicowanym stopniu zaburzeń czynności wątroby, średnie wartości AUC u ochotników z umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby (stopień B wg Child-Pugh) były o 37% większe niż u osób zdrowych, ale nadal mieściły się w zakresie stwierdzanym u osób bez upośledzenia czynności wątroby. W badaniu porównującym farmakokinetykę letrozolu po jednorazowym podaniu ośmiu mężczyznom z marskością wątroby

i ciężkim zaburzeniem wątroby (C wg Child-Pugh) i zdrowym ochotnikom (N=8) stwierdzono, że wartości AUC i biologicznego okresu półtrwania zwiększyły się odpowiednio o 95% i 187%. W związku z tym, u pacjentek z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby letrozol należy podawać ostrożnie i po starannym rozważeniu stosunku potencjalnego ryzyka do korzyści.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Letrozol wykazywał toksyczność ostrą niewielkiego stopnia u gryzoni otrzymujących dawki do 2000 mg/kg. U psów letrozol powodował objawy umiarkowanej toksyczności w dawkach 100 mg/kg.

W badaniach toksyczności dawek powtarzanych u szczurów i psów, trwających do 12 miesięcy, główne zaobserwowane efekty można przypisać farmakologicznemu działaniu związku. Dla obu gatunków graniczna dawka nie powodująca działań niepożądanych 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.

Badania potencjału mutagennego letrozolu *in vitro* i *in vivo* nie wykazały genotoksyczności.

W trwającym 104 tygodnie badaniu rakotwórczości u samców szczurów nie odnotowano występowania nowotworów wynikających ze stosowania letrozolu. U samic szczura przy wszystkich poziomach dawkowania stwierdzono zmniejszenie częstości występowania łagodnych i złośliwych guzów sutka.

W badaniu rakotwórczego działania leku na myszy trwającym 104 tygodnie, u samców nie odnotowano żadnych nowotworów mających związek z leczeniem. U samic myszy obserwowano zwiększenie częstości występowania łagodnych ziarniszczyków jajnika po zastosowaniu wszystkich badanych dawek letrozolu. Powstawanie tych guzów uznano za mające związek z farmakologicznym zahamowaniem syntezy estrogenów i prawdopodobnie spowodowane zwiększonym wytwarzaniem hormonu luteinizacyjnego (LH) w odpowiedzi obniżenie poziomów krążących estrogenów.

U ciężarnych samic szczura i królika, którym podawano doustnie letrozol w dawkach odpowiadających dawkom klinicznym, letrozol wykazywał toksyczne działanie na zarodek i płód. U szczurów, u których uzyskano żywe płody, stwierdzano zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych, w tym kopulastej czaszki i zrostu kręgów szyjnych. U królików nie obserwowano zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych. Nie wiadomo, czy jest to pośrednie następstwo farmakologicznych właściwości letrozolu (hamowanie biosyntezy estrogenów) czy bezpośrednie działanie leku (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Obserwacje przedkliniczne ograniczały się wyłącznie do tych związanych z działaniem farmakologicznym, dotyczącym bezpieczeństwa stosowania u człowieka i są oparte na badaniach przeprowadzonych na zwierzętach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki: Opadry yellow 02B38014

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Makrogol 4000

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Talk

Hypromeloza 5cP

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 lub 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

Brak specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SVUS Pharma a.s.

Smetanovo nábřeží 1238/20a

500 02 Hradec Králové

Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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