

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clarzole, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana leku zawiera 2,5 mg letrozolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 58,4 mg laktozy w postaci laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Clarzole, 2,5 mg, tabletki powlekane są żółte, okrągłe, soczewkowate.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie we wczesnym stadium inwazyjnego raka piersi z receptorami dla hormonów.
- Przedłużone leczenie uzupełniające hormonozależnego, inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie, po poprzednim standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat.
- Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie.
- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, występującej fizjologicznie lub wywołanej sztucznie, u których wystąpił nawrót lub progresja procesu nowotworowego, a które uprzednio były leczone lekami o działaniu antyestrogenowym.
- Leczenie neoadjuwantowe HER-2-ujemnego raka piersi z receptorami dla hormonów u kobiet po menopauzie, u których chemioterapia nie jest odpowiednim leczeniem, a natychmiastowa operacja nie jest wskazana.

Nie wykazano skuteczności u pacjentek z rakiem piersi bez receptorów dla hormonów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjentki dorosłe oraz w podeszłym wieku

Zalecana dawka letrozolu wynosi 2,5 mg raz na dobę.

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentek w podeszłym wieku.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami leczenie letrozolem należy kontynuować aż do czasu ewidentnej progresji guza.

W terapii uzupełniającej i przedłużonym leczeniu uzupełniającym leczenie produktem leczniczym

Clarzole należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu choroby nowotworowej, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpi jako pierwsze.

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

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

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania letrozolu 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 letrozolu u pacjentek z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A lub B wg Child-Pugh). Brak wystarczających danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentki z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg Child-Pugh) wymagają ścisłej kontroli (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

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

Pominiętą dawkę należy przyjąć natychmiast, gdy pacjentka sobie o tym przypomni. Jednak, jeśli zbliża się czas przyjęcia kolejnej dawki (w ciągu 2 lub 3 godzin), nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjentka powinna powrócić do zwykłego schematu dawkowania. Nie należy przyjmować podwójnej dawki, ponieważ przy dawkach dziennych przekraczających dawkę zalecaną 2,5 mg zaobserwowano ponadproporcjonalne zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stan przed menopauzą.
- Ciąża (patrz punkt 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Menopauza

U pacjentek, u których nie wiadomo, czy znajdują się w okresie pomenopauzalnym, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Clarzole należy zbadać stężenie hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) i (lub) estradiolu. Produkt leczniczy Clarzole mogą otrzymywać wyłącznie kobiety po menopauzie.

Zaburzenia czynności nerek

Nie wykonano badań letrozolu u wystarczającej liczby pacjentek z klirensem kreatyniny poniżej 10 ml/min. Przed zastosowaniem produktu leczniczego Clarzole, u tych pacjentek należy dokładnie rozważyć potencjalny stosunek ryzyka do korzyści.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Wpływ na kości

Letrozol silnie zmniejsza stężenie estrogenu. Kobiety, u których stwierdzono w wywiadzie osteoporozę i (lub) złamania lub, które są w grupie zwiększonego ryzyka osteoporozy powinny mieć ocenioną gęstość kości przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużonego leczenia uzupełniającego oraz powinny być monitorowane ze względu na rozwój osteoporozy podczas leczenia letrozolem i po nim. 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 jednoczesnego podawania letrozolu z tamoksyfenem, innymi lekami antyestrogenowymi lub produktami zawierającymi estrogen, ponieważ substancje te mogą osłabiać działanie farmakologiczne letrozolu (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Laktoza

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę powlekanej, to znaczy lek 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 nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu letrozolu w skojarzeniu z estrogenami lub innymi lekami przeciwnowotworowymi, z wyjątkiem tamoksyfenu. Tamoksyfen, inne leki antyestrogenowe lub produkty zawierające estrogeny mogą osłabiać działanie farmakologiczne letrozolu. Wykazano ponadto, że jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i letrozolu powoduje znaczne zmniejszenie stężenia letrozolu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania letrozolu z tamoksyfenem, innymi lekami antyestrogenowymi lub estrogenami.

W badaniach *in vitro* wykazano, że letrozol hamuje aktywność izoenzymów 2A6 i umiarkowanie, 2C19 cytochromu P450, ale znaczenie kliniczne tego wpływu jest nieznane. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania leków, które są metabolizowane głównie przez wyżej wymienione izoenzymy i które mają wąski indeks terapeutyczny (np. fenytoina, klopidrogel).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku okołomenopauzalnym lub rozrodczym

Produkt leczniczy Clarzole powinien być stosowany wyłącznie u kobiet, u których wyraźnie potwierdzono, że są one po menopauzie (patrz punkt 4.4). Z uwagi na doniesienia o wznowieniu

czynności jajników u pacjentek podczas leczenia letrozolem mimo wyraźnie stwierdzonego wieku pomenopauzalnego w chwili rozpoczynania terapii, lekarz powinien omówić z pacjentką odpowiednie metody antykoncepcji, gdy jest to konieczne.

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy letrozol i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) niemowląt.

Produkt leczniczy Clarzole jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Farmakologiczne działanie letrozolu polega na zmniejszaniu wytwarzania estrogenów poprzez hamowanie aktywności aromatazy. U kobiet przed menopauzą zahamowanie syntezy estrogenów skutkuje zwrotnym zwiększeniem stężenia gonadotropin (LH, FSH). Z kolei zwiększone stężenie FSH stymuluje wzrost pęcherzyka jajnika i może wywołać owulację.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Clarzole wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, ponieważ w czasie stosowania letrozolu obserwowano uczucie zmęczenia i zawroty głowy oraz niezbyt często zgłaszano występowanie senności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Ponadto, ważnymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić po zastosowaniu letrozolu są: zdarzenia w obrębie kośćca takie jak osteoporoza i (lub) złamania kości oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zdarzenia mózgowo-naczyniowe i zakrzepowo-zatorowe). Częstość występowania tych działań niepożądanych podano w Tabeli 1.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

Tabela 1

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania, najczęściej występujące podano jako pierwsze, stosując następującą skalę: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: Zakażenia układu moczowego

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Niezbyt często: Ból nowotworowy¹

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: Reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: Hipercholesterolemia

Niezbyt często: Zmniejszony apetyt, 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 parestezja i niedoczulica), zaburzenia smaku, udar mózgowy, zespół cieśni nadgarstka

Zaburzenia oka

Niezbyt często: Zaćma, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie

Zaburzenia serca

Często: Kołatanie serca¹

Niezbyt często: tachykardia, incydenty niedokrwienia serca (w tym nowe przypadki lub nasilenie już istniejącej dusznicy, dusznica wymagająca leczenia chirurgicznego, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie serca)

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: Uderzenia gorąca

Często: Nadciśnienie tętnicze

Niezbyt często: Zakrzepowe zapalenie żył (w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych i głębokich)

Rzadko: Zator płuc, zakrzepica tętnic, udar niedokrwienny mózgu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Duszność, kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Nudności, niestrawność¹, zaparcia, ból brzucha, biegunka, wymioty

Niezbyt często: Suchość jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej¹

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia, żółtaczka
 Częstość nieznana: Zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Zwiększona potliwość
 Często: Łysienie, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, przypominająca zmiany łuszczykowe 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, bóle kości¹, osteoporoza, złamania kości, zapalenie stawów
 Niezbyt często: Zapalenie ścięgna
 Rzadko: Zerwanie ścięgna
 Częstość nieznana: Zakleszczające zapalenie ścięgna

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zwiększenie częstości oddawania moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Krwawienia z dróg rodnych
 Niezbyt często: Wydzielina z dróg rodnych, suchość sromu i pochwy, ból piersi

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Uczucie zmęczenia (w tym astenia, złe samopoczucie ogólne)
 Często: Obrzęk obwodowy, ból w klatce piersiowej
 Niezbyt często: Obrzęk ogólny, suchość błon śluzowych, pragnienie, gorączka

Badania diagnostyczne

Często: Zwiększenie masy ciała
 Niezbyt często: Zmniejszenie masy ciała

¹ Działania niepożądane produktu zgłaszane tylko w leczeniu nowotworów z przerzutami. Niektóre działania niepożądane występowały ze znacznie różniącą się częstością w leczeniu uzupełniającym. W poniższych tabelach przedstawiono informacje o istotnych różnicach w częstości występowania działań niepożądanych wśród pacjentek otrzymujących letrozol w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi tamoksyfen w monoterapii oraz pacjentkami otrzymującymi leczenie sekwencyjne letrozolem- tamoksyfenem:

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

	Letrozol, częstość występowania		Tamoksyfen, częstość występowania	
	N=2448		N=2447	
	Podczas leczenia (Mediana 51)	W dowolnej chwili po randomizacji (Mediana 81)	Podczas leczenia (Mediana 51)	W dowolnej chwili po randomizacji (Mediana 81)
Złamanie kości	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%

Osteoporoza	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Zawał mięśnia sercowego	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Hiperplazja endometrium /rak endometrium	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

Uwaga: „Podczas leczenia” oznacza 30 dni po ostatniej dawce. „W dowolnej chwili” oznacza okres obserwacyjny po ukończeniu bądź zaprzestaniu stosowania badanego leku. Różnice w oparciu o wskaźniki ryzyka i przedziały ufności 95%.

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

	Monoterapia letrozolem	Letrozol->Tamoksyfen	Tamoksyfen->Letrozol
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 lat	2 lata-> 3 lata	2 lata -> 3 lata
Złamania kości	10,0%	7,7% *	9,7%
Zaburzenia proliferacyjne endometrium	0,7%	3,4% **	1,7% **
Hipercholesterolemia	52,5%	44,2% *	40,8% *
Uderzenia gorąca	37,6%	41,7% **	43,9% **
Krwawienia z dróg rodnych	6,3%	9,6% **	12,7% **

*Istotnie mniej w porównaniu z monoterapią letrozolem.
**Istotnie więcej w porównaniu z monoterapią letrozolem.
Uwaga: Zdarzenia zgłaszano podczas leczenia oraz przez 30 dni po jego zaprzestaniu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane dotyczące serca

W leczeniu uzupełniającym, oprócz danych przedstawionych w Tabeli 2, zgłaszano następujące zdarzenia niepożądane odpowiednio dla letrozolu i tamoksyfenu (przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 60 miesięcy plus 30 dni): dusznica wymagająca leczenia chirurgicznego (1,0% w porównaniu z 1,0%); niewydolność serca (1,1% w porównaniu z 0,6%); nadciśnienie tętnicze (5,6% w porównaniu z 5,7%); udar naczyniowo-mózgowy i (lub) przemijający napad niedokrwieny (2,1% w porównaniu z 1,9%).

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

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

Działania niepożądane w obrębie kośćca

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

W przedłużonym leczeniu uzupełniającym u istotnie większej liczby pacjentek leczonych letrozolem wystąpiły złamania kości lub osteoporoza (złamania kości 10,4% i 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano pojedyncze przypadki przedawkowania letrozolu.
Brak specyficznego leczenia przedawkowania. Leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leczenie endokrynologiczne. Antagonista hormonów i leki powiązane: inhibitor aromatazy, kod ATC: L02B G04.

Działanie farmakodynamiczne

Zahamowanie stymulacji wzrostu guza przez estrogeny ma kluczowe znaczenie dla odpowiedzi ze strony nowotworu 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 - głównie androstenedion i testosteron - w estron i estradiol. Dlatego zatrzymanie biosyntezy estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej można osiągnąć przez wybiórcze zahamowanie aromatazy.

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

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

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

Letrozol wykazuje wysoką specyficzną hamowanie aktywności aromatazy. Nie zaobserwowano zaburzenia nadnerczowej produkcji steroidów. U pacjentek po menopauzie, leczonych dawką dobową letrozolu 0,1 mg - 5 mg, nie zarejestrowano klinicznie istotnych zmian w stężeniach kortyzolu, aldosteronu, 11-deoksykortyzolu, 17-hydroksyprogesteronu oraz ACTH w osoczu, ani w aktywności reninowej osocza. Test pobudzania ACTH, przeprowadzony po 6 i 12 tygodniach leczenia dawkami 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg oraz 5 mg, nie wykazał jakiegokolwiek zmniejszenia wytwarzania aldosteronu czy kortyzolu. W związku z tym, nie ma konieczności stosowania leczenia uzupełniającego glikokortykoidami czy mineralokortykoidami.

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

Leczenie uzupełniające

Badanie BIG 1-98

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

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym był okres przeżycia bez choroby (ang. *Disease-free survival* - DFS); drugorzędownymi punktami końcowymi były: 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 Pierwszorzędownej 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 Pierwszorzędowna 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)

	Pierwszorzędowna Analiza Główna					
	Mediana czasu obserwacji 26 miesięcy			Mediana czasu obserwacji 60 miesięcy		
	Letrozol N=4003	Tamoksyfen N=4007	HR ¹ (95% CI)	Letrozol N=4003	Tamoksyfen N=4007	HR ¹ (95% CI)
Przeżycie bez choroby (pierwszorzędowny) – 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 (drugorzędowny)	166	192	0.86 (0.70,1.06)	330	374	0.87 (0.75,1.01)
Liczba zgonów						

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 piersi), 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	HR¹ (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia DFS (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 zdarzeń¹	HR²	(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 protokołu, z uwzględnieniem drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego w narządzie innym niż piers, po zmianie leczenia/ po ponad dwóch latach.

² Skorygowane z uwzględnieniem stosowania chemioterapii.

Nie stwierdzono istotnych różnic w DFS, OS, SDFS lub DDFS w żadnej z analiz STA względem porównań par z randomizacji (Tabela 7).

Tabela 7 Analizy Leczenia Sekwencyjnego od randomizacji (STA-R) w odniesieniu do przeżycia bez choroby (populacja ITT STA-R)

	Letrozol → Tamoksyfen	Letrozol
Liczba pacjentek	1540	1546
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (definicja protokołu)	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 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 wprowadzenie leku do obrotu, w celu porównania wpływu leczenia uzupełniającego letrozolem i tamoksyfenem na gęstość mineralną kości (BMD) i profil stężenia lipidów w surowicy. Łącznie 262 pacjentki zostały przydzielone do leczenia letrozolem przez 5 lat lub do leczenia tamoksyfenem przez 2 lata, a następnie letrozolem przez 3 lata.

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

U żadnej z pacjentek z prawidłową wyjściową wartością BMD nie doszło do rozwoju osteoporozy w ciągu 2 lat leczenia i tylko u 1 pacjentki z osteopenią przed rozpoczęciem badania (T score -1.9) wystąpiła osteoporoza podczas leczenia (centralna ocena danych).

Wyniki uzyskane dla BMD kości biodrowej były podobne do wyników dla BMD kręgosłupa lędźwiowego, jednak różnice były mniej wyraźne.

Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy terapiami w odniesieniu do częstości występowania złamań – 15% w grupie letrozolu, 17% w grupie tamoksyfenu.

W grupie otrzymującej tamoksyfen mediana stężenia cholesterolu całkowitego zmniejszyła się o 16% po 6 miesiącach w porównaniu z wartościami wyjściowymi i spadek ten obserwowano również po kolejnych wizytach aż do 24 miesięcy. W grupie otrzymującej letrozol mediana stężenia cholesterolu całkowitego była względnie stała przez cały czas badania, wykazując statystycznie 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 5 100 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 znamienne zmniejszyło ryzyko nawrotu raka piersi o 42% w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka 0,58; 95% CI 0,45; 0,76; $p=0,00003$). Przewagę letrozolu obserwowano niezależnie od stanu węzłów. Nie obserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do przeżywalności całkowitej: letrozol 51 zgonów; placebo 62; współczynnik ryzyka 0,82; 95% CI 0,56; 1,19).

W konsekwencji, po dokonaniu pierwszej analizy pośredniej leczenie stosowane w badaniu zostało odkodowane i kontynuowane w badaniu otwartym, a pacjentkom z grupy placebo można było zmienić terapię na leczenie letrozolem przez okres do 5 lat. Ponad 60% pacjentek spełniających kryteria włączenia (bez choroby w chwili odkodowania leczenia) wybrało zmianę terapii na leczenie

letrozolem. Do ostatecznej analizy włączono 1 551 kobiet, które zmieniły leczenie z placebo na letrozol po (mediana) 31 miesiącach (zakres 12 do 106 miesięcy) od ukończenia terapii uzupełniającej tamoksyfenem. Mediana czasu leczenia letrozolem po zmianie terapii wyniosła 40 miesięcy.

Ostateczna analiza wyników przeprowadzona po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 62 miesiące potwierdziła istotne zmniejszenie ryzyka wznowy raka piersi po zastosowaniu letrozolu.

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

	Mediana czasu obserwacji 28 miesiące			Mediana czasu obserwacji 62 miesiące		
	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95% CI) ² wartość 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 odkodowania badania w 2003 r. u 1551 pacjentek zrandomizowanych do grupy placebo (60% pacjentek spełniających kryteria zmiany leczenia, tzn. pozostających w okresie remisji) przeszło na leczenie letrozolem po 31 miesiącach (mediana) od randomizacji. W przedstawionych tu analizach nie uwzględniono selektywnych zmian leczenia.

² Stratyfikacja z uwzględnieniem statusu receptorowego, stanu węzłów i wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej.

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

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

⁵ Mediana czasu obserwacji 62 miesiące.

⁶ Mediana czasu obserwacji do zmiany leczenia (jeśli nastąpiła) 37 miesięcy.

W dodatkowym badaniu kości MA-17, w którym pacjentki otrzymywały wapń w skojarzeniu z witaminą D, spadek wartości BMD w porównaniu ze stanem wyjściowym był większy w grupie otrzymującej letrozol niż w grupie otrzymującej placebo. Jedyna statystycznie istotna różnica wystąpiła po 2 latach i dotyczyła BMD całej kości biodrowej (mediana zmniejszenia BMD wynosząca 3,8% w grupie otrzymującej letrozol w porównaniu z medianą 2% w grupie otrzymującej placebo).

W dodatkowym badaniu lipidów MA-17 nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą otrzymującą letrozol, a grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do cholesterolu całkowitego lub którejkolwiek frakcji lipidów.

W uaktualnionym dodatkowym badaniu jakości życia nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy leczonymi grupami w całościowej ocenie stanu fizycznego i psychicznego pacjentek, ani w żadnym z obszarów badanych za pomocą skali SF-36. W skali MENQOL znamienne więcej kobiet otrzymujących letrozol niż kobiet otrzymujących placebo było zaniepokojonych (na ogół w pierwszym roku leczenia) objawami związanymi z niedoborem estrogenów – uderzeniami gorąca i suchością pochwy. Najbardziej dokuczliwym objawem u pacjentek w obu badanych grupach, jednak występującym znamienne częściej w grupie otrzymującej letrozol niż w grupie otrzymującej placebo, były bóle mięśni.

Leczenie neoadjuwantowe

Przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby badanie (P024) z udziałem 337 pacjentek po menopauzie z rakiem piersi, które losowo przydzielono do grupy otrzymującej letrozol w dawce 2,5 mg przez 4 miesiące lub do grupy leczonej tamoksyfenem przez 4 miesiące. W chwili rozpoczęcia badania u wszystkich pacjentek występował nowotwór w stadium zaawansowania T2-T4c, N0-2, M0, z receptorami ER i (lub) PgR i żadna z pacjentek nie kwalifikowała się do leczenia chirurgicznego oszczędzającego piersi. Na podstawie oceny klinicznej odnotowano 55% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej letrozol w porównaniu z 36% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej tamoksyfen ($p<0,001$). Wyniki te zostały potwierdzone w badaniu ultrasonograficznym (letrozol 35% w porównaniu z tamoksyfenem 25%, $p=0,04$) oraz w mammografii (letrozol 34% w porównaniu z tamoksyfenem 16%, $p<0,001$). Łącznie 45% pacjentek z grupy otrzymującej letrozol w porównaniu z 35% pacjentek z grupy otrzymującej tamoksyfen ($p=0,02$), zostało poddanych terapii oszczędzającej piersi. W okresie przedoperacyjnym trwającym 4 miesiące u 12% pacjentek leczonych letrozolem oraz u 17% pacjentek leczonych tamoksyfenem wystąpiła progresja choroby w ocenie klinicznej.

Leczenie pierwszego rzutu

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

Wyniki przedstawiono w Tabeli 9:

Tabela 9 Wyniki czasu obserwacji o medianie wynoszącej 32 miesiące

Zmienna	Wskaźnik	Letrozol N=453	Tamoksyfen N=454
Czas do progresji choroby	Mediana	9.4 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)
	<i>p</i>		<0.0001
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI dla wskaźnika)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Iloraz szans (95% CI		1.78
	ilorazu szans)		(1.32, 2.40)
	<i>p</i>		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 miesiący dla letrozolu i 6,4 miesiący dla tamoksyfenu u pacjentek z chorobą ograniczoną do tkanek miękkich oraz medianę 8,3 miesiący dla letrozolu i 4,6 miesiący dla tamoksyfenu u pacjentek z przerzutami do narządów mięszowych.

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

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

Leczenie drugiego rzutu

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

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

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

Rak piersi u mężczyzn

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

Eliminacja

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

Liniowość/ nieliniowość

Farmakokinetyka letrozolu była proporcjonalna do dawki po podaniu pojedynczych dawek doustnych do 10 mg (zakres dawek: 0,01 do 30 mg) oraz po dobowych dawkach do 1,0 mg (zakres dawek: 0,1 do 5 mg). Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 30 mg pojawił się nieco ponadproporcjonalny wzrost wartości AUC. Ponadproporcjonalność dawki może być spowodowana efektem nasycenia metabolicznych procesów eliminacji. Poziom równowagi osiągnęto po 1 do 2 miesiącach we wszystkich testowanych schematach dawkowania (0,1–5,0 mg na dobę).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę letrozolu.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu, obejmującym 19 ochotników o zróżnicowanym stopniu sprawności nerek (24-godzinny klirens kreatyniny wynosił 9-116 ml/min), nie obserwowano wpływu na farmakokinetykę letrozolu po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg. Oprócz powyższego badania oceniającego wpływ letrozolu na niewydolność nerek, przeprowadzono analizę współzmienną na podstawie danych z dwóch głównych badań (Badanie AR/BC2 oraz Badanie AR/BC3). Obliczony klirens kreatyniny (CLcr) [Badanie AR/BC2 zakres: 19 do 187 ml/min; Badanie AR/BC3 zakres: 10 do 180 ml/min] wykazał brak statystycznie istotnego związku pomiędzy minimalnymi poziomami letrozolu w osoczu w stanie stacjonarnym (C_{min}). Ponadto, dane z Badania AR/BC2 oraz Badania AR/BC3, w którym letrozol był stosowany jako leczenie drugiego rzutu raka piersi z przerzutami nie wykazały niepożądanego wpływu letrozolu na CLcr lub zaburzenia czynności nerek. Dlatego też nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (CLcr ≥ 10 ml/min). Dostępne są ograniczone dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr < 10 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniu toksyczności ostrej u gryzoni, którym podawano letrozol w dawkach do 2 000 mg/kg mc. stwierdzono niski stopień toksyczności. U psów, letrozol powodował objawy umiarkowanej toksyczności w dawkach 100 mg/kg mc.

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

Doustne podawanie letrozolu samicom szczurów powodowało zmniejszenie wskaźników łączenia się w pary i zachodzenia w ciążę, a także wzrost strat przed implantacją.

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

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

W 104-tygodniowym badaniu działania rakotwórczego nie zaobserwowano guzów związanych z leczeniem u samców myszy. U samic myszy obserwowano na ogół zależny od dawki wzrost częstości występowania łagodnych guzów z komórek warstwy ziarnistej jajnika dla wszystkich badanych dawek letrozolu. Guzy te uznano za powiązane z farmakologicznym hamowaniem syntezy estrogenu, co może być spowodowane zwiększonym poziomem lutropiny wynikającym ze spadku poziomu estrogenu w układzie krążenia.

Letrozol działał toksycznie na zarodek i płód u ciężarnych samic szczura i królika po doustnym podaniu dawek istotnych klinicznie. U samic szczura, których płody przeżyły, obserwowano zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych płodu, w tym kopulastej głowy i zrośnięcia kręgów szyjnych/trzonów kręgów. Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania wad rozwojowych u królików. Nie wiadomo, czy był to pośredni skutek właściwości farmakologicznych (zahamowanie biosyntezy estrogenów) czy wynik bezpośredniego działania leku (patrz punkty 4.3 i 4.6).

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy

Talk
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Al
Pojemniki plastikowe (HDPE) z zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci (HDPE/PP/LDPE lub PP)

Wielkości opakowań:

Blistry: 10, 20, 30, 50, 60, 100 i 120 tabletek powlekanych.
Pojemniki plastikowe: 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie opakowania 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

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17198

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.11.2017

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

Maj 2023 r.