

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO<sup>pod w</sup>

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arogen, 2,5mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletkę powlekana produktu leczniczego Arogen zawiera 2,5 mg letrozolu (*Letrozolum*). Zawiera także żółcień pomarańczową (E110). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Okrągła, żółta dwuwypukła tabletkę powlekana z wytłoczeniem „2,5” po jednej stronie i gładka na rewersie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie z wczesnym stadium zaawansowania raka piersi z receptorami dla hormonów.
- Przedłużone leczenie uzupełniające u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat.
- Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie.
- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, występującej fizjologicznie lub wywołanej sztucznie, u których wystąpił nawrót lub progresja procesu nowotworowego, które wcześniej były leczone lekami o działaniu antyestrogenowym.

Skuteczność leku nie została potwierdzona u kobiet z rakiem piersi bez receptorów dla estrogenów.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Podanie doustne

##### Pacjentki dorosłe oraz w podeszłym wieku

Zalecana dawka produktu Arogen wynosi 2,5 mg jeden raz na dobę.

Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentek w podeszłym wieku.

W terapii uzupełniającej, leczenie produktem leczniczym Arogen, należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu choroby nowotworowej. W terapii uzupełniającej, doświadczenie kliniczne obejmuje okres 2 lat (średni czas trwania leczenia wyniósł 25 miesięcy).

W przedłużonym leczeniu uzupełniającym, doświadczenie kliniczne obejmuje okres 4 lat (średni czas trwania leczenia).

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

#### Dzieci

Nie dotyczy.

#### Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby i(lub) nerek

Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentek z niewydolnością nerek i klirensem kreatyniny większym niż 30 ml/min.

Nie ma wystarczających danych do stwierdzenia konieczności modyfikacji dawki u pacjentek z ciężką niewydolnością nerek i klirensem kreatyniny niższym od 30 ml/min. Bądź pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4. i 5.2.).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Stan przed menopauzą; ciąża, karmienie piersią (patrz punkty 4.6. Ciąża i laktacja i 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie)

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed rozpoczęciem leczenia, u pacjentek, u których nie jest potwierdzone zakończenie menopauzy należy określić poziom hormonów LH, FSH i (lub) estradiolu.

#### **Pacjentki z zaburzoną czynnością nerek**

Letrozol nie został przebadany na dostatecznej liczbie pacjentów z klirensem kreatyniny <10 ml/min. W związku z powyższym lek powinien być stosowany ostrożnie i ze szczególnym rozważeniem ryzyka/korzyści.

#### **Pacjentki z zaburzoną czynnością wątroby**

Letrozol był badany tylko u ograniczonej liczby pacjentek bez przerzutów nowotworu, z łagodnym do średnio nasilonego oraz ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. U mężczyzn ochotników, bez choroby nowotworowej, z ciężką niewydolnością wątroby dużego stopnia (marskość wątroby, C wg skali Child-Pough), dostępność leku i okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji zwiększyły się 2 do 3-krotnie w porównaniu do zdrowych ochotników. Dlatego u takich pacjentek, produkt Letrozol powinien być stosowany po wnikliwym rozważeniu, czy ryzyko związane z leczeniem nie przewyższa oczekiwanych korzyści (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

#### **Wpływ na układ kostny**

Letrozol jest produktem silnie zmniejszającym stężenie estrogenu. W leczeniu uzupełniającym oraz przedłużonym leczeniu uzupełniającym mediana obserwacji trwająca odpowiednio 30 i 49 miesięcy jest niewystarczająca do pełnej oceny ryzyka złamań związanego z długotrwałym stosowaniem letrozolu. Kobiety, u których stwierdzono w wywiadzie osteoporozę i (lub) złamanie lub, które są w grupie podwyższonego ryzyka osteoporozy powinny mieć, przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużonego leczenia uzupełniającego, obowiązkowo wykonane densytometryczne badanie gęstości kości oraz powinny być monitorowane w kierunku rozwoju osteoporozy podczas leczenia letrozolem i po okresie leczenia. Leczenie lub zapobieganie osteoporozie powinno być wprowadzone, jako uzasadnione i dokładnie monitorowane (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

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

Badania kliniczne wykazały, że jednoczesne podawanie letrozolu z warfaryną i cymetydyną, nie powoduje wystąpienia klinicznie istotnych interakcji.

Ponadto, przegląd baz danych z badań klinicznych nie wykazał znaczących klinicznie interakcji u pacjentów przyjmujących inne powszechnie stosowane leki.

Nie ma doświadczenia w stosowaniu leku w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

*In vitro* letrozol jest inhibitorem izoenzymu 2A6 cytochromu P450 oraz słabym inhibitorem izoenzymu 2C19. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania letrozolu z lekami, których dyspozycja w organizmie jest zależna od powyższych izoenzymów i które mają wąski indeks terapeutyczny.

#### 4.6 Ciąża i laktacja

##### Kobiety w wieku okołomenopauzalnym, które mogą zajść w ciążę

Lekarz powinien przedyskutować konieczność zastosowania odpowiedniej antykoncepcji u kobiet mogących zajść w ciążę, w tym kobiet w okresie przed menopauzą oraz w okresie po menopauzie do czasu zdiagnozowania tego stanu (patrz punkty 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania; 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

##### Ciąża

Letrozol 2,5 mg, tabletki powlekane, jest przeciwwskazany podczas ciąży (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

##### Laktacja

Letrozol 2,5 mg, tabletki powlekane, jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

W trakcie leczenia letrozolem zaobserwowano występowanie zmęczenia lub zawrotów głowy. Niezbyt często występuje uczucie senności. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

#### 4.8 Działania niepożądane

Letrozol był dobrze tolerowany we wszystkich badaniach dotyczących leczenia pierwszego i drugiego rzutu zaawansowanego raka piersi, jako leczenie uzupełniające raka piersi we wczesnym stadium oraz jako lek drugiego rzutu. Około jedna trzecia pacjentek leczonych letrozolem w dawce 2,5 mg z przerzutami lub w leczeniu neoadjuwantowym, około 70-75% pacjentek otrzymujących leczenie uzupełniające oraz około 40% pacjentek poddanych przedłużonemu leczeniu uzupełniającemu doświadczyło działań niepożądanych. Obserwowane działania niepożądane są zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i większość z nich jest związana z niedoborami estrogenów (np. uderzenia gorąca).

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi występującymi w badaniach klinicznych były; uderzenia gorąca, bóle stawów, nudności, zmęczenie. Wiele działań niepożądanych może być naturalną, fizjologiczną konsekwencją braku estrogenów (np. uderzenia gorąca, łysienie, krwawienia z pochwy).

Po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem, z medianą obserwacji trwającą 28 miesięcy, niezależnie od związku przyczynowego, następujące działania niepożądane były zgłoszone częściej w grupie przyjmującej letrozol niż placebo: uderzenia gorąca (50,7% w porównaniu do 44,3%), bóle stawów/zapalenie stawów (28,5% w porównaniu do 23,2%) oraz bóle mięśniowe (10,2% w porównaniu do 7,0%). Większość tych działań niepożądanych obserwowana była w pierwszym roku leczenia. Przypadki osteoporozy i złamań były częstsze w grupie pacjentek otrzymujących letrozol niż w grupie placebo (odpowiednio 7,5% w porównaniu do 6,3% oraz 6,7% w porównaniu do 5,9%).

W przedłużonym leczeniu uzupełniającym z medianą obserwacji trwającą odpowiednio 47 miesięcy dla letrozolu i 28 miesięcy dla placebo, niezależnie od związku przyczynowego, następujące działania niepożądane były zgłoszone częściej w grupie przyjmującej letrozol niż placebo – uderzenia gorąca (60,3% w porównaniu do 52,6%), bóle stawów/zapalenie stawów (37,9% w porównaniu do 26,8%) oraz bóle mięśniowe (15,8% w porównaniu do 8,9%). Większość tych działań niepożądanych obserwowana była w pierwszym roku leczenia. Przypadki osteoporozy i złamań były częstsze w grupie pacjentek otrzymujących letrozol niż w grupie placebo (odpowiednio 12,3% w porównaniu do 7,4% oraz 10,9% w porównaniu do 7,2%). W okresie po przestawieniu na terapię letrozolem u 3,6 % pacjentek zgłaszano wystąpienie nowo zdiagnozowanej osteoporozy, podczas gdy w 5,1% przypadków zgłaszano złamania.

W leczeniu uzupełniającym, niezależnie od przyczyny, następujące działania niepożądane występowały odpowiednio w randomizowanych grupach przyjmujących letrozol i tamoksyfen: skrzepliny z zatorami (1,5% w porównaniu do 3,2%, gdzie  $P < 0,001$ ), dławica piersiowa (0,8% w porównaniu do 0,8%), zawał mięśnia sercowego (0,7% w porównaniu do 0,4%), niewydolność mięśnia sercowego (0,9% w porównaniu do 0,4%,  $P=0,006$ ).

Obserwowane w badaniach klinicznych działania niepożądane w wyniku stosowania letrozolu przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania, najczęściej występujące jako pierwsze.

Zastosowano następującą skalę:

|                |  |
|----------------|--|
| bardzo często  | ( $\geq 10\%$ );                           |
| często         | ( $\geq 1\%$ , $< 10\%$ );                 |
| niezbyt często | ( $\geq 0,1\%$ , $< 1\%$ );                |
| rzadko         | ( $\geq 0,01\%$ , $< 0,1\%$ );             |
| bardzo rzadko  | ( $< 0,01\%$ ) w tym pojedyncze przypadki. |

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często zakażenia układu moczowego

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

Niezbyt często ból nowotworowy (nie dotyczy leczenia uzupełniającego oraz przedłużonego leczenia uzupełniającego)

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często leukopenia

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często brak łaknienia, zwiększenie łaknienia, hipercholesterolemia

Niezbyt często obrzęki ogólne

#### Zaburzenia psychiczne

Często depresja

Niezbyt często lęk, w tym nerwowość i drażliwość

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często bóle głowy, zawroty głowy

Niezbyt często senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, nieprawidłowe odczuwanie bodźców, w tym parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, udar mózgowy

|  |   |
|--|---|
| <u>Zaburzenia oka</u>  |   |
| Niezbyt często   | zaćma, podrażnienie oka, nieostre widzenie  |
| <u>Zaburzenia serca</u>                                      |   |
| Niezbyt często   | kołatanie serca, tachykardia  |
| <u>Zaburzenia naczyńiowe</u>                                 |   |
| Niezbyt często   | zakrzepowe zapalenie żył, w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i głębokich, nadciśnienie, choroba niedokrwienna serca |
| Rzadko   | zator płuc, zakrzepica tętnic, udar niedokrwienny mózgu   |
| <u>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</u> |   |
| Niezbyt często   | duszność, kaszel  |
| <u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>                            |   |
| Często   | nudności, wymioty, niestrawność, zaparcie, biegunka   |
| Niezbyt często   | ból brzucha, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej  |
| <u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>                  |   |
| Niezbyt często   | zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych  |
| <u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>                  |   |
| Bardzo często  | zwiększona potliwość  |
| Często   | łysienie, wysypka (w tym wysypka rumieniowa i wysypka plamisto-grudkowa przypominająca zmiany łuszczycowe, pęcherzykowa)        |
| Niezbyt często   | świąd, suchość skóry, pokrzywka   |
| <u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>     |   |
| Bardzo często  | bóle stawów   |
| Często   | bóle mięśni, kości, osteoporoza, złamania kości   |
| Niezbyt często   | zapalenia stawów  |
| <u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>                     |   |
| Niezbyt często   | zwiększenie częstości oddawania moczu   |
| <u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>                |   |
| Niezbyt często   | krwawienia z dróg rodnych, obfite białe upławy, suchość pochwy, bóle piersi   |
| <u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>           |   |
| Bardzo często  | uderzenia gorąca, zmęczenie w tym osłabienie  |
| Często   | złe samopoczucie, obrzęki obwodowe  |
| Niezbyt często   | gorączka, suchość śluzówek, pragnienie  |
| <u>Badania diagnostyczne</u>                                 |   |
| Często   | zwiększenie masy ciała  |

Niezbyt często                      zmniejszenie masy ciała

#### 4.9 Przedawkowanie

Znane są przypadki przedawkowania letrozolu.

Nie jest znane specyficzne postępowanie po przedawkowaniu. W razie przedawkowania letrozolu zaleca się stosowanie terapii objawowej i podtrzymującej.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa terapeutyczna wg ATC: niesteroidowy inhibitor aromatazy (inhibitor biosyntezy estrogenu); środek przeciwnowotworowy, kod ATC: L02B G04

##### Farmakodynamika

Eliminacja stymulacji estrogenowej jest warunkiem wstępnym dla odpowiedzi nowotworów, u których wzrost komórek jest uzależniony od obecności estrogenów. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie w wyniku działania enzymu aromatazy, który przekształca androgeny (głównie androstendion i testosteron) do estronu i estradiolu. To hamowanie biosyntezy estrogenów w komórkach obwodowych i w samych komórkach nowotworowych może być uzyskane dzięki zahamowaniu aktywności enzymu – aromatazy.

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Wpływa na aromatazę poprzez odwracalne wiązanie z cytochromem (P450) aromatazy, w wyniku czego hamuje syntezę estrogenów we wszystkich tkankach, w których są obecne.

U zdrowych kobiet po menopauzie pojedyncze dawki 0,1 mg, 0,5 mg oraz 2,5 mg, zmniejszały stężenie estronu i estradiolu w osoczu odpowiednio 75% do 78% i do 78% w porównaniu do stężenia początkowego. Maksymalne zmniejszenie stężenia zostało zarejestrowane pomiędzy 48 a 78 godziną po podaniu.

U kobiet po menopauzie z zaawansowanym nowotworem piersi, dobowe dawki letrozolu od 0,1 mg do 5 mg obniżały stężenia estradiolu, estronu i siarczanu estronu o 75% do 95% w stosunku do stężenia początkowego. Stosując dawki 0,5 mg i większe w wielu przypadkach stężenie estronu i sulfonianu estronu były poza granicą wykrywalności, co wskazuje na silniejsze hamowanie syntezy estrogenów po takich dawkach. Hamowanie estrogenów było utrzymane przez cały okres terapii letrozolem.

Letrozol wykazuje dużą specyficzność w hamowaniu aktywności aromatazy.

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

U zdrowych kobiet po menopauzie, pojedyncze dawki 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg letrozolu, nie powodowały żadnych zmian w stężeniu androgenów (androstendionu i testosteronu), co wskazuje, że blokada syntezy estrogenów nie prowadzi do gromadzenia się prekursorów androgenowych.

Stężenia LH i FSH w osoczu również nie ulegały zmianie po podawaniu letrozolu podobnie jak czynność tarczycy, oceniana testami TSH, T4 i T3.

##### Leczenie uzupełniające

W wielośrodowym podwójnie ślepych badaniu, w którym zrandomizowano ponad 8000 kobiet po menopauzie i po resekcji wczesnego raka piersi posiadającego receptory dla hormonów, do następujących ramion badania:

*Opcja 1:*

A: tamoksyfen przez 5 lat

B: letrozol przez 5 lat

C: tamoksyfen przez 2 lata, następnie letrozol przez 3 lata

D: letrozol przez 2 lata, następnie tamoksyfen przez 3 lata

*Opcja 2*

A: tamoksyfen przez 5 lat

B: letrozol przez 5 lat

Dane umieszczone w Tabeli 2 odzwierciedlają wyniki z ramion badania bez zmiany leczenia (ramię A i B) wraz z wynikami ograniczonymi do okresu 30 dni po zmianie leczenia w dwóch pozostałych ramionach (ramię C i D). Analiza monoterapii w porównaniu do sekwencjonowanego leczenia hormonalnego zostanie przeprowadzona, gdy zostanie zgromadzona odpowiednia liczba przypadków.

Mediana obserwacji wynosiła 26 miesięcy, 76% pacjentek pozostawało pod obserwacją ponad 2 lata, a 16% (1252) przez 5 lat lub dłużej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był okres przeżycia bez choroby (DFS – disease free survival), który określano jako czas od randomizacji do pierwszej miejscowej lub odległej wznowy (przerzutów) choroby podstawowej, rozwój inwazyjnego raka w drugiej piersi, wystąpienie drugiego pierwotnego guza innego narządu niż piersi lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Letrozol zmniejszył ryzyko nawrotu choroby o 19% w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka 0,81;  $P = 0,003$ ). Współczynnik 5-letniego okresu przeżycia bez choroby wynosił 84% dla letrozolu oraz 81,4% dla tamoksyfenu. Poprawa w zakresie okresu przeżycia dla letrozolu widoczna jest już po 12 miesiącach i utrzymuje się przez okres wykraczający poza 5 lat. Letrozol również istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu w porównaniu z tamoksyfenem, niezależnie od tego, czy wcześniej zastosowano chemioterapię (współczynnik ryzyka 0,72;  $P = 0,018$ ), czy chemioterapii nie stosowano (współczynnik ryzyka 0,84;  $P = 0,044$ ).

Drugorzędowym punktem końcowym badania była całkowita liczba pacjentów, którzy przeżyli. Zarejestrowano 358 zgonów (166 dla letrozolu i 192 dla tamoksyfenu). Nie zaobserwowano znaczących różnic w liczbie pacjentów, którzy przeżyli pomiędzy tymi dwiema grupami (współczynnik ryzyka 0,86;  $P = 0,15$ ).

Letrozol znacząco redukuje ryzyko niewydolności systemowej o 17% w porównaniu do tamoksyfenu (współczynnik ryzyka 0,83;  $P = 0,02$ ). Jednakże, z korzyścią dla letrozolu nie zaobserwowano znaczących różnic w występowaniu nowotworu drugiej piersi (współczynnik ryzyka 0,61;  $P = 0,09$ ). Analizy DFS w oparciu o stan węzłów pokazały większą skuteczność w stosowaniu letrozolu względem tamoksyfenu w redukcji ryzyka nawrotów u pacjentek z przerzutami do węzłów (współczynnik ryzyka 0,71; 95% przedział ufności 0,59; 0,85;  $P = 0,0002$ ) podczas gdy nie zaobserwowano znaczących różnic w leczeniu u pacjentek bez przerzutów do węzłów (współczynnik ryzyka 0,98; 95% przedział ufności 0,77, 1,25;  $P = 0,89$ ). To obniżenie skuteczności u pacjentek bez przerzutów do węzłów zostało potwierdzone w analizach badań interakcji ( $P = 0,03$ ).

Pacjentki otrzymujące letrozol, w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi tamoksyfen, miały mniej nowotworów złośliwych (1,9% w porównaniu z 2,4%). Zaobserwowano mniej incydentów występowania nowotworu śluzówki macicy u pacjentek leczonych letrozolem w porównaniu z pacjentkami leczonymi tamoksyfenem (0,2% w porównaniu do 0,4%).

W tabeli 2 i 3 zebrano wyniki.

Wyniki analiz zebrano w tabeli 4 pomijając 2 sekwencyjne ramiona z randomizacji w opcji 1, to znaczy zebrano ocenę tylko dla ramion monoterapii:

Tabela 2

Przeżycie bez choroby i całkowite przeżycie

|   | Letrozol n=4003 | Tamoksyfen n=4007 | Współczynnik ryzyka (95%CI) | Wartość p* |
|---|-----------------|-------------------|-----------------------------|------------|
| Przeżycie bez choroby DFS<br>- pierwszorzędowy<br>- definicja protokołu | 351             | 428               | 0,81 (0,70; 0,93)           | 0,0030     |
| Odległe przeżycie bez choroby (przerzuty)<br>- drugorzędowy             | 184             | 249               | 0,73 (0,60; 0,88)           | 0,0012     |
| Całkowite przeżycia<br>-drugorzędowy<br>- ilość zgonów                  | 166             | 192               | 0,86 (0,70; 1,06)           | 0,1546     |
| Przeżycie bez choroby   | 323             | 383               | 0,83 (0,72; 0,97)           | 0,0172     |
| Rak drugiej piersi (inwazyjny)<br>- drugorzędowy                        | 19              | 31                | 0,61(0,35; 1,08)            | 0,0910     |

CI = przedział ufności  
\*p = test logarytmiczny rang, z uwzględnieniem opcji randomizacji i wcześniejszego stosowania adjuwantowej chemioterapii.

Tabela 3

Przeżycie bez choroby i całkowite przeżycie według stanu węzłów i uprzedniej chemioterapii uzupełniającej

|   | Współczynnik ryzyka 95%                | Wartość p <sup>1</sup>   |
|---|--|--------------------------|
| <i>Przeżycie bez choroby</i>                            |  |                          |
| Węzły<br>- przerzuty<br>- brak przerzutów               | 0,71 (0,59; 0,85)<br>0,98 (0,77; 1,25) | p = 0,0002<br>p = 0,8875 |
| Uprzednia chemioterapia uzupełniająca<br>- tak<br>- nie | 0,72 (0,55; 0,95)<br>0,84 (0,71; 1,00) | p = 0,0178<br>p = 0,0435 |
| <i>Całkowite przeżycie</i>                              |  |                          |
| Węzły<br>- przerzuty<br>- brak przerzutów               | 0,81 (0,63; 1,05)<br>0,88 (0,59; 1,30) | p = 0,1127<br>p = 0,5070 |
| Uprzednia chemioterapia uzupełniająca<br>- tak<br>- nie | 0,76 (0,51; 1,14)<br>0,90 (0,71; 1,15) | p = 0,1848<br>p = 0,3951 |
| <i>Odległe przeżycie bez choroby</i>                    |  |                          |
| Węzły<br>- przerzuty<br>- brak przerzutów               | 0,67 (0,54; 0,84)<br>0,90 (0,60; 1,34) | p = 0,0005<br>p = 0,5973 |
| Uprzednia chemioterapia uzupełniająca<br>- tak<br>- nie | 0,69 (0,50; 0,95)<br>0,75 (0,60; 0,95) | p = 0,0242<br>p = 0,0184 |

<sup>1</sup> model Coxa poziom znaczości

Tabela 4

Podstawowe punkty analizy: Skuteczność działania w punktach końcowych w odniesieniu do randomizacyjnych opcji ramion monoterapii

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15



| punkt końcowy  | opcja       | statystyka              | Letrozol                  | Tamoksyfen |
|--|-------------|-------------------------|---------------------------|------------|
| DFS przeżycie bez choroby                                    | 1           | przypadki / n           | 100 / 1546                | 137 / 1548 |
|  |             | wsp. ryzyka (95% CI), p | 0,73 (0,56; 0,94); 0,0159 |            |
|  | 2           | przypadki / n           | 177 / 917                 | 202 / 911  |
|  |             | wsp. ryzyka (95% CI), p | 0,85 (0,69; 1,04); 0,1128 |            |
|  | sumarycznie | przypadki / n           | 277 / 2463                | 339 / 2459 |
|  |             | wsp. ryzyka (95% CI), p | 0,80 (0,68; 0,94); 0,0061 |            |
| DFS przeżycie bez choroby (z wyłączeniem drugich przerzutów) | 1           | przypadki / n           | 80 / 1546                 | 110 / 1548 |
|  |             | wsp. ryzyka (95% CI), p | 0,73 (0,54; 0,97); 0,0285 |            |
|  | 2           | przypadki / n           | 159 / 917                 | 187 / 911  |
|  |             | wsp. ryzyka (95% CI), p | 0,82 (0,67; 1,02); 0,0753 |            |
|  | sumarycznie | przypadki / n           | 239 / 2463                | 297 / 2459 |
|  |             | wsp. ryzyka (95% CI), p | 0,79 (0,66; 0,93); 0,0063 |            |
| Odległe przeżycie bez choroby                                | 1           | przypadki / n           | 57 / 1546                 | 72 / 1548  |
|  |             | wsp. ryzyka (95% CI), p | 0,79 (0,56; 1,12); 0,1913 |            |
|  | 2           | przypadki / n           | 98 / 917                  | 124 / 911  |
|  |             | wsp. ryzyka (95% CI), p | 0,77 (0,59; 1,00); 0,0532 |            |
|  | sumarycznie | przypadki / n           | 155 / 2463                | 196 / 2459 |
|  |             | wsp. ryzyka (95% CI), p | 0,78 (0,63; 0,96); 0,0195 |            |
| Sumarycznie przeżycie  | 1           | przypadki / n           | 41 / 1546                 | 48 / 1548  |
|  |             | wsp. ryzyka (95% CI), p | 0,86 (0,56; 1,30); 0,4617 |            |
|  | 2           | przypadki / n           | 98 / 917                  | 116 / 911  |
|  |             | wsp. ryzyka (95% CI), p | 0,84 (0,64; 1,10); 0,1907 |            |
|  | sumarycznie | przypadki / n           | 139 / 2463                | 164 / 2459 |
|  |             | wsp. ryzyka (95% CI), p | 0,84 (0,67; 1,06); 0,1340 |            |

Podana wartość p oparta na teście logrank stratyfikowanym w chemioterapii uzupełniającej dla każdej opcji randomizacyjnej, oraz przez każdą opcję randomizacyjną i chemioterapię uzupełniającą dla wszystkich analiz.

Średnia długość trwania terapii wynosiła 25 miesięcy, 73% pacjentek leczono dłużej niż 2 lata, 22% pacjentek leczono dłużej niż 4 lata. Średni czas kontynuowanego leczenia wynosił 30 miesięcy dla obu grup przyjmujących letrozol i tamoksyfen.

Działania niepożądane, których wystąpienie może być związane z przyjmowaniem leków użytych do badania były zgłaszane w 78% od pacjentów przyjmujących letrozol, w porównaniu z 73% zgłoszeń od pacjentów przyjmujących tamoksyfen. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w czasie przyjmowania letrozolu były uderzenia gorąca, poty nocne, bóle stawów, wzrost masy ciała, nudności.

Instytut Żywności i Żywienia  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji

00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

Z wymienionych działań niepożądanych, jedynie bóle stawów występuje znacząco częściej w grupie przyjmującej letrozol niż w grupie przyjmującej tamoksyfen (20% w porównaniu z 13% dla grupy tamoksyfenu).

Leczenie letrozolem było związane z wyższym ryzykiem wystąpienia osteoporozy (2,2 % w porównaniu z 1,2% grupy tamoksyfenu). Podsumowując, niezależnie od przyczyn, incydenty sercowo-naczyniowe i udary naczyniowe mózgu były zgłaszane cały czas po randomizacji w podobnych proporcjach w liczbie pacjentów w obu grupach (10,8% dla letrozolu i 12,2 % dla tamoksyfenu). Wśród nich, przypadki zakrzepów z zatorami były zgłaszane znacząco rzadziej w grupie letrozolu ( 1,5%) w porównaniu z grupą tamoksyfenu (3,2%) ( $P < 0,001$ ), podczas gdy niewydolność serca zgłaszana była znacząco częściej w grupie letrozolu (0,9%) w stosunku do grupy tamoksyfenu (0,4%) ( $P = 0,006$ ). Wśród pacjentów, u których wartość początkowa całkowitego cholesterolu w osoczu mieściła się w zakresie prawidłowych wartości, wzrost tej wartości powyżej 1,5 -krotności wartości początkowej zaobserwowano u 5,4 % pacjentów przyjmujących letrozol, w porównaniu z 1,1 % pacjentów przyjmujących tamoksyfen.

### Przedłużone leczenie uzupełniające

W wieloośrodkowym, podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem ponad 5100 pacjentek po menopauzie z rakiem piersi z receptorami hormonalnymi oraz o nieznanym statusie receptorowym. Pacjentki pozostające w okresie remisji po ukończeniu terapii uzupełniającej tamoksyfenem (4,5 - 6 lat) zostały losowo przydzielone do grupy letrozolu lub placebo.

Analiza przeprowadzona po medianie obserwacji trwającej 28 miesięcy (25% pacjentek pozostawało pod obserwacją do 38 miesięcy) wykazała, że leczenie letrozolem obniżyło ryzyko nawrotu o 42% w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka 0,58;  $P = 0,00003$ ). Statystycznie istotną przewagę letrozolu nad placebo w zakresie długości przeżycia w okresie remisji obserwowano niezależnie od stanu węzłów chłonnych: wskaźnik ryzyka 0,48;  $P = 0,002$ ; pacjentki z przerzutami do węzłów chłonnych: wskaźnik ryzyka 0,61;  $P = 0,002$ .

W analizie kryterium drugorzędowego czyli całkowitego przeżycia, odnotowano 113 zgonów (51 w grupie letrozolu, 62 w grupie placebo). Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie całkowitego przeżycia między obiema grupami (współczynnik ryzyka 0,82;  $P = 0,29$ ).

Następnie kontynuowano badanie w modelu niezaślepionym, podczas którego pacjenci otrzymujący placebo mogli rozpocząć przyjmowanie letrozolu, jeśli wyrazili taką wolę. Po zakończeniu tego etapu badania, ponad 60% pacjentów zakwalifikowało się do zmiany na letrozol (np. przedłużona terapia uzupełniająca). Pacjenci przestawieni z placebo na letrozol byli po uzupełniającej terapii tamoksyfenem trwającej średnio 31 miesięcy (zakres od 14 do 79 miesięcy).

Uaktualniona analiza intend-to-treat była prowadzona na podstawie średniej długości katamnezy wynoszącej 49 miesięcy. W grupie przyjmującej letrozol, u co najmniej 30% pacjentów obserwacja po leczeniu trwała 5 lat, u 59% pacjentów obserwacja po badaniu trwała, co najmniej 4 lata. W uaktualnionej analizie odległego przeżycia bez choroby, letrozol, w porównaniu z placebo, znacząco redukował ryzyko wystąpienia nawracającego raka piersi (współczynnik ryzyka 0,68; 95% przedział ufności 0,55; 0,83;  $P = 0,0001$ ). Letrozol także znacząco zmniejszył prawdopodobieństwo inwazji nowego, kontralateralnego nowotworu w 41% w porównaniu z placebo (wskaźnik szansy 0,59; 95% przedział ufności 0,36; 0,96;  $P = 0,03$ ). Nie zaobserwowano znaczących różnic w odległym przeżyciu bez choroby lub danych sumarycznych przeżycia.

Uaktualnione dane (średnia długość trwania katamnezy wynosiła 40 miesięcy) badania gęstości kości (226 pacjentów włączonych) pokazały, że po 2 latach, w porównaniu z wynikami początkowymi, pacjenci otrzymujący letrozol byli związani z większym obniżeniem gęstości kości biodrowej ( średni spadek o 3,8% gęstości kości biodrowej w porównaniu ze spadkiem gęstości kości biodrowej o 2,0 % w grupie otrzymującej placebo ( $P = 0,012$ , przystosowany do stosowania bisfosfonianów,  $P = 0,018$ ). Pacjenci otrzymujący letrozol byli powiązani z większym zmniejszeniem gęstości kości wyrostka łędźwiowego mimo braku znaczących różnic.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

Równoczesna suplementacja wapnia i witaminy D była obowiązkowa w badaniu gęstości kości.

Uaktualnione dane (średnia długość trwania obserwacji wynosiła 50 miesięcy) badania Lipid (347 pacjentów włączonych) nie wykazały znaczących różnic pomiędzy grupą letrozolu i placebo w zakresie zmian w poziomie całkowitego cholesterolu lub innych frakcji lipidowych.

W uaktualnionych analizach badania 11,1% pacjentów otrzymujących letrozol zgłaszało działania niepożądane związane w układem sercowo-naczyniowym w czasie trwania badania, w porównaniu z 8,6% pacjentów otrzymujących placebo przed zmianą. Działania niepożądane obejmowały zawał mięśnia sercowego (letrozol 1,3%, placebo 0,9%); dławicę wymagającą interwencji chirurgicznej (letrozolu 1,0%, placebo 0,8%), nowa lub zaostrzenie dławicy (letrozol 1,7% w porównaniu z 1,2% placebo), zakrzepy z zatorami (letrozol 1,0%, placebo 0,6%) oraz udar naczyniowo-mózgowy (letrozol 1,7% w porównaniu z placebo 1,3%).

Nie zaobserwowano żadnych znaczących różnic w punktacji oceny stanu fizycznego i psychicznego, co ogólnie sugeruje, że letrozol nie pogarsza jakości życia w stosunku do placebo. Różnice wskazujące na korzyść działania placebo obserwowano u pacjentów szczególnie w ocenie zdolności fizycznych, bolesności ciała, witalności, seksualności i czynnościach naczynioruchowych. Pomimo, że różnice te były znaczące statystycznie, nie oceniono ich, jako istotne klinicznie.

#### Leczenie pierwszego rzutu

W kontrolowanym, podwójnie ślepych badaniu porównującym letrozol 2,5 mg z tamoksyfenem 20mg jako leki pierwszego rzutu u 907 kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, letrozol był skuteczniejszy od tamoksyfenu w zakresie: czas do wystąpienia progresji choroby (TTP) – główny punkt końcowy, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR), czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF) i wskaźnik korzyści klinicznej (CBR).

Wyniki sumarycznie zebrano w tabeli 5.

Tabela 5 wyniki badania średniej katamnezy po 32 miesiącach

|   | statystycznie  | letrozol  | tamoksyfen   |
|---|--|---|--|
| Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)       | mediana<br>(przedział ufności 95% dla mediany)<br>współczynnik ryzyka (HR)<br>(przedział ufności 95% dla HR)<br><i>P</i>         | 9,4 miesiąca<br>(8,9; 11,6 miesiąca)<br>0,72<br>(0,62; 0,83)<br><0,0001 | 6,0 miesiąca<br>(5,4; 6,3 miesiąca)<br>0,72<br>(0,62; 0,83)<br><0,0001 |
| Wskaźnik obiektywnej oceny (ORR)                  | CR + PR<br>(95% przedział ufności dla oceny)<br>Ocena niezgodności<br>(95% przedział ufności dla oceny niezgodności)<br><i>P</i> | 145 (32%)<br>(28, 36%)<br>1,78<br>(1,32; 2,40)<br>0,0002                | 95 (21%)<br>(17, 25%)<br>1,78<br>(1,32; 2,40)<br>0,0002                |
| Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR)                | CR + PR + NC ≥ 24 tygodnie<br>Ocena niezgodności<br>(95% przedział ufności dla oceny niezgodności)<br><i>P</i>                   | 226 (50%)<br>1,62<br>(1,24; 2,11)<br>0,0004                             | 173 (38%)<br>1,62<br>(1,24; 2,11)<br>0,0004                            |
| Czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF) | mediana<br>(przedział ufności 95% dla mediany)<br>współczynnik ryzyka (HR)<br>(przedział ufności 95% dla HR)<br><i>P</i>         | 9,1 miesiąca<br>(8,6; 9,7 miesiąca)<br>0,73<br>(0,64; 0,84)<br><0,0001  | 5,7 miesiąca<br>(3,7; 6,1 miesiąca)<br>0,73<br>(0,64; 0,84)<br><0,0001 |

Czas progresji był znacząco dłuższy, odpowiedź była znacząco wyższa w grupie przyjmującej letrozol, niż w grupie przyjmującej tamoksyfen u pacjentów z nowotworem o nieznanym statusie hormonalnym podobnie jak u pacjentów z nowotworem z receptorami dla hormonów.

Podobnie, czas progresji był znacząco dłuższy i poziom odpowiedzi znacząco wyższy dla letrozolu niezależnie od tego czy zastosowano antyestrogenową terapię podtrzymującą czy też nie.

Czas progresji był znacząco wydłużony dla letrozolu niezależnie od umiejscowienia choroby. Średni czas progresji był prawie dwukrotnie dłuższy dla letrozolu u pacjentów z zaatakowanymi tkankami miękkimi (średnio 12,1 miesiący dla letrozolu, 6,4 miesiąca dla tamoksyfenu), oraz u pacjentów z przerzutami w trzewiach (średnio 8,3 miesiąca dla letrozolu, 4,6 miesiąca dla tamoksyfenu).

Czas reakcji był znacząco wyższy dla letrozolu u pacjentów z zaatakowanymi tkankami miękkimi (odpowiednio 50% w porównaniu z 34% dla letrozolu i tamoksyfenu), oraz u pacjentów z przerzutami w obrębie trzewi (28% dla letrozolu w porównaniu z 17% dla tamoksyfenu).

Model badania zezwalał pacjentom po progresji na zmianę terapii lub jej zaprzestanie. Około 50% pacjentów zmieniło terapię i krzyżowanie zostało zakończone wirtualnie po 36 miesiącach.

Średni czas zmiany terapii wyniósł 17 miesięcy (zmiana z letrozolu na tamoksyfen) oraz 13 miesięcy (zmiana z tamoksyfenu na letrozol).

Leczenie pierwszego rzutu letrozolem, zaawansowanego raka piersi skutkowało w średnim czasie przeżycia wynoszącym 34 miesiące w porównaniu z 30 miesiącami dla tamoksyfenu (test logrank  $P = 0,53$ , nie znaczący).

Większa przeżywalność była związana z letrozolem i wynosiła, co najmniej powyżej 24 miesięcy.

Współczynnik przeżywalności przy 24 miesiącach wynosił 64% dla grupy otrzymującej letrozol w porównaniu z 58% dla grupy otrzymującej tamoksyfen.

Brak przewagi letrozolu w ogólnej przeżywalności można wyjaśnić skrzyżowanym modelem badania.

Całkowity czas trwania terapii endokrynej („czasu trwania chemioterapii) był znacząco dłuższy dla letrozolu (średnio 16,3 miesiąca; 95% przedział ufności 15 do 18 miesięcy) w porównaniu z tamoksyfenem (średnio 9,3 miesiąca, 95% przedział ufności 8 do 12 miesięcy) (logrank  $P = 0,0047$ ).

### Leczenie drugiego rzutu

Przeprowadzono dwa kontrolowane badania kliniczne porównujące dwie dawki letrozolu (0,5 mg i 2,5 mg) z octanem megestrolu i aminoglutetymidem u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, które poprzednio były leczone lekami przeciwestrogenowymi.

Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP) nie był znamienne różny pomiędzy letrozolem 2,5 mg, a octanem megestrolu ( $P = 0,07$ ). Statystycznie znamienne różnice na korzyść letrozolu 2,5 mg stwierdzono w zakresie wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR) (24% w porównaniu do 16%,  $P = 0,04$ ) i czasu do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF) ( $P = 0,04$ ). Nie zaobserwowano znamiennej różnicy pomiędzy dwoma terapiami w całkowitym czasie przeżycia ( $P = 0,2$ ).

W drugim badaniu porównującym letrozol z aminoglutetymidem wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) nie był znamienne różny pomiędzy letrozolem, a aminoglutetymidem ( $P = 0,06$ ). Letrozol 2,5 mg był statystycznie skuteczniejszy od aminoglutetymidu w zakresie: czas do wystąpienia progresji choroby (TTP) ( $P = 0,008$ ), czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF) ( $P = 0,003$ ) i całkowity czas przeżycia ( $P = 0,002$ ).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym letrozol jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego (średnia biodostępność: 99,9%). Pokarm zmniejsza nieznacznie szybkość wchłaniania (mediana  $t_{max}$ : 1 godzina na czczo, w porównaniu do 2 godziny 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) jest niezmienną. Ponieważ uznano, że wpływ posiłku na

Instytut Żywności i Żywienia  
Zakład Farmakologii i Tokykologii  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

szybkość wchłaniania jest nieistotny z klinicznego punktu widzenia, letrozol może być przyjmowany bez względu na czas posiłku.

#### Dystrybucja

Letrozol wiąże się z białkami osocza krwi w około 60%, głównie z albuminami (55%). Stężenie letrozolu w erytrocytach stanowi około 80% stężenia w osoczu. Po podaniu 2,5mg letrozolu znakowanego izotopem węgla  $^{14}\text{C}$ , 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 m.c..

#### Metabolizm i wydalanie

Przemiana metaboliczna do farmakologicznie nieaktywnego metabolitu karbinolu jest główną drogą eliminacji letrozolu ( $\text{CL}_m=2,1$  l/h), ale jest stosunkowo wolna, w porównaniu do wątrobowego przepływu krwi (ok. 90 l/h). Stwierdzono, że izoenzymy 3A4 i 2A6 cytochromu P450, są zdolne do przekształcania letrozolu w ten metabolit.

Powstawanie innych, mniej ważnych, niezidentyfikowanych metabolitów oraz bezpośrednie wydalanie z moczem i kałem, odgrywają mniejszą rolę w ogólnej eliminacji letrozolu. W ciągu dwóch tygodni od podania 2,5mg letrozolu znakowanego izotopem węgla  $^{14}\text{C}$  zdrowym ochotniczkom po menopauzie,  $88,2 \pm 7,6\%$  radioaktywności zostało wykryte w moczu, a  $3,8 \pm 0,9\%$  w kale. Co najmniej 75% radioaktywności obecnej w moczu zebrany w ciągu 216 godzin ( $84,7\% \pm 7,8\%$  dawki) było w postaci pochodnej glukuronidowej metabolitu karbinolu, około 9% stanowiły dwa nieznanne metabolity, a 6% związek macierzysty.

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

Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę letrozolu.

#### Dane dotyczące specjalnych grup pacjentów

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

W podobnym badaniu, obejmującym osoby o zróżnicowanym stopniu czynności wątroby, średnie wartości AUC u ochotników z umiarkowaną niewydolnością wątroby (B w skali Child-Pugh) były 37% większe, niż u osób zdrowych, ale nadal w podobnym zakresie, jak u osób bez zaburzenia czynności wątroby.

W badaniu porównującym farmakokinetykę letrozolu po jednokrotnym podaniu 8 dorosłym uczestnikom badania z marskością wątroby i ciężką niewydolnością czynności wątroby (C w skali Child – Pugh) oraz 8 zdrowym ochotnikom (N=8), AUC oraz okres półtrwania  $t_{1/2}$  wzrosły odpowiednio o 95% i 187%.

Z tego względu letrozol 2,5 mg powinien być stosowany po wnikliwym rozważeniu, czy ryzyko związane z leczeniem nie przewyższa oczekiwanych korzyści.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W różnych nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa prowadzonych na zwierzętach nie stwierdzono toksyczności systemowej lub organowej.

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

WYDZIAŁ FARMACJI  
Instytut Farmacji  
01-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

W badaniach toksyczności przewlekłej (do 12 miesięcy) wykonanych na szczurach i psach zaobserwowane działania mogą być przypisane właściwościom farmakologicznym związku.  
Nie zaobserwowano działań niepożądanych przy dawce na poziomie 0,3 mg/kg u obu gatunków.

Zarówno badania *in vitro* i *in vivo* nie ujawniły potencjalnego działania mutagennego lub genotoksycznego letrozolu.

W wykonanym na szczurach 104-tygodniowym badaniu działania rakotwórczego, u osobników płci męskiej, nie zaobserwowano występowania nowotworów związanych ze stosowaną terapią.  
U osobników płci żeńskiej, zaobserwowano zmniejszoną ilość występowania łagodnych i złośliwych nowotworów gruczołów sutkowych w zakresie wszystkich stosowanych dawek.

Doustne podawanie letrozolu ciężarnym samicom szczurów powodowało nieznaczny wzrost występowania wad rozwojowych płodu.

Nie jest możliwe określenie czy były one bezpośrednią konsekwencją farmakologicznych właściwości letrozolu (hamowanie biosyntezy estrogeny) czy bezpośrednim wpływem letrozolu na płód (patrz pkt. 4.3 Przeciwwskazania, 4.6 Ciąża i laktacja).

Przedkliniczne badania na zwierzętach ograniczone zostały jedynie do badań pozwalających określić działanie farmakologiczne, jedynie istotne dla bezpieczeństwa stosowania u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Karboksymetyloskrobia sodowa  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Opadry II Yellow 85F38026 - żółcień chinolinowa składająca się z:  
Alkoholu poliwinylowego  
Makrogol  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żółcień pomarańczowa (E110)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

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

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

Blistry PVC/PVdC i hartowana folia aluminiowa.  
Kartonik zawierający 10, 14, 28, 30, 100 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

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

BIOGENED S.A.  
ul. Pojezierska 99  
91-342 Łódź  
Polska

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

*16768*

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

*2010.04.28*

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

*2010.04.28*