

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Letrozole Pharmalab, 2,5 mg, tabletki powlekane

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze: każda tabletkę zawiera 61,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Żółta, okrągła, dwuwypukła tabletkę powlekana, z wytłoczonym napisem L900 po jednej stronie i 2,5 po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie z wczesnym stadium inwazyjnego raka piersi z receptoróami hormonów
- Przedłużone leczenie uzupełniające hormonozależnego raka u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym inwazyjnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat
- Leczenie pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym, hormonozależnym rakiem piersi
- 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 leku u pacjentek z rakiem piersi bez obecności receptorów hormonalnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku

Zalecana dawka letrozolu wynosi 2,5 mg raz na dobę. U pacjentek w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikowania dawki.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami leczenie produktem leczniczym Letrozole Pharmalab należy prowadzić do czasu pojawienia się dowodów świadczących o progresji nowotworu.

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

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Letrozole Pharmalab nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Letrozole Pharmalab u dzieci i młodzieży w wieku do 17 lat. Dostępne są ograniczone dane i nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania produktu leczniczego Letrozole Pharmalab u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 10 ml/min. Brak wystarczających danych dotyczących pacjentek z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 10 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Letrozole Pharmalab 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 Letrozole Pharmalab należy przyjmować doustnie, z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności dotyczące stosowania

Menopauza

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

Zaburzenie czynności nerek

Letrozol nie został przebadany u wystarczającej liczby osób z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min. Przed podaniem letrozolu u tych pacjentek należy dokładnie rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem.

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

Produkt leczniczy Letrozole Pharmed jest lekiem silnie zmniejszającym stężenie estrogenu. Kobiety, u których stwierdzono w wywiadzie osteoporozę i (lub) złamanie 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 produktu leczniczego Letrozole Pharmed z tamoksyfenem, innymi lekami antyestrogenowymi lub lekami zawierającymi estrogen, ponieważ substancje te mogą osłabiać działanie farmakologiczne letrozolu (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Lek zawiera laktozy. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciąża i laktacja

Kobiety w wieku okołomenopauzalnym lub w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Letrozole Pharmed 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 produktem leczniczym Letrozole

Pharmalab mimo wyraźnie stwierdzonego wieku pomenopauzalnego w chwili rozpoczęcia terapii, lekarz powinien omówić z pacjentką odpowiednie metody antykoncepcji, gdy jest to konieczne.

Ciąża

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

Letrozol jest przeciwwskazany w czasie 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.

Letrozol jest przeciwwskazany w czasie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

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

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

Letrozol wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W czasie stosowania letrozolu obserwowano zmęczenie i zawroty głowy. Niezbyt często opisywano też senność. W związku z tym zaleca się ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego Letrozol została ustalona głównie na podstawie danych z badań klinicznych.

Działania niepożądane wystąpiły maksymalnie u około jednej trzeciej pacjentek otrzymujących produkt leczniczy 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 produktu leczniczego Letrozolum 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 produktu leczniczego Letrozolum została ustalona głównie na podstawie danych z badań klinicznych.

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego {Nazwa własna} do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane, wymienione w Tabeli 1:

Tabela 1

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt częste: Zakażenia układu moczowego

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

Niezbyt częste: Ból nowotworowy¹

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia ze strony krwi i układu chłonnego

Niezbyt częste: Leukopenia

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: hipercholesterolemia

Częste: jadłowstret, wzmożony apetyt

Zaburzenia psychiczne

Częste: Depresja

Niezbyt częste: Lęk (w tym nerwowość), rozdrażnienie

Zaburzenia układu nerwowego

Częste: Bóle głowy, zawroty głowy

Niezbyt częste: Senność, bezsenność, pogorszenie pamięci, zaburzenia czucia (w tym parestezje i osłabienie czucia), zaburzenia smaku, incydenty mózgowo-naczyniowe

Zaburzenia oka

Niezbyt częste: Zaćma, podrażnienie oka, nieostre widzenie

Zaburzenia serca

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

Częste: Kołatanie serca¹

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: uderzenia gorąca

Często: nadciśnienie tętnicze

Niezbyt częste: Zakrzepowe zapalenie żył (w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i głębokich),

Rzadkie: Zatorowość płucna, zakrzepica tętnicza, zawał mózgu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt częste: Dusznność, kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Częste: Nudności, wymioty, niestrawność¹, zaparcie, ból brzucha, biegunka, wymioty

Niezbyt częste: zapalenie jamy ustnej¹, suchość w ustach

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt częste: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię, żółtaczkę

Częstość: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo częste: Zwiększone pocenie się

Częste: Łysienie, wysypka (w tym zmiany rumieniowe, plamisto-grudkowe, łuszczycopodobne i pęcherzykowe), suchość skóry

Niezbyt częste: Świąd skóry, pokrzywka

Częstość: obrzęk naczynioruchowy, toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo częste: Bóle stawów

Częste: Bóle mięśni, bóle kości¹, osteoporoza, złamania kości, Zapalenie stawów

Niezbyt często: Zapalenie ścięgna

Rzadko: Zerwanie ścięgna

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt częste: Częste oddawanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: krwawienia z dróg rodnych

Niezbyt częste: upławy, suchość pochwy, bóle piersi

Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania

Bardzo częste: Zmęczenie (w tym astenia, złe samopoczucie ogólne)

Częste: Obrzęki obwodowe, ból w klatce piersiowej

Niezbyt częste: obrzęk ogólny, suchość błon śluzowych, wzmożone pragnienie, gorączka

Badania diagnostyczne

Częste: Zwiększenie masy ciała

Niezbyt częste: Zmniejszenie masy ciała

¹ Działania niepożądane leku zgłaszane tylko w leczeniu nowotworów z przerzutami

Niektóre działania niepożądane występowały ze znacznie różniącą się częstością w leczeniu uzupełniającym. W poniższych tabelach przedstawiono informacje o istotnych różnicach w częstości występowania działań niepożądanych wśród pacjentek otrzymujących produkt leczniczy {Nazwa własna} w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi tamoksyfen w monoterapii oraz pacjentkami otrzymującymi leczenie sekwencyjne produktem leczniczym Letrozolium - tamoksyfenem:

Tabela 2 Monoterapia uzupełniająca produktem leczniczym Letrozolium w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem – zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice

	Letrozolum, częstość występowania	Tamoksyfen, częstość występowania
Złamanie kości	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporoza	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Zawał mięśnia sercowego	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Hiperplazja endometrium /rak endometrium	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)

Uwaga: Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 60 miesięcy. Zdarzenia zgłaszano podczas leczenia oraz przez 30 dni po jego zaprzestaniu.
Wartości procentowe w nawiasach wskazują częstość występowania zdarzenia w jakimkolwiek czasie po randomizacji, z uwzględnieniem leczenia po zakończeniu badania. Mediana czasu obserwacji wyniosła 73 miesiące.

Tabela 3 Leczenie sekwencyjne w porównaniu z monoterapią produktem leczniczym Letrozolium – zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice

	Monoterapia produktem Letrozolium	Letrozolium->tamoksyfen	Tamoksyfen->Letrozolium
Złamania kości	9,9%	7,6%*	9,6%
Zaburzenia proliferacyjne endometrium	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hipercholesterolemia	52,5%	44,2%*	40,8%*
Uderzenia gorąca	37,7%	41,7%**	43,9%**
Krwawienia z dróg rodnych	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Istotnie mniej w porównaniu z monoterapią produktem leczniczym Letrozolium ** Istotnie więcej w porównaniu z monoterapią produktem leczniczym Letrozolium 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 produktu leczniczego Letrozolium 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 niedokrwienny (2,1% w porównaniu z 1,9%).

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

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

Działania niepożądane w obrębie kośćca

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

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

4.9 Przedawkowanie

Opisano pojedyncze przypadki przedawkowania letrozolu.

Nie jest znane żadne specyficzne leczenie przedawkowania. Postępowanie powinno polegać na leczeniu objawowym i podtrzymującym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Efekty farmakodynamiczne

W przypadkach, gdy wzrost tkanki guza zależy od obecności estrogenów, wyeliminowanie stymulacji wzrostu nowotworu przez estrogeny jest niezbędnym warunkiem uzyskania odpowiedzi nowotworu na leczenie. Stosuje się wówczas terapię endokrynologiczną. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie pod wpływem działania enzymu - aromatazy, która przekształca androgeny nadnerczowe, przede wszystkim androstendion i testosteron, do estronu i estradiolu. Supresję biosyntezy estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej można więc uzyskać poprzez specyficzne zahamowanie enzymu aromatazy.

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazę poprzez kompetycyjne wiązanie się z hemem cytochromu P450 aromatazy prowadząc do zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których jest obecny.

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

U kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi dobowe dawki 0,1 mg do 5 mg zmniejszają stężenia estradiolu, estronu i siarczanu estronu o 75-95% w stosunku do wartości wyjściowych u wszystkich leczonych pacjentek. Po dawkach 0,5 mg i większych wiele wyników oznaczeń estronu i siarczanu estronu znajduje się poniżej progu wykrywania w wykonywanych testach, co wskazuje na silniejszą supresję estrogenów po tych dawkach. U wszystkich tych chorych supresja estrogenów utrzymywała się przez cały okres leczenia.

Letrozol hamuje aktywność aromatazy w sposób wysoce specyficzny. Nie obserwowano zaburzenia steroidogenezy w nadnerczach. Nie stwierdzano istotnych klinicznie zmian w zakresie stężeń kortyzolu, aldosteronu, 11-deoksykortyzolu, 17-hydroksyprogesteronu i ACTH w osoczu ani w zakresie aktywności reninowej osocza u kobiet po menopauzie leczonych dobowymi dawkami letrozolu od 0,1 mg do 5 mg. Test stymulacji ACTH, przeprowadzany po 6 i 12 tygodniach leczenia dobowymi dawkami 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg i 5 mg nie wykazał żadnego zmniejszenia produkcji aldosteronu lub kortyzolu. Nie ma więc potrzeby suplementacji glikokortykosteroidów ani mineralokortykosteroidów.

Nie zauważono żadnych zmian w osoczowych stężeniach androgenów (androstendionu i testosteronu) u zdrowych kobiet po menopauzie po pojedynczych dawkach letrozolu 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg ani w osoczowych stężeniach androstendionu u pacjentek po menopauzie leczonych dobowymi dawkami od 0,1 mg do 5 mg, co wskazuje, że blokada biosyntezy estrogenów nie powoduje kumulacji prekursorów androgenów. Letrozol nie powoduje u chorych zmian w aktywności LH i FSH w osoczu ani nie wpływa na czynność tarczycy, ocenianą na podstawie TSH, T4 i testu wychwyty 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. Letrozolum przez 5 lat; C. tamoksyfen przez 2 lata, a następnie Letrozolum przez 3 lata; D. Letrozolum przez 2 lata, następnie tamoksyfen przez 3 lata.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był okres przeżycia bez choroby (ang. *Disease-free survival* - DFS); drugorzędowymi punktami końcowymi był czas do wystąpienia odległych przerzutów (ang. *Time to distant metastasis* - TDM), przeżycie bez przerzutów odległych (ang. *Distant disease-free survival* - DDFS), przeżywalność całkowita (ang. *Overall survival* - OS), przeżycie bez choroby układowej (ang. *Systemic disease-free survival* - SDFS), inwazyjny rak drugiej piersi oraz czas do wznowy raka piersi.

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

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

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

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

HR = Współczynnik ryzyka; CI = Przedział ufności

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

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

Wyniki czasu obserwacji o medianie wynoszącej 73 miesiące (tylko grupy monoterapii)

W Tabeli 5 przedstawiono aktualizację wyników długotrwałej analizy skuteczności monoterapii produktem leczniczym Letrozolum 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 73 miesiące (populacja ITT)

	Letrozolum	Tamoksyfen n=2459	HR ¹ (95% CI)	Wartość <i>p</i>
Zdarzenia DFS (pierwszorzędowy) ²	<u>509</u>	<u>565</u>	0,88 (0,78; 0,99)	<u>0,03</u>
Czas do odległych przerzutów (drugorzędowy)	<u>257</u>	<u>298</u>	0,85 (0,72; 1,00)	<u>0,045</u>

Przeżywalność całkowita (drugorzędowy) - zgony	<u>303</u>	<u>343</u>	0,87 (0,75; 1,02)	<u>0,08</u>
Analiza ucięta DFS ³	<u>509</u>	<u>543</u>	0,85 (0,75; 0,96)	
Analiza ucięta OS ³	<u>303</u>	<u>338</u>	0,82 (0,70; 0,96)	

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)

	<u>n</u>	Liczba zdarzeń ¹	HR ²	(97,5% przedział ufności)	Wartość p w modelu Coxa
[Letrozol →]Tamoksyfen	<u>1460</u>	<u>160</u>	<u>0,92</u>	(0,72; 1,17)	<u>0,42</u>
Letrozol	<u>1463</u>	<u>178</u>			

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)	236	248
Współczynnik ryzyka ¹ (99% CI)	0,96 (0,76; 1,21)	
	Letrozol → Tamoksyfen	Tamoksyfen ²
Liczba pacjentek	1540	1548
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (definicja protokołu)	236	269

Współczynnik ryzyka¹ (99%
CI)

0,87 (0,69; 1,09)

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

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

Badanie D2407

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

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

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

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

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

W grupie otrzymującej tamoksyfen mediana stężenia cholesterolu całkowitego zmniejszyła się o 16% po 6 miesiącach w porównaniu z wartościami wyjściowymi i spadek ten obserwowano również po kolejnych wizytach aż do 24 miesięcy.

W grupie otrzymującej letrozol mediana stężenia cholesterolu całkowitego była względnie stała przez cały czas badania, wykazując statystycznie znamienne różnicę na korzyść tamoksyfenu w każdym punkcie czasowym.

Przedłużone leczenie uzupełniające (MA-17)

W wieloośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo (MA-17), z udziałem ponad 5100 kobiet po menopauzie, chorych na raka piersi z receptorami hormonalnymi lub o nieznanym statusie receptorowym, pacjentki po ukończeniu terapii uzupełniającej tamoksyfenem (4,5 do 6 lat) zostały losowo przydzielone na 5 lat do grupy otrzymującej produkt leczniczy {Nazwa własna} 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 produktem leczniczym {Nazwa własna} 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: ({Nazwa własna} 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 produktem leczniczym Letrozolum przez okres do 5 lat. Ponad 60% pacjentek spełniających kryteria włączenia (bez choroby w chwili odkodowania leczenia) wybrało zmianę terapii na leczenie produktem leczniczym Letrozolum. Do ostatecznej analizy włączono 1

551 kobiet, które zmieniły leczenie z placebo na produkt leczniczy {Nazwa własna} po (mediana) 31 miesiącach (zakres 12 do 106 miesięcy) od ukończenia terapii uzupełniającej tamoksyfenem. Mediana czasu leczenia produktem leczniczym Letrozolom 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 produktu leczniczego Letrozolom.

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 <i>p</i>	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95% CI) ² wartość <i>p</i>
Przeżycie bez choroby ³						
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 choroby, w tym zgony z jakiegokolwiek przyczyny ³						
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 produkt leczniczy Letrozolom niż w grupie otrzymującej placebo. Jedyną statystycznie istotną różnicą 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 produkt leczniczy Letrozolum 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 produkt leczniczy {Nazwa własna} 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 produkt leczniczy Letrozolum w dawce 2,5 mg przez 4 miesiące lub do grupy leczonej tamoksyfenem przez 4 miesiące. W chwili rozpoczynania badania u wszystkich pacjentek występował nowotwór w stadium zaawansowania T2-T4c, N0-2, M0, z receptorami ER i (lub) PgR i żadna z pacjentek nie kwalifikowała się do leczenia chirurgicznego oszczędzającego piersi. Na podstawie oceny klinicznej odnotowano 55% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej produkt leczniczy Letrozolum w porównaniu z 36% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej tamoksyfen ($p < 0,001$). Wyniki te zostały potwierdzone w badaniu ultrasonograficznym Letrozolum 35% w porównaniu z tamoksyfenem 25%, $p = 0,04$ oraz w mammografii Letrozolum 34% w porównaniu z tamoksyfenem 16%, $p < 0,001$). Łącznie 45% pacjentek z grupy otrzymującej produkt leczniczy {Nazwa własna} 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 produktem leczniczym Letrozolum oraz u 17% pacjentek leczonych tamoksyfenem wystąpiła progresja choroby w ocenie klinicznej.

Leczenie pierwszego rzutu

Przeprowadzono 1 kontrolowane badanie z podwójnie ślepą próbą porównujące letrozol 2,5 mg z tamoksyfenem 20 mg jako terapię pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi. U 907 kobiet letrozol okazał się skuteczniejszy od tamoksyfenu pod względem czasu do progresji choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz pod względem ogólnej, obiektywnej odpowiedzi na leczenie, czasu do niepowodzenia leczenia i korzyści klinicznych.

Wyniki zestawiono w tabeli 9.

Tabela 9 Wyniki po 32 miesiącach obserwacji (mediana)

Zmienna	Statystyka	Letrozol n = 453	Tamoksyfen n=454
Czas do progresji	Mediana	9,4 miesiące	6,0 miesiące
	(95% CI dla mediany)	(8,9, 11,6 miesiące)	(5,4, 6,3 miesiące)
	Współczynnik ryzyka (HR)	0,72	
	(95% CI dla HR)	(0,62, 0,83)	
	P	<0,0001	
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)	Pełna odpowiedź (CR) + częściowa odpowiedź (PR)	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI dla wskaźnika)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Iloraz szans	1,78	
	(95% CI dla ilorazu szans)	(1,32, 2,40)	

	P	0,0002
--	---	--------

Czas do progresji był istotnie dłuższy w przypadku letrozolu bez względu na dominującą lokalizację choroby. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 12,1 miesiący dla produktu leczniczego Letrozolum i 6,4 miesiący dla tamoksyfenu u pacjentek z chorobą ograniczoną do tkanek miękkich oraz medianę 8,3 miesiący dla produktu leczniczego Letrozolum i 4,6 miesiący dla tamoksyfenu u pacjentek z przerzutami do narządów mięszzowych. 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 produktu leczniczego Letrozolum na tamoksyfen) i 13 miesiący (zmiana z tamoksyfenu na produkt leczniczy Letrozolum).

Badanie zaprojektowano w taki sposób, że w razie progresji choroby pacjentki mogły przejść do grupy badania otrzymującej drugi badany produkt leczniczy lub przerwać swój udział w badaniu. Około 50% chorych przeszło do grupy otrzymującej drugi badany produkt leczniczy a wszystkie zmiany leczenia przeprowadzono przed upływem 36 miesiący. Mediana czasu do zmiany leku wynosiła 17 miesiący (zmiana letrozolu na tamoksyfen) i 13 miesiący (zmiana tamoksyfenu na letrozol).

W czasie leczenia letrozolem jako terapią pierwszego rzutu w zaawansowanym raku piersi uzyskano medianę całkowitego przeżycia 34 miesiące w porównaniu z 30 miesiącami dla tamoksyfenu (test log-rank $P=0,53$, różnica nieistotna statystycznie). Brak przewagi letrozolu w zakresie całkowitego przeżycia można wyjaśnić układem krzyżowym badania.

Leczenie drugiego rzutu

Przeprowadzono 2 dobrze kontrolowane badania kliniczne, porównujące 2 dawki letrozolu (0,5 mg i 2,5 mg) odpowiednio z octanem megestrolu i aminoglutetymidem u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi leczonych przeciwestrogenami.

Czas do progresji nie różnił się istotnie między letrozolem 2,5 mg a octanem megestrolu ($P=0,07$). Statystycznie istotne różnice zaobserwowano na korzyść letrozolu 2,5 mg w porównaniu z octanem megestrolu pod względem wskaźnika ogólnej obiektywnej odpowiedzi nowotworu na leczenie (24% w porównaniu z 16%, $P=0,04$) i czasu do niepowodzenia leczenia ($P=0,04$). Całkowite przeżycie nie różniło się istotnie między 2 ramionami badania ($P=0,2$).

W drugim badaniu wskaźnik odpowiedzi nie różnił się istotnie między letrozolem 2,5 mg a aminoglutetymidem ($P=0,06$). Letrozol 2,5 mg wykazywał istotną statystycznie przewagę nad aminoglutetymidem pod względem czasu do progresji ($P=0,008$), czasu do niepowodzenia leczenia ($P=0,003$) i całkowitego przeżycia ($P=0,002$).

Rak piersi u mężczyzn

Nie przeprowadzono badania dotyczącego stosowania produktu leczniczego Letrozolum u mężczyzn z rakiem piersi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Letrozol szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego (średnia absolutna biodostępność: 99,9%). Pokarm nieznacznie spowalnia wchłanianie leku (mediana t_{max} wynosiła 1 godz. na czczo i 2 godz. po posiłku zaś średnie C_{max} 129±20,3 nmol/l na czczo i 98,7±18,6 nmol/l po posiłku), ale zakres absorpcji (pole pod krzywą osoczowego stężenia leku w czasie; AUC) się nie zmienia. Uważa się, że ten niewielki wpływ pokarmu na szybkość wchłaniania leku nie ma znaczenia klinicznego i w związku z tym letrozol można podawać z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dystrybucja

Letrozol wiąże się z białkami osocza w około 60%, głównie z albuminami (55%). Stężenie letrozolu w erytrocytach wynosi około 80% stężenia w osoczu. Po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego ^{14}C za około 82% radioaktywności w osoczu odpowiadał niezmienny związek. Ekspozycja układowa na

metabolity jest więc niewielka. Letrozol ulega szybkiej i intensywnej dystrybucji do tkanek. Rzeczywista objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej wynosi około $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Metabolizm

Klirens metaboliczny do farmakologicznie nieaktywnego metabolitu karbinolu jest głównym szlakiem eliminacji letrozolu ($CL_m=2,1$ l/godz.), ale stosunkowo powolnym w porównaniu z wątrobowym przepływem krwi (około 90 l/godz.). Wykazano, że izoenzymy 3A4 i 2A6 cytochromu P450 są zdolne do przekształcania letrozolu do jego metabolitu. Powstawanie mniej istotnych, niezidentyfikowanych metabolitów i bezpośrednio wydalanie w moczu i z kałem odgrywają jedynie niewielką rolę w całkowitej eliminacji letrozolu. W ciągu 2 tygodni od podania 2,5 mg letrozolu znakowanego ^{14}C u zdrowych ochotniczek po menopauzie $88,2 \pm 7,6\%$ radioaktywności stwierdzano w moczu a $3,8 \pm 0,9\%$ w kale. Co najmniej 75% radioaktywności stwierdzanej w moczu w okresie do 216 godzin ($84,7 \pm 7,8\%$ dawki) przypisuje się glukuronidowi karbinolu, około 9% 2 niezidentyfikowanym metabolitom a 6% niezmiennemu letrozolowi.

Rzeczywisty połowiczny okres eliminacji w fazie końcowej w osoczu wynosi około 2 dni. Po codziennym podawaniu 2,5 mg stan równowagi dynamicznej jest osiągany w ciągu 2 do 6 tygodni. Stężenia w osoczu w stanie równowagi dynamicznej są około 7 razy większe od stężeń oznaczonych po pojedynczej dawce 2,5 mg i około 1,5 do 2 razy większe od wartości w stanie równowagi dynamicznej przewidywanych na podstawie stężeń oznaczonych po pojedynczej dawce, co wskazuje na nieznaczną nieliniarność farmakokinetyki letrozolu przy codziennym podawaniu dawki 2,5 mg. W związku z tym, że stężenia w stanie równowagi dynamicznej utrzymują się w czasie, można wyciągnąć wniosek, że ciągła kumulacja letrozolu nie ma miejsca.

Szczególne populacje

Pacjentki w podeszłym wieku

Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę letrozolu.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu obejmującym 19 ochotników z różnego stopnia zaburzeniem czynności nerek (24-godzinny klirens kreatyniny 9 do 116 ml/min) nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce letrozolu po pojedynczej dawce 2,5 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

W podobnym badaniu obejmującym osoby z różnego stopnia zaburzeniem czynności wątroby średnie wartości AUC u ochotników z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (B w skali Child-Pugh) były o 37% większe niż u osób zdrowych, ale nadal mieściły się w zakresie stwierdzanym u osób bez zaburzenia czynności wątroby. W badaniu porównującym farmakokinetykę letrozolu po pojedynczej dawce doustnej u 8 mężczyzn z marskością wątroby i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C w skali Child-Pugh) z wynikami uzyskanymi u zdrowych ochotników (N=8) stwierdzono zwiększenie AUC i $t_{1/2}$ odpowiednio o 95% i 187%. Dlatego u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Letrozolum powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności i po indywidualnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

5.3 Przedkliniczne dane na temat bezpieczeństwa

W różnych nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa prowadzonych na standardowych gatunkach zwierząt nie uzyskano dowodów na toksyczność układową lub w narządach docelowych.

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

W badaniach toksyczności dawek powtarzanych u szczurów i psów, trwających do 12 miesięcy, główne zaobserwowane efekty można przypisać farmakologicznemu działaniu związku. Poziom dawkowania niepowodujący efektów niepożądanych wynosił u obu gatunków 0,3 mg/kg mc.

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

W trwającym 104 tygodnie badaniu rakotwórczości u szczurów nie zaobserwowano u samców żadnych nowotworów związanych z lekiem. U samic szczura przy wszystkich poziomach dawkowania stwierdzono zmniejszenie częstości występowania łagodnych i złośliwych guzów piersi.

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

Obserwacje niekliniczne ograniczały się do zmian związanych ze znanym farmakologicznym działaniem leku i jest to jedyna kwestia bezpieczeństwa, zauważona w badaniach na zwierzętach mająca znaczenie dla stosowania leku u człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Preżelatynizowana skrobia kukurydziana

Glikolan sodowy skrobi

Magnezu stearynian (E572)

Żel krzemionkowy (E551)

Otoczka tabletki

Makrogol (PEG 8000)

Talk (E553b)

Hypromeloza (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres przechowywania

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania

Brak specjalnych warunków przechowywania dla preparatu letrozol.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/aluminium

Wielkości opakowań: 28, 30, 60 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmalab Poland Sp. z o.o.
ul. Siemianowicka 84
41-902 Bytom

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

18528

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.07.2011
Data przedłużenia pozwolenia: 27.02.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2026