

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Letrozole Accord, 2,5mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg letrozolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 61,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, gładkie po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie wspomagające wczesnoinwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie z dodatnim receptorem hormonu.
- Przedłużone leczenie u kobiet po menopauzie z hormonozależnym inwazyjnym rakiem piersi, które przeszły wcześniejsze, standardowe leczenie wspomagające tamoksyfenem trwające 5 lat.
- Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego stadium raka piersi u kobiet po menopauzie.
- Zaawansowany rak 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 dodatnim receptorem 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 w podeszłym wieku

Zalecana dawka produktu leczniczego Letrozole Accord to 2,5 mg na dobę.

Nie ma konieczności dostosowywania dawki dla pacjentek w podeszłym wieku.

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

W terapii uzupełniającej i przedłużonym leczeniu uzupełniającym leczenie produktem leczniczym Letrozole Accord powinno być kontynuowane przez okres 5 lat lub do momentu wystąpienia 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 Accord może być kontynuowane przez 4 do 8 miesięcy w celu uzyskania optymalnego zmniejszenia nowotworu. Jeśli nie ma wystarczającej odpowiedzi, należy zaprzestać leczenie produktem leczniczym Letrozole Accord oraz wyznaczyć termin operacji i (lub) omówić z pacjentką dalsze możliwości leczenia.

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania produktu leczniczego Letrozole Accord 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

Zmiana dawki nie jest konieczna u pacjentek z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa A lub B w skali Child-Pugha). Brak wystarczających danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentki z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugha) wymagają ścisłej kontroli (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Letrozole Accord 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 przedmenopauzalnym, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Letrozole Accord należy zbadać stężenie hormonu luteinizującego (LH), enzymu folikulotropowego (FSH) i (lub) estradiolu. Produkt leczniczy Letrozole Accord mogą otrzymywać wyłącznie kobiety po menopauzie.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Oddziaływanie na kości

Produkt leczniczy Letrozole Accord silnie obniża poziom 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 produktu leczniczego Letrozole Accord z tamoksyfenem, innymi lekami antyestrogenowymi lub lekami zawierającymi estrogen, ponieważ substancje te mogą osłabiać działanie farmakologiczne letrozolu (patrz punkt 4.5).

Ponieważ tabletki zawierają laktozę, produkt leczniczy Letrozole Accord nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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 stężenie letrozolu w osoczu. Wpływ silnych inhibitorów CYP450 nie jest znany.

Nie ma dowodów klinicznych na działanie produktu leczniczego Letrozole Accord w połączeniu z innymi 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 izoenzym 2A6 cytochromu P450, a w umiarkowanym stopniu również izoenzym 2C19, 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, kłopidogrel).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie okołomenopauzalnym lub w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Letrozole Accord 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 w trakcie leczenia produktem leczniczym Letrozole Accord, 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), produkt leczniczy Letrozole Accord może powodować wady wrodzone, gdy jest stosowany w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Letrozole Accord 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 Letrozole Accord jest przeciwwskazany do stosowania w okresie 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

Letrozole Accord wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn, ponieważ w czasie stosowania letrozolu obserwowano uczucie zmęczenia i zawroty głowy, a jednym z niezbyt często występujących działań niepożądanych jest senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Działania niepożądane wystąpiły maksymalnie u około jednej trzeciej pacjentek otrzymujących produkt leczniczy Letrozole Accord 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.

Do najczęściej obserwowanych w badaniach klinicznych działań niepożądanych należały uderzenia gorąca, hipercholesterolemia, bóle stawowe, nudności, nasilone pocenie się i uczucie zmęczenia.

Ponadto, ważnymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić po zastosowaniu produktu leczniczego Letrozole Accord 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 Letrozole Accord została ustalona głównie na podstawie badań klinicznych.

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu zaobserwowano następujące działania niepożądane produktu leczniczego Letrozole Accord, przedstawiono je poniżej w Tabeli 1.

Tabela 1

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem: 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 $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często:	Zakażenie dróg moczowych
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Niezbyt często:	Ból nowotworowy ⁽¹⁾
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często:	Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana:	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hipercholesterolemia
Często:	Jadłowstręt, wzmożony apetyt
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Depresja
Niezbyt często:	Lęk (w tym nerwowość), drażliwość

Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Bóle, zawroty głowy
Niezbyt często:	Senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, nieprawidłowe odczuwanie bodźców (w tym parestezje, niedoczulica), zaburzenia smaku, incydent mózgowo-naczyniowy, zespół cieśni nadgarstka
Zaburzenia oka	
Niezbyt często:	Zaćma, podrażnienie oczu, niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	
Często:	Kołatanie serca ¹
Niezbyt często:	Tachykardia, incydent niedokrwienno serca (w tym nowe przypadki lub nasilenie już istniejącej dusznicy, dusznica wymagająca leczenia chirurgicznego, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego)
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często:	Uderzenia gorąca
Często:	Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często:	Zakrzepowe zapalenie żył (w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i głębokich)
Rzadko:	Zatorowość płucna, zakrzepica tętnicza, zawał mózgowo-naczyniowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	Duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Nudności, wymioty, niestrawność ¹ , zaparcia, biegunka, ból brzucha
Niezbyt często:	Suchość w ustach, zapalenie jamy ustnej ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia, żółtaczka
Nieznana:	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Zwiększona potliwość
Często:	Nadmierne wypadanie włosów, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka przypominająca zmiany łuszczycowe i pęcherzykowa), suchość skóry
Niezbyt często:	Świąd, pokrzywka
Nieznana:	Obrzęk naczynioruchowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Bóle stawów

Często:	Bóle mięśni, bóle kości ¹ , osteoporoza, złamania kości, zapalenie stawów
Niezbyt często:	Zapalenie ścięgna
Rzadko:	Zerwanie ścięgna
Częstość nieznana:	Zakleszczające zapalenie ścięgna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często:	Zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	Krwawienie z dróg rodnych
Niezbyt często:	Upławy, suchość pochwy, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Uczucie zmęczenia (w tym astenia, złe samopoczucie ogólne)
Często:	Obrzęki obwodowe, ból w klatce piersiowej
Niezbyt często:	Obrzęk ogólny, gorączka, suchość błon śluzowych, pragnienie
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często:	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 letrozol w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi tamoksyfen w monoterapii oraz pacjentkami otrzymującymi leczenie sekwencyjne letrozol-tamoksyfen.

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

	Letrozol, częstość występowania		Tamoksyfen, częstość występowania	
	n=2448		n=2447	
	Podczas Leczenia (Mediana 5l)	W dowolnej chwili po randomizacji (Mediana 8l)	Podczas leczenia (Mediana 5l)	W dowolnej chwili po randomizacji (Mediana 8l)
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

	Letrozol - monoterapia	Letrozol > tamoksyfen	Tamoksyfen > letrozol
	n=1535	n=1527	n=1541
	5 lat	2 lata-> 3 lata	2 lata -> 3 lata
Złamania kości	10,0%	7,7%*	9,7%
Zaburzenia proliferacyjne endometrium	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hipercholesterolemia	52,5 %	44,2%*	40,8%*
Uderzenia gorąca	37,6%	41,7%**	43,9%**
Krwawienia z dróg rodnych	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Istotnie mniej w porównaniu z monoterapią Letrozole Accord			
** Istotnie więcej w porównaniu z monoterapią Letrozole Accord			
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 do 1,0%), niewydolność serca (1,1% w porównaniu do 0,6%), nadciśnienie tętnicze (5,6% w porównaniu z 5,7%), udar naczyniowo-mózgowy i (lub) przemijający napad niedokrwienności (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 niedokrwienności* (1,5% w porównaniu z 0,8%).

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

Działania niepożądane w obrębie kości

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu

medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa,
tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano pojedyncze przypadki przedawkowania letrozolu.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Działania farmakodynamiczne

Zahamowanie stymulacji wzrostu guza przez estrogeny ma kluczowe znaczenie dla odpowiedzi ze strony nowotworu w przypadku, gdy wzrost tkanki nowotworowej zależy od obecności estrogenów i jest stosowane leczenie endokrynologiczne. U kobiet po menopauzie, estrogeny powstają głównie wskutek działania enzymu aromatazy, który przekształca androgeny nadnerczowe - głównie androstendion i testosteron - na estron i estradiol. Zablockowanie biosyntezy estrogenu w tkankach obwodowych i w tkance nowotworowej można zatem osiągnąć poprzez wybiórcze zahamowanie enzymu aromatazy.

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazę, konkurując o miejsce wiązania w grupie hemowej kompleksu aromataza - cytochrom P450, co w konsekwencji prowadzi do obniżenia poziomu biosyntezy estrogenu we wszystkich tkankach, w których występuje aromataza.

U zdrowych kobiet po menopauzie jednorazowe dawki 0,1 mg, 0,5 mg, i 2,5 mg letrozolu obniżają poziom estronu i estradiolu w surowicy odpowiednio o 75-78% i o 78% w stosunku do poziomu podstawowego. Maksymalne obniżenie poziomu ww. hormonów obserwuje się po upływie 48-78 godzin.

U kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, dobowe dawki od 0,1 mg do 5 mg letrozolu obniżają stężenie estradiolu, estronu i siarczanu estronu w osoczu o 75 - 95% w stosunku do poziomu podstawowego u wszystkich leczonych pacjentek. Po zastosowaniu dawek 0,5 mg i większych, wiele wartości charakteryzujących poziom estronu i siarczanu estronu jest poniżej poziomu wykrywalności w testach, 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 specyficzność w hamowaniu aktywności aromatazy. Nie zaobserwowano zaburzeń steroidogenezy w nadnerczach. Nie wykryto znaczących klinicznie

zmian stężeń kortyzolu, aldosteronu, 11-deoksykortyzolu, 17-hydroksyprogesteronu i hormonu kortykotropowego (ACTH) w osoczu ani aktywności reniny w osoczu u pacjentek po menopauzie leczonych dobową dawką letrozolu od 0,1 do 5 mg. Test stymulacji ACTH przeprowadzony 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 jakiegokolwiek zmniejszenia wytwarzania aldosteronu czy kortyzolu. Leczenie uzupełniające glukokortykoidami i mineralokortykoidami nie jest zatem konieczne.

Nie zaobserwowano zmian stężenia androgenów (androstendionu i testosteronu) w osoczu krwi zdrowych kobiet po menopauzie, którym podawano pojedyncze dawki letrozolu 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg, ani zmian stężenia androstendionu w osoczu krwi pacjentek po menopauzie leczonych dobowymi dawkami od 0,1 mg do 5 mg, co świadczy o tym, że blokada biosyntezy estrogenów nie prowadzi do kumulacji androgenicznych prekursorów. 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, a następnie tamoksyfen przez 3 lata.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był okres przeżycia bez choroby (ang. *Disease-free survival* –DFS), drugorzędownymi 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 medianie wynoszącej 32 miesiące i czasie obserwacji o medianie wynoszącej 60 miesięcy.

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

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

Pierwszorzędowa Analiza Główna		
	Mediana czasu obserwacji 26 miesięcy	Mediana czasu obserwacji 60 miesięcy

	Letrozo l n=4003	Tamoksyfe n n=4007	HR ¹ (95% CI), <i>p</i>	Letrozo l n=4003	Tamoksyfe n n=4007	HR ¹ (95% CI), <i>p</i>
Przeżycie bez choroby (pierwszorzędowy) – zdarzenie (definicja protokołu ²)	351	428	0,81 (0,70 ; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77;0,96)) 0,008
Przeżywalność całkowita (drugorzędowy) Liczba zgonów	166	192	0,86 (0,70 ; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

HR= współczynnik ryzyka, CI= przedział ufności

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

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

Wyniki czasu obserwacji o medianie wynoszącej 96 miesięcy (tylko grupy monoterapii).

W tabeli 5 przedstawiono aktualizację wyników długotrwałej analizy skuteczności monoterapii letrozolem w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem, z uwzględnieniem wyłącznie grup monoterapii (ang. *Monoteraphy Arms Analysis* – MAA) (mediana czasu 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=1535	Tamoksyfen n= 2459	Współczynnik ryzyka HR ¹ (95% CI)	Wartość <i>p</i>
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 ukończone w dniu selektywnej zmiany na leczenie letrozolem.

Analiza leczenia sekwencyjnego (STA)

Analiza leczenia sekwencyjnego ma dostarczyć odpowiedzi na drugie 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, SFDS lub DDFS związanych ze zmianą leczenia w porównaniu z monoterapią (Tabela 6).

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

	n	Liczba zdarzeń ¹	Współczynnik ryzyka HR²	(97,5% przedział ufności)	Wartość <i>p</i> 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 piersć, 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 (90%CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol → Tamoksyfen	Tamoksyfen ²
Liczba pacjentek	1540	1548
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (definicja protokołu)	330	353
Współczynnik ryzyka ¹ (90%CI)	0,92 (0,75; 1,12)	

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

² 624 (40%) pacjentek selektywnie przeszło na leczenie letrozolem po 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 pacjentki 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 (wskaźnik punktowy -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 między terapiami w odniesieniu do częstości występowania złamań – 15% w grupie letrozolu, 17% w grupie tamoksyfenu.

W grupie otrzymującej tamoksyfen mediana stężenia cholesterolu całkowitego zmniejszyła się o 16% po 6 miesiącach w porównaniu z wartościami wyjściowymi i spadek ten obserwowano również po kolejnych wizytach aż do 24 miesięcy. W grupie otrzymującej letrozol mediana stężenia cholesterolu całkowitego była względnie stała przez cały czas badania, wykazując statystycznie znamiennej różnicę na korzyść tamoksyfenu w każdym punkcie czasowym.

Przedłużone leczenie uzupełniające (MA-17)

W wieloośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo (MA-17), przeprowadzonym na grupie ponad 5100 kobiet po menopauzie z rakiem piersi z receptorem dodatnim lub o nieznanym statusie receptorowym, pacjentki, które po zakończeniu leczenia tamoksyfenem (od 4,5 do 6 lat) pozostały wolne od choroby, przypisano losowo do grupy leczonej letrozolem lub do grupy placebo.

Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie bez choroby, definiowane jako okres pomiędzy randomizacją a pierwszym wystąpieniem wznowy miejscowej, odległych przerzutów lub raka drugiej piersi.

Pierwsza zaplanowana analiza pośrednia, przeprowadzona po czasie obserwacji o medianie wynoszącej około 28 miesięcy (25% pacjentek pozostawało pod obserwacją do 38 miesięcy) wykazała, że leczenie letrozolem znamiennej zmniejszyło ryzyko nawrotu raka piersi o 42% w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka 0,58; 95% CI 0,45; 0,76; $p=0,00003$). Przewagę letrozolu obserwowano niezależnie od stanu węzłów. Nie obserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do przeżywalności całkowitej: letrozol 51 zgonów; placebo 62; 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)

	Średni czas obserwacji - 28 miesięcy			Średni czas obserwacji - 62 miesiące		
	Letrozol	Placebo	HR (95% CI) ²	Letrozol	Placebo	HR (95% CI) ²
	N=2582	N=2586	Wartość <i>P</i>	N=2582	N=2586	Wartość <i>P</i>
Przeżycie wolne od 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) 0,001
Wskaźnik 4-letniego DFS	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Przeżycie wolne od choroby (w tym przypadki zgonów 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%	
Przerzuty odległe						
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)
Przeżycie ogółem (OS)						
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 (9,1%) ⁵	170 (6,6%) ⁶	0,78 (0,64, 0,96)
--------------------	----	----	----	----------------------------	----------------------------	-------------------------

HR = wskaźnik ryzyka; CI = przedział ufności

¹ Z pierwszych analiz dokonanych po rozkodowaniu badania w 2003 roku wynika, że 1551 pacjentek z grupy placebo (60% osób uprawnionych do zmiany terapii - grupa wolna od choroby) po 31 miesiącach od randomizacji zostało włączonych do grupy, w której podawano letrozol. W analizie tej pominięto przypadki osób, które zgodnie z protokołem miały zostać włączone do grupy, w której stosowano monoterapię letrozolem (populacja ITT).

² Podziału dokonano na podstawie stanu receptora, węzłów chłonnych oraz wcześniej stosowanej chemioterapii wspomagającej.

³ Definicja DFS wg protokołu: lokoregionalny nawrót, przerzuty odległe, rak drugiej piersi.

⁴ Analiza eksploracyjna, obserwacje zakończone w momencie zmiany terapii (jeśli zmiana terapii miała miejsce) – w grupie placebo.

⁵ Średni czas obserwacji wyniósł 62 miesięcy.

⁶ Średni czas obserwacji przed włączeniem pacjentów do innej grupy (o ile takie włączenie nastąpiło) wyniósł 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 otrzymujących 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 u kobiet po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. U 907 badanych kobiet wykazano przewagę letrozolu nad tamoksyfenem w zakresie długości czasu do wystąpienia progresji choroby (kryterium pierwszorzędowe) i całkowitej obiektywnej odpowiedzi, czasu do niepowodzenia leczenia oraz korzyści klinicznej.

Wyniki przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9 Wyniki czasu obserwacji o medianie wynoszącej 32 miesiące

Zmienna	Wskaźnik	Letrozol n=453	Tamoksyfen n=454
Czas do progresji choroby	Mediana	9,4 miesiące	6,0 miesiące
	(95% CI dla mediany)	(8,9; 11,6 miesiące)	(5,4; 6,3 miesiące)
	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	1,78	
	(95% CI 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 miesiące dla letrozolu i 6,4 miesiące dla tamoksyfenu u pacjentek z chorobą ograniczoną do tkanek miękkich oraz medianę 8,3 miesiące dla letrozolu i 4,6 miesiące dla tamoksyfenu u pacjentek z przerzutami do narządów miękkich.

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

Podawanie letrozolu w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi spowodowało, że mediana całkowitego okresu przeżycia wyniosła 34 miesiące w porównaniu z 30 miesiącami w przypadku stosowania tamoksyfenu (wartość *p* w logarytmicznym teście rang wyniosła 0,53, różnica 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 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 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 obniża nieznacznie szybkość wchłaniania (średnia t_{max} : 1 godzina na czczo - 2 godziny po jedzeniu, średnia C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l na czczo a $98,7 \pm 18,6$ nmol/l po jedzeniu), ale zakres wchłaniania (AUC) nie zmienia się. Ponieważ uznano, że niewielki wpływ posiłku na szybkość wchłaniania nie jest istotny z klinicznego punktu widzenia, letrozol może być przyjmowany bez względu na porę posiłku.

Dystrybucja

Wiązanie letrozolu z białkami osocza kształtuje się na poziomie 60% i są to głównie albuminy (55%). Stężenie letrozolu w erytrocytach wynosi około 80% jego stężenia w osoczu. Po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego izotopem węgla ^{14}C około 82% radioaktywności w osoczu stanowił niezmieniony związek. Ekspozycja ogólnoustrojowa na metabolity jest zatem niska. Letrozol jest szybko rozprowadzany do odległych tkanek. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi w przybliżeniu $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Metabolizm

Przemiana metaboliczna do nieaktywnego farmakologicznie metabolitu karbinolu jest główną drogą wydalania letrozolu ($CL_m = 2,1$ l/h), przebiega on jednak względnie wolno w porównaniu do przepływu krwi w wątrobie (około 90 l/h). Izoenzymy cytochromu P450, 3A4 i 2A6 są zdolne do przekształcania letrozolu w ten metabolit. Powstawanie mniej ważnych, niezidentyfikowanych metabolitów oraz wydalanie z moczem i kałem odgrywają niewielką rolę w ogólnym wydalaniu letrozolu. W ciągu 2 tygodni od podania 2,5 mg letrozolu znakowanego izotopem węgla ^{14}C zdrowym ochotniczkom po menopauzie, stwierdzono obecność $88,2 \pm 7,6\%$ dawki radioaktywnej w moczu, a $3,8 \pm 0,9\%$ w kale. Co najmniej 75% dawki radioaktywnej, która została wydalona z moczem w ciągu 216 godzin ($84,7 \pm 7,8\%$ dawki) była obecna w postaci glukuronidów, około 9% stanowiły dwa nieznane metabolity, a 6% stanowił letrozol w postaci niezmienionej.

Eliminacja

Okres półtrwania letrozolu w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 2 dni. Przy dobowej dawce 2,5 mg stężenie stacjonarne osiągane jest po upływie 2-6 tygodni. Stężenie stacjonarne w osoczu jest około 7 razy wyższe niż stężenie po podaniu pojedynczej dawki 2,5

mg, natomiast 1,5 do 2 razy wyższe niż wartości przewidywane na podstawie stężenia mierzonego po podaniu pojedynczej dawki. Wskazuje to na umiarkowanie nieliniową farmakokinetykę letrozolu po podaniu dawki dobowej 2,5 mg. Ze względu na fakt, iż stężenie utrzymuje się na stałym poziomie przez cały okres stosowania leku, można wnioskować, że nie dochodzi do kumulacji letrozolu w organizmie.

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 pacjentek

Pacjentki 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 (CL_{cr}) [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 CL_{cr} lub zaburzenia czynności nerek. Dlatego też nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} \geq 10$ ml/min). Dostępne są ograniczone dane na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{cr} < 10$ ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

W podobnym badaniu, obejmującym uczestników o zróżnicowanym stopniu zaburzeń czynności wątroby, średnie wartości AUC u ochotników z umiarkowaną niewydolnością wątroby (B w skali Child-Pugh) były o 37% większe niż u zdrowych badanych, ale nadal pozostawały w zakresie obserwowanym u badanych bez zaburzeń czynności wątroby. W badaniu porównującym farmakokinetykę letrozolu po doustnym podaniu pojedynczej dawki ośmiu mężczyznom z marskością wątroby i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh) z podaniem letrozolu zdrowym ochotnikom (n=8) stwierdzono, że wartość AUC i $t_{0,5}$ zwiększyły się odpowiednio o 95 % i 187%. Dlatego u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Letrozole Accord 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 leku, jakie wykonano na standardowych gatunkach zwierząt, nie znaleziono dowodów świadczących o ogólnoustrojowej lub specyficznie 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
Hypromeloza Typ 2910
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa Typ A
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka (Opadry 03B82927 yellow):

Hypromeloza 6 cp E 464
Tytanu dwutlenek E 171

Żelaza tlenek żółty E 172
Makrogol 400
Talk E 553b

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister składający się z przezroczystej folii z polichlorku winylu (PVC) o grubości 250 µm pokrytej polichlorkiem winylidenu (PVdC) o gramaturze 90 g/m² i zwykłej folii aluminiowej o grubości 25 µm.

Tabletki Letrozole Accord są pakowane w blistry w opakowaniach zawierających 10, 14, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO