

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LAMETTA, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera 59,85 mg laktozy oraz żółcień pomarańczową, lak (E 110)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Zielone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie z wczesnym stadium zaawansowania raka piersi z receptorami dla hormonów.
- Przedłużenie leczenia uzupełniającego u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat.
- Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie.
- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie występującej fizjologicznie lub wywołanej sztucznie, u których wystąpił nawrót lub progresja procesu nowotworowego, a które uprzednio były leczone lekami o działaniu przeciwestrogenowym.
- Przedoperacyjna terapia u kobiet po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi, w celu umożliwienia przeprowadzenia późniejszego zabiegu oszczędzającego u kobiet, które nie były wcześniej rozważane jako kandydatki do chirurgii oszczędzającej. Leczenie po zabiegu chirurgicznym powinno być zgodne ze standardami.

Nie stwierdzono skuteczności produktu leczniczego u pacjentek z rakiem piersi bez receptorów dla hormonów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjentki dorosłe oraz w podeszłym wieku

Zalecana dawka letrozolu wynosi 2,5 mg jeden raz na dobę. W terapii uzupełniającej leczenie letrozolem należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu choroby nowotworowej.

W przedłużonym leczeniu uzupełniającym, po terapii tamoksyfenem, terapię letrozolem należy kontynuować do 4 lat lub do momentu nawrotu choroby. Nie ma wystarczających danych do określenia optymalnego czasu terapii.

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

Zalecane jest regularne monitorowanie pacjentek w trakcie przedoperacyjnej terapii letrozolem, w celu obserwacji progresji choroby (patrz punkt 5.1).

Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentek w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Letrozol nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Pacjentki z zaburzoną czynnością wątroby i (lub) nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentek ze średnimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A lub B w skali Child-Pugh) oraz u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 10 ml/min) (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Okres przed menopauzą, ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).
- Ciężka niewydolność wątroby (C w skali Child-Pugh).
- Przedoperacyjna terapia letrozolem u pacjentek z nieznanym lub negatywnym statusem receptorowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa letrozolu nie jest wskazany u dzieci.

Nie ma danych na temat skuteczności letrozolu u mężczyzn z rakiem piersi.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania letrozolu u pacjentek z klirensem kreatyniny < 10 ml/min. U tych pacjentek zastosowanie letrozolu należy rozważyć pod względem korzyści i ryzyka zastosowania.

Letrozol silnie zmniejsza stężenie estrogenu. Pacjentki, u których stwierdzono w wywiadzie osteoporozę i (lub) złamania, lub które są w grupie podwyższonego ryzyka osteoporozy powinny mieć, przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużonego leczenia uzupełniającego, obowiązkowo wykonane densytometryczne badanie gęstości kości oraz powinny być monitorowane w kierunku rozwoju osteoporozy podczas leczenia letrozolem i po okresie leczenia. Ponieważ uzasadnione jest leczenie lub zapobieganie osteoporozie, należy je wprowadzić i dokładnie monitorować.

Ponieważ tabletki Lametta zawierają laktozę, nie są zalecane u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, ciężkim niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ze względu na zawartość barwnika azowego, lek może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania kliniczne wykazały, że jednoczesne podawanie letrozolu z warfaryną i cymetydyną nie powoduje wystąpienia istotnych klinicznie interakcji, nawet w związku z zahamowaniem izoenzymów cytochromu P450, od którego zależy metabolizm letrozolu *in vitro* (patrz punkt 5.2).

Na podstawie analizy danych z badań klinicznych nie znaleziono dowodów na klinicznie istotne interakcje z innymi powszechnie stosowanymi lekami (np. furosemid, omeprazol, benzodiazepiny, barbiturany, NLPZ takie jak diklofenak, ibuprofen, paracetamol).

Dotychczas brak danych klinicznych dotyczących stosowania letrozolu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

Z badań *in vitro* wynika, że letrozol hamuje aktywność izoenzymów 2A6 i umiarkowanie 2C19 cytochromu P450, jednak CYP2A6 nie odgrywa ważnej roli w metabolizmie leków. W badaniu *in vitro* letrozol nie wpływał na metabolizm diazepamu – substratu CYP2C19, stąd z klinicznego punktu widzenia CYP2A6 nie odgrywa znaczącej roli w metabolizmie leku. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania leków, które są w głównej mierze metabolizowane przez w/w izoenzymy i które mają wąski indeks terapeutyczny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Letrozol jest przeciwwskazany u kobiet przed menopauzą i w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Letrozol jest przeciwwskazany u kobiet w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku okołomenopauzalnym lub rozrodczym

Lekarz powinien omówić konieczność stosowania skutecznych metod antykoncepcji u kobiet, które mogą zajść w ciążę (np. kobiety w wieku okołomenopauzalnym oraz pacjentki, które weszły w klimakterium w ostatnim czasie) aż do chwili, gdy ich stan w pełni się ustabilizuje i można będzie uznać je za pacjentki w wieku pomenopauzalnym.

Nie ma wystarczających danych dotyczących zastosowania letrozolu u kobiet w ciąży.

Obserwowano embriotoksyczność i fetotoksyczność u ciężarnych samic szczurów w trakcie doustnego podawania letrozolu, co było związane z wadami rozwojowymi płodu. Nie wiadomo czy zaburzenia te były wynikiem działania farmakologicznego letrozolu (hamowanie syntezy estrogenów), czy też były bezpośrednim działaniem niepożądanym po podaniu leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W trakcie leczenia letrozolem mogą wystąpić objawy zmęczenia i zawroty głowy, zaś jednym z niezbyt często występujących działań niepożądanych jest senność. Jeżeli takie objawy utrzymują się, należy zachować ostrożność odnośnie prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu oraz w czasie wykonywania innych czynności wymagających pełnej sprawności psychofizycznej.

4.8 Działania niepożądane

Letrozol był dobrze tolerowany we wszystkich badaniach dotyczących leczenia pierwszego i drugiego rzutu zaawansowanego raka piersi oraz w leczeniu uzupełniającym raka piersi we wczesnym stadium, jak również w leczeniu kobiet po wcześniejszej standardowej terapii tamoksyfenem. Około 1/3 pacjentek leczonych letrozolem, z obecnością przerzutów lub w leczeniu neoadjuwantowym, około 70-75% pacjentek otrzymujących leczenie uzupełniające (w obu grupach z letrozolem i tamoksyfenem) oraz około 40% pacjentek poddanych przedłużonemu leczeniu uzupełniającemu tamoksyfenem w obu grupach z letrozolem i tamoksyfenem) doświadczyło działań niepożądanych. Obserwowane działania niepożądane są zazwyczaj łagodne i umiarkowane. Wiele działań niepożądanych może być objawem choroby podstawowej lub może być konsekwencją braku estrogenów (np.: uderzenia gorąca).

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w trakcie badań klinicznych były uderzenia gorąca, bóle stawów, nudności i uczucie zmęczenia. Wiele działań niepożądanych może być wynikiem normalnego farmakologicznego obniżenia stężenia estrogenów (np. uderzenia gorąca, łysienie i krwawienia z pochwy).

Niezależne od przyczyny, działania niepożądane występujące po standardowym leczeniu adjuwantowym tamoksyfenem zgłaszano statystycznie częściej u pacjentek stosujących letrozol niż u pacjentek, u których zastosowano placebo – uderzenia gorąca (60,3% vs 52,6%), bóle stawów/zapalenie stawów (37,9% vs 26,8%) oraz bóle mięśni (15,8% vs 8,9%). Większość z tych działań niepożądanych obserwowana była w ciągu pierwszego roku leczenia letrozolem. U pacjentek z ramienia placebo, które przeszły na leczenie letrozolem, obserwowano podobne działania niepożądane.

Przypadki osteoporozy zgłaszane samodzielnie przez pacjentki, w dowolnym momencie po randomizacji, były częstsze u pacjentek przyjmujących letrozol niż u pacjentek przyjmujących placebo (12,3% vs 7,4%). Przypadki złamań kości potwierdzone klinicznie w dowolnym momencie po randomizacji były częstsze u pacjentek przyjmujących letrozol niż u pacjentek przyjmujących placebo (10,9% vs 7,2%). U pacjentek, które przeszły na leczenie letrozolem, nowo zdiagnozowana osteoporoza wystąpiła u 3,6% pacjentek w dowolnym momencie po zmianie leczenia, natomiast złamania wystąpiły u 5,1% pacjentek w dowolnym czasie po zmianie leczenia.

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych oraz w badaniach po wprowadzeniu do obrotu dotyczące stosowania letrozolu przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1

Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z częstością występowania, najczęściej występujące podano jako pierwsze.

Zastosowano następującą skalę: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często:	Zakażenia układu moczowego
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Niezbyt często:	Ból nowotworowy ⁽⁶⁾
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często:	Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana:	Obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często:	Anoreksja, zwiększenie łaknienia, hipercholesterolemia
Niezbyt często:	Obrzęki ogólne
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Depresja
Niezbyt często:	Niepokój ⁽¹⁾
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Bóle głowy, zawroty głowy
Niezbyt często:	Senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, zaburzenia czucia ⁽²⁾ , zaburzenia smaku, udar mózgowy

Zaburzenia oka	
Niezbyt często:	Zaćma, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często:	Zakrzepowe zapalenie żył ⁽³⁾ , nadciśnienie, choroba niedokrwienna serca ⁽⁷⁾
Rzadko:	Zator płuc, zakrzepica tętnic, udar niedokrwienny mózgu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	Duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Nudności, wymioty, niestrawność, zaparcie, biegunka
Niezbyt często:	Ból brzucha, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Częstość nieznana:	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Łysienie, zwiększona potliwość, wysypka ⁽⁴⁾
Niezbyt często:	Świąd, suchość skóry, pokrzywka
Częstość nieznana:	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień pęcherzowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Bóle stawów
Często:	Bóle mięśni, kości, osteoporoza, złamania kości
Niezbyt często	Zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często:	Krwawienia z dróg rodnych, obfite białe upławy, suchość pochwy, bóle piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Uderzenia gorąca
Często:	Zmęczenie ⁽⁵⁾ , obrzęki obwodowe
Niezbyt często:	Gorączka, suchość śluzówek, pragnienie
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często:	Zmniejszenie masy ciała

(1) drażliwość, nerwowość

- (2) drętwienie, niedoczulica
- (3) zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i głębokich
- (4) wysypka rumieniowata, plamkowo-grudkowa, przypominająca zmiany łuszczycowe, pęcherzykowa
- (5) astenia i złe samopoczucie
- (6) w leczeniu zaawansowanego raka piersi i w leczeniu adjuwantowym
- (7) w leczeniu adjuwantowym niezależnie od przyczyny działania niepożądane występujące po podaniu letrozolu i tamoksyfenu: zaburzenia zatorowo-zakrzepowe (1,2% vs 3,0%), dławica piersiowa (0,8% vs 0,8%), zawał mięśnia sercowego (0,5% vs 0,4%), niewydolność serca (0,8% vs 0,3%)

Tabela 2

Częstość predefiniowanych działań niepożądanych stopniowanych od 1 do 5 na podstawie badania BIG 1-98, niezależnych od przyczyny, zgłoszonych przez pacjentki w trakcie trwania terapii oraz do 30 dni po jej zakończeniu.

Predefiniowane działania niepożądane	Letrozol N=3975 n (%)	Tamoksyfen N=3988 n (%)
Uderzenia gorąca	1367 (34,4)	1534 (38,5)
Bóle kostne i bóle stawów	804 (20,2)	519 (13,0)
Nocne pocenie się	578 (14,5)	664 (16,6)
Nudności	394 (9,9)	424 (10,6)
Zmęczenie (apatia, złe samopoczucie, astenia)	348 (8,8)	352 (8,8)
Krwawienia z pochwy	190 (4,8)	433 (10,9)
Bóle mięśni	265 (6,7)	236 (5,9)
Obrzęk	236 (5,9)	231 (5,8)
Złamania kości	252 (6,3)	187 (4,7)
Bóle głowy	148 (3,7)	139 (3,5)
Podrażnienia pochwy	145 (3,6)	124 (3,1)
Zawroty głowy	101 (2,5)	118 (3,0)
Wymioty	110 (2,8)	107 (2,7)
Stężenie cholesterolu > 1,5 x GGN ^(1, 2)	174 (5,4)	36 (1,1)
Zaburzenia zatorowo-zakrzepowe	48 (1,2)	119 (3,0)
Zaparcia	62 (1,6)	103 (2,6)
Incydenty naczyniowo-mózgowe/ przemijający napad niedokrwienny	48 (1,2)	49 (1,2)
Ból piersi	45 (1,1)	50 (1,3)

Zaćma	49 (1,2)	43 (1,1)
Przerost endometrium lub rak endometrium ⁽³⁾	10 (0,3)	62 (2,0)
Anoreksja	33 (0,8)	33 (0,8)
Dławica piersiowa (nowa, powracająca lub wymagająca interwencji chirurgicznej)	30 (0,8)	30 (0,8)
Zaburzenia rytmu serca	32 (0,8)	13 (0,3)
Zawał mięśnia sercowego	20 (0,5)	15 (0,4)
Cysta na jajnikach	18 (0,5)	16 (0,4)

- (1) W oparciu o liczbę pacjentów z wyjściowym prawidłowym stężeniem cholesterolu i rozwijającym się o co najmniej jedną wartość powyżej wartości 1,5 razy górnej granicy normy (GGN) w badaniach laboratoryjnych stężenia cholesterolu. W przybliżeniu 90% zmierzonych wartości było pomiarami nie na czczo.
- (2) Całkowita liczba pacjentów z oznaczonym stężeniem cholesterolu – letrozol n=3207; tamoksyfen n=3228.
- (3) Całkowita liczba pacjentek, które nie miały wstępnie wykonanej histerektomii – letrozol n=3090; tamoksyfen n=3157.

4.9 Przedawkowanie

Brak klinicznych doświadczeń dotyczących przedawkowania letrozolu. W badaniach na zwierzętach wykazano jedynie w nieznacznym stopniu ostrą toksyczność. W badaniach klinicznych największa pojedyncza dawka i podawane wielokrotnie dawki u zdrowych ochotniczek wynosiły odpowiednio 30 mg i 5 mg, ostatnia z nich była również największą dawką podawaną kobietom po menopauzie z rakiem piersi. Każda z tych dawek była dobrze tolerowana. Nie ma klinicznych dowodów na wpływ danej dawki letrozolu na powstanie objawów zagrażających życiu. Nie jest znane specyficzne postępowanie w przypadku przedawkowania. Należy zastosować leczenie objawowe oraz podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, antagoniści hormonów, inhibitory aromatazy
Kod ATC: L02BG04

Mechanizm działania

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje on aromatazę poprzez kompetencyjne wiązanie się z kompleksem aromataza-cytochrom P450. Prowadzi to do zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których występuje aromataza.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Zahamowanie stymulacji wzrostu guza przez estrogeny ma podstawowe znaczenie w terapii nowotworów w przypadku, gdy rozrost tkanki nowotworowej zależy od obecności estrogenów i jest stosowane leczenie endokrynologiczne. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie w wyniku działania enzymu – aromatazy, który przekształca androgeny nadnerczowe - przede wszystkim androstendion i testosteron - w estron i estradiol. W związku z tym można zatrzymać

biosyntezę estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej poprzez wybiórcze zahamowanie aromatazy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

U zdrowych kobiet po menopauzie, letrozol podawany jednorazowo w dawce 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg, zmniejsza stężenie estronu i estradiolu w surowicy odpowiednio o 75-78% i 78% w stosunku do wartości podstawowych. Maksymalne obniżenie jest osiągane w ciągu 48-78h.

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

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

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

Leczenie uzupełniające

W wieloośrodkowym podwójnie ślepych badaniu zrandomizowano ponad 8 000 kobiet po menopauzie i po resekcji wczesnego raka piersi posiadającego receptory dla hormonów, do jednego z następujących ramion badania:

- 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

Dane umieszczone w tabeli 3 odzwierciedlają wyniki z ramion badania bez zmiany leczenia (ramię A i B), wraz z wynikami ograniczonymi do okresu 30 dni po zmianie leczenia w dwóch pozostałych ramionach (ramię C i D). Mediana czasu obserwacji wynosiła 26 miesięcy, 76% pacjentek pozostawało pod obserwacją przez ponad 2 lata, a 16% (1252) przez 5 lat lub dłużej.

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

stosowano (współczynnik ryzyka 0,84; $p=0,044$) i u pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi (współczynnik ryzyka 0,71; $p=0,002$). Nie wykazano znaczących korzyści z zamiany terapii tamoksyfenem na letrozol u pacjentek bez zajętych węzłów chłonnych (współczynnik ryzyka 0,98; $p=0,888$).

Nie wykazano różnic między zastosowanym leczeniem w przeżyciu całkowitym (współczynnik ryzyka 0,86, $p=0,155$).

W tabeli 3 przedstawiono podsumowane wyniki.

Tabela 3

Całkowite przeżycie bez choroby (populacja zgodna z zamiarem leczenia ang. ITT)

	Letrozol n=4003	Tamoksyfen n=4007	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p^1
Przeżycie bez choroby (pierwszorzędowy) - zdarzenia (definicja protokołu, razem)	351	428	0,81 (0,70; 0,93)	0,0030
Przeżycie bez choroby układowej (drugorzędowy) (z wyłączeniem innych nowotworów niż rak piersi)	296	369	0,79 (0,68; 0,92)	0,0024
Odległe przeżycie bez choroby (przerzuty) (drugorzędowy)	184	249	0,73 (0,60; 0,88)	0,0012
Rak drugiej piersi (inwazyjny) (drugorzędowy)	19	31	0,61 (0,35; 1,08)	0,0910
Przeżycie całkowite (drugorzędowy) - liczba zgonów (razem)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	0,1546

CI - przedział ufności

¹ - Test logarytmiczny rang, z uwzględnieniem opcji randomizacji i wcześniejszego stosowania adjuwantowej chemioterapii

Przedłużone leczenie uzupełniające po standardowym leczeniu tamoksyfenem

W wieloośrodkowym, podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z użyciem ponad 5100 pacjentek po menopauzie chorych na raka piersi posiadającego receptory hormonalne lub o niezmiennym statusie receptorowym, pacjentki pozostające w okresie remisji po ukończeniu terapii uzupełniającej tamoksyfenem (4,5 a 6 lat) zostały losowo przydzielone do grupy letrozolu lub placebo.

Główna analiza przeprowadzona po obserwacji o medianie trwania 28 miesięcy (25% pacjentek pozostawało pod obserwacją do 38 miesięcy) wykazała, że leczenie letrozolem obniżyło ryzyko nawrotu o 42% w porównaniu do placebo (współczynnik ryzyka 0,58; $p=0,00003$) z absolutną redukcją nawrotu do 2,4%. Ta statystycznie istotna korzyść w DFS na rzecz letrozolu była obserwowana bez względu na status węzłów chłonnych lub wcześniejszą chemioterapię.

W analizie kryterium drugorzędowego, czyli przeżycia całkowitego, zgłoszono 113 zgonów (51 w grupie letrozolu, 62 w grupie placebo). Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie przeżywalności ogólnej pomiędzy obiema grupami (współczynnik ryzyka 0,82; $p=0,29$). W tabeli 4 przedstawiono podsumowane wyniki.

Tabela 4

Całkowite przeżycie bez choroby (populacja zgodna z zamiarem leczenia ang. ITT)

	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p¹
Przeżycie bez choroby (pierwszorzędowy) - zdarzenia (definicja protokołu, razem)	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45; 0,76) ¹	0,00003
Odległe przeżycie bez choroby (przerzuty) (drugorzędowy)	57	93	0,61 (0,44; 0,84) ²	0,003
Przeżycie całkowite (drugorzędowy) - liczba zgonów (razem)	51	62	0,82 (0,56; 1,19) ¹	0,291
Rak drugiej piersi (inwazyjny) (drugorzędowy punkt końcowy) - włączając w to DCIS/LCIS - inwazyjny	19 15	30 25	0,63 (0,36; 1,13) ³ 0,60 (0,31; 1,14) ³	0,120 0,117

CI - przedział ufności,

DCIS - rak przewodowy *in situ*

LCIS - rak zrazikowy *in situ*

1 - oznaczony status receptorowy, status węzłów chłonnych oraz wstępna adjuwantowa chemioterapia

2 - niepodzielona analiza (dotyczy statusu węzłów chłonnych)

3 - współczynnik prawdopodobieństwa, niepodzielona analiza

Uaktualnioną analizę przeprowadzono średnio po 49 miesiącach obserwacji. Prawie 30% pacjentek przyjmujących letrozol ukończyło 5-letnią terapię i 59% pacjentek ukończyło 4-letnią terapię uzupełniającą. Po rozkodowaniu badania 56% pacjentek przyjmujących placebo optowało za przejściem na leczenie letrozolem.

W analizie okresu przeżycia bez choroby letrozol znacząco zmniejszał ryzyko nawrotu choroby w porównaniu do placebo (współczynnik ryzyka 0,68; 95% CI 0,55, 0,83; $p=0,0001$). Letrozol istotnie zmniejszał również iloraz szans wystąpienia nowego inwazyjnego raka drugiej piersi o 41% w porównaniu do placebo (iloraz szans 0,59; 95% CI 0,36, 0,96; $p=0,03$). Nie obserwowano istotnych różnic w okresie przeżycia bez choroby lub w odniesieniu do przeżywalności ogólnej.

W interpretacji klinicznej tych uaktualnionych analiz należy wziąć pod uwagę, że u ponad połowy pacjentek z ramienia placebo zmieniono leczenie na leczenie letrozolem. Dlatego przeprowadzono analizy uwzględniające tę zmianę. W jednej z analiz eksploracyjnych porównujących letrozol z placebo do momentu zamiany leczenia, letrozol zmniejszał ryzyko nawrotu raka piersi (współczynnik ryzyka 0,55; 95% CI 0,45, 0,68; $p<0,001$).

Po rozkodowaniu badania, pacjentki, u których zmieniono leczenie na leczenie letrozolem z grupy placebo pozostawały bez leczenia adjuwantowego tamoksyfenem średnio przez 31 miesięcy (zakres 14-79 miesięcy). W ramieniu placebo przeprowadzono inne analizy uwzględniające zmianę na letrozol. Biorąc pod uwagę różnice w czasie zmiany leczenia po zakończeniu wcześniejszego leczenia tamoksyfenem oraz znane ograniczenia związane z porównaniem nierandomizowanym, wyniki analizy sugerują trwałe zmniejszenie ryzyka nawrotu raka piersi u pacjentek, które przeszły na leczenie letrozolem (współczynnik ryzyka 0,31; 95% CI 0,20, 0,49).

Skuteczność letrozolu nie była oceniana u pacjentek, które zakończyły leczenie tamoksyfenem ponad 3 miesiące wcześniej.

Nie wskazano różnic w bezpieczeństwie i skuteczności leczenia u pacjentek w wieku poniżej i powyżej 65 roku życia.

W uaktualnionej analizie, wyniki (mediana czasu trwania fazy obserwacji po leczeniu wynosiła 40 miesięcy) badania dodatkowego mineralnej gęstości kości (BMD) (włączono 226 pacjentek)

wykazały, że po 2 latach u pacjentek otrzymujących letrozol występowało zmniejszenie BMD szyjki kości udowej (mediana wynosiła 3,8% w BMD kości biodrowej w porównaniu z medianą 2,0% w grupie placebo ($p=0,018$). Nie wykazano znaczących różnic w zmianach BMD odcinka lędźwiowego w czasie badania i obserwacji. W badaniu BMD obligatoryjnie prowadzono jednoczesną suplementację wapnia i witaminy D. W uaktualnionej analizie, wyniki (mediana czasu trwania fazy obserwacji po leczeniu wyniosła średnio 50 miesięcy) badania dodatkowego lipidów (włączono 347 pacjentek) wykazują brak istotnych różnic pomiędzy ramieniem letrozolu i placebo w zakresie cholesterolu całkowitego i którejkolwiek frakcji lipidów. W uaktualnionej analizie 11,1% pacjentek z ramienia letrozolu zgłosiło występowanie objawów niepożądanych ze strony układu krążenia podczas leczenia, w porównaniu do 8,6% pacjentek z ramienia placebo do czasu zmiany leczenia.

Leczenie pierwszego rzutu

Przeprowadzono jedno badanie kliniczne, kontrolowane metodą podwójnie ślepej próby, w celu porównania letrozolu w dawce 2,5 mg i tamoksyfenu w dawce 20 mg jako leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. U 907 badanych kobiet wykazano wyższość letrozolu nad tamoksyfemem w zakresie czasu do wystąpienia progresji choroby (kryterium pierwszorzędowe) i całkowitej obiektywnej odpowiedzi, czasu do niepowodzenia leczenia oraz korzyści klinicznej ($CR+PR+NC \geq 24$ tygodnie).

W leczeniu pierwszego rzutu u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi większy wskaźnik przeżywalności występował w grupie pacjentek leczonych letrozolem w porównaniu do grupy pacjentek otrzymujących tamoksyfen.

Większy wskaźnik przeżycia był związany z letrozolem w porównaniu do tamoksyfenu przez pierwsze 24 miesiące badania. Brak wykazania wpływu letrozolu na całkowity okres przeżycia można wyjaśnić skrzyżowanym modelem badania.

Leczenie przedoperacyjne

W podwójnie ślepym badaniu przeprowadzonym na grupie 337 pacjentek po menopauzie z rakiem piersi, pacjentki randomizacyjnie przydzielono do dwóch grup. W jednej podawano letrozol w dawce 2,5 mg przez 4 miesiące, w drugiej tamoksyfen przez 4 miesiące. Pacjentki objęte badaniem posiadały wielkość guza w stopniu T2-T4c, węzły chłonne: N0-2, przerzuty odległe: M0 oraz pozytywny bądź nieznany status receptorów ER i (lub) PgR i nie zostały zakwalifikowane wcześniej do oszczędzającej chirurgii piersi. W oparciu o ocenę kliniczną w badaniu zaobserwowano 55% pozytywnych odpowiedzi dla terapii letrozolem w porównaniu do 36% dla terapii tamoksyfemem ($p>0,001$). Wyniki te zostały wielokrotnie potwierdzone w USG ($p=0,042$) i mammografii ($p<0,001$), co daje najbardziej zachowawczą ocenę zastosowanego leczenia. Odpowiedź na zastosowane leczenie była statystycznie znacząco wyższa wśród pacjentek, które przyjmowały letrozol, u których można było rozważyć przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego (45% pacjentek leczonych letrozolem vs 35% pacjentek leczonych tamoksyfemem, $p=0,022$). W trakcie 4-miesięcznej terapii przedoperacyjnej u 12% pacjentek przyjmujących letrozol oraz u 17% pacjentek przyjmujących tamoksyfen potwierdzono klinicznie progresję choroby.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym letrozol szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego (średnia bezwzględna biodostępność: 99,9%).

Pokarm zmniejsza nieznacznie szybkość wchłaniania (mediana t_{max} : 1 godzina na czczo, w porównaniu do 2 godzin po posiłku; a średnie C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l na czczo i $98,7 \pm 18,6$ nmol/l po posiłku), ale wielkość wchłaniania (AUC) jest niezmienną. Ponieważ uznano, że niewielki wpływ posiłku na szybkość wchłaniania nie jest istotny z klinicznego punktu widzenia, letrozol można przyjmować bez względu na czas posiłku.

Dystrybucja

Letrozol wiąże się z białkami osocza krwi w ok. 60%, głównie z albuminami (55%). Stężenie letrozolu w erytrocytach stanowi około 80% stężenia w osoczu.

Po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego izotopem węgla ^{14}C , około 82% radioaktywności w osoczu stanowił niezmieniony związek. Stąd ekspozycja ogólnoustrojowa na metabolity jest niska. Letrozol jest szybko rozprowadzany do tkanek. Jego pozorna objętość dystrybucji w stanie równowagi stacjonarnej wynosi ok. 1,9 l/kg mc.

Metabolizm i eliminacja

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

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

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

Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę letrozolu.

Dane dotyczące specjalnych grup pacjentów

W badaniu obejmującym ochotników o zróżnicowanym stopniu czynności nerek (24-godzinny klirens kreatyniny 9-116 ml/min), nie obserwowano wpływu na farmakokinetykę letrozolu po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg. Stężenie $C_{\max}$, AUC oraz okres półtrwania metabolitu nie uległy zmianie. W podobnym badaniu obejmującym osoby o zróżnicowanym stopniu czynności wątroby, średnie wartości AUC u ochotników z umiarkowaną niewydolnością wątroby były o 37% wyższe niż u osób zdrowych, ale nadal w podobnym zakresie jak u osób bez zaburzenia czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Badanie toksyczności przewlekłej (do 12 miesięcy) przeprowadzono na szczurach i psach.

Zaobserwowane objawy można przypisać właściwościom farmakologicznym związku.

Obserwowano, głównie po podaniu wysokich dawek, wpływ na wątrobę (zwiększona masa narządu, przerost wątrobowo-komórkowy, zmiany tłuszczowe).

W badaniu rakotwórczości u szczurów, trwającym 104 tygodnie, odnotowano również zwiększoną liczbę przypadków wakuolizacji wątroby (obydwie płci, wysokie dawki) oraz martwicę (po podaniu średnich i wysokich dawek u samic). Zaobserwowane objawy mogą być związane z efektami wydzielniczymi oraz indukującym wpływem letrozolu na enzymy. Jednakże, nie można wykluczyć bezpośredniego wpływu leku.

W trwającym 104 tygodnie badaniu rakotwórczości u myszy wystąpiło zapalenie skórne i systemowe, szczególnie po podaniu najwyższej dawki 60 mg/kg mc, co doprowadziło do zwiększonej śmiertelności dla tej dawki. Jednakże nie udało się wykazać, czy było to pośrednio związane

z właściwościami farmakologicznymi (zahamowanie biosyntezy estrogenu) czy też był to bezpośredni wpływ samego letrozolu.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* letrozol nie wykazywał działania mutagennego.

W badaniach rakotwórczości u samców nie zaobserwowano działania rakotwórczego leku. U samic zaobserwowano zmiany rakotwórcze w drogach rodnych związane z efektem farmakologicznym leku (zmniejszona liczba łagodnych i złośliwych guzów sutka u szczurów, zwiększona liczba łagodnych nowotworów zrębu jajnika u samic myszy).

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Vivapur 102 Si (celuloza mikrokrystaliczna i 0,5% krzemionki koloidalnej)

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka (Opadry II Green):

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

Talk

Żółcień chinolinowa, lak (E 104)

Żółcień pomarańczowa, lak (E 110)

Indygokarmin, lak (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PCW w tekturowym pudełku

30 tabletek powlekanych

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Podmiot odpowiedzialny:

Viparm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
tel.: (+4822) 679 51 35
fax: (+4822) 678 92 87
e-mail: viparm@viparm.com.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10611

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.05.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO