

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Letrozole Accord, 2,5mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 2,5 mg letrozolu.  
Każda tabletkę zawiera 61,5 mg laktozy jednowodnej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAC FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.  
Żółte, okrągłe, dwuwypukłe, powlekane tabletkę, 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  $\geq 10$  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- Pugh). Brak wystarczających danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentki z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh) wymagają ścisłej kontroli (patrz punkty 4.4 i 5.2).

### **Sposób podawania**

Produkt leczniczy Letrozole Accord 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 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 ścisłym 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.

### **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, niedoborem laktazy (typu Lapp) 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, klopidoogrel).

#### **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 mechanicznych lub obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu, 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 ( $\geq 10\%$ ); często ( $\geq 1\%$  do  $< 10\%$ ); niezbyt często ( $\geq 0,1\%$  do  $< 1\%$ ); rzadko ( $\geq 0,01\%$  do  $\leq 0,1\%$ ); bardzo rzadko ( $\leq 0,01\%$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Niezbyt często:	Infekcja dróg moczowych
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Niezbyt często:	Ból nowotworowy <sup>(1)</sup>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Niezbyt często:	Leukopenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Nieznana:	Reakcja anafilaktyczna
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często:	Hipercholesterolemia
Często:	Jadłowstręt, wzmożony apetyt
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często:	Depresja
Niezbyt często:	Lęk (w tym nerwowość), drażliwość
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często:	Bóle, zawroty głowy
Niezbyt często:	Senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, nieprawidłowe odczuwanie bodźców (w tym parestezje, niedoczulica), zaburzenia smaku, incydent mózgowo-naczyniowy

<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyt często:	Zaćma, podrażnienie oczu, niewyraźne widzenie
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często:	Kołatanie serca <sup>1</sup> , tachykardia, incydent niedokrwienny serca (w tym nowe przypadki lub nasilenie już istniejącej dusznicy, dusznica wymagająca leczenia chirurgicznego, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego)
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
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
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często:	Duszność, kaszel
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często:	Nudności, wymioty, niestrawność <sup>1</sup> , zaparcia, biegunka, ból brzucha
Niezbyt często:	Zapalenie jamy ustnej <sup>1</sup> , suchość w ustach
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często:	Podwyższony poziom enzymów wątrobowych
Nieznana:	Zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często:	Zwiększona potliwość
Często:	Łysienie, 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
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Bardzo często:	Bóle stawów
Często:	Bóle mięśni, bóle kości <sup>1</sup> , osteoporoza, złamania kości
Niezbyt często:	Zapalenie stawów
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często:	Zwiększona częstość oddawania moczu

<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Często:	Krwawienie z dróg rodnych
Niezbyt często:	Upławy, suchość pochwy, ból piersi
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często:	Uczucie zmęczenia (w tym astenia, złe samopoczucie ogólne)
Często:	Obrzęki obwodowe
Niezbyt często:	Obrzęk ogólny, gorączka, suchość błon śluzowych, pragnienie
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Często:	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często:	Zmniejszenie masy ciała

<sup>1</sup> 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 Letrozole Accord w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi tamoksyfen w monoterapii oraz pacjentkami otrzymującymi leczenie sekwencyjne produktem leczniczym Letrozole Accord – tamoksyfen.

**Tabela 2 Monoterapia uzupełniająca produktem leczniczym Letrozole Accord w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem - zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice**

	<b>Letrozol, częstość występowania</b>	<b>Tamoksyfen, częstość występowania</b>
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 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 Letrozole Accord - zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice**

	<b>Letrozol - monoterapia</b>	<b>Letrozol &gt; tamoksyfen</b>	<b>Tamoksyfen &gt; letrozol</b>
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 rodných	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 produktu leczniczego Letrozole Accord 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 produktu leczniczego Letrozole Accord (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 produktem leczniczym Letrozole Accord 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 Letrozole Accord i 3 lata w przypadku placebo.

## **4.9 Przedawkowanie**

Zgłaszano pojedyncze przypadki przedawkowania produktu leczniczego Letrozole Accord.

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 jest zasadniczym warunkiem terapii nowotworów w przypadkach, gdy wzrost tkanki guza 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. Zablokowanie biosyntezy estrogenów w tkankach obwodowych i w tkance samego guza można zatem osiągnąć poprzez wybiórcze zahamowanie enzymu aromatazy.

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazy, wiążąc się z hemem podjednostki enzymu - cytochromu P450, co w konsekwencji prowadzi do obniżenia poziomu biosyntezy estrogenów 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 w/w 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. Przy dawkach 0,5 mg i wyższych, wiele wartości charakteryzujących poziom estronu i siarczanu estronu jest poniżej poziomu wykrywalności w testach, wskazując na większy spadek poziomu estrogenów po podaniu tych dawek. Spadek poziomu estrogenów utrzymywał się u tych pacjentek przez cały okres leczenia.

Letrozol ma wysoce wybiórcze działanie hamujące aromatazę. 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 spadku wytwarzania aldosteronu ani kortyzolu. Suplementacja glukokortykoidów i mineralokortykoidów nie jest zatem konieczna.

Nie zaobserwowano zmian stężenia androgenów (androstendionu i testosteronu) w osoczu krwi zdrowych kobiet po menopauzie, którym podawano jednorazowe 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 wskazuje na to, że blokada biosyntezy estrogenów nie prowadzi do kumulacji androgenicznych prekursorów. Letrozol nie ma wpływu na poziom LH i FSH w osoczu krwi pacjentów ani na poziom TSH, T4 i T3, które to określają funkcjonowanie tarczycy.

### **Leczenie wspomagające**

#### *Badanie BIG 1-98*

Badanie BIG 1-98 było wieloośrodkowym, podwójnie ślepyim badaniem z randomizacją. Ponad 8000 kobiet po menopauzie, po resekcji wczesnego raka piersi, z dodatnim receptorem, podzielono na grupy przyporządkowane do 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.

Pierwszorzędowym 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 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		
	Letrozol n=4003	Tamoksyfen n=4007	HR <sup>1</sup> (95% CI), <i>p</i>	Letrozol n=4003	Tamoksyfen n=4007	HR <sup>1</sup> (95% CI), <i>p</i>
Przeżycie bez choroby (pierwszorzędowy) – zdarzenie (definicja protokołu <sup>2</sup> )	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

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

<sup>2</sup> 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 aktualizacje wyników długotrwałej analizy skuteczności monoterapii letrozolem w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem, z uwzględnieniem wyłącznie grup monoterapii (ang. *Monotherapy 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 73 miesiące (populacja ITT)**

	Letrozol	Tamoksyfen n= 2459	HR <sup>1</sup> (95% CI)	Wartość <i>p</i>
Zdarzenia DFS	509	565	0,88 (0,78;0,99)	0,03

(pierwszorzędowy) <sup>2</sup>				
Czas do odległych przerzutów (drugorzędowy)	257	298	0,85 (0,72;1,00)	0,045
Przeżywalność całkowita (drugorzędowy) - zgony	303	343	0,87 (0,75;1,02)	0,08
Analiza ucięta DFS <sup>3</sup>	509	543	0,85 (0,75;0,96)	
Analiza ucięta OS <sup>3</sup>	303	338	0,82 (0,70;0,96)	

<sup>1</sup> Test logarymiczny rang z uwzględnieniem opcji randomizacji i stosowania chemioterapii (tak/nie).

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

<sup>3</sup> Obserwacje w grupie tamoksyfenu zostały ucięte 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 <sup>1</sup>	HR <sup>2</sup>	(97,5% przedział ufności)	Wartość p w modelu Coxa
<b>Letrozol</b>  → <b>Tamoksyfen</b>	1460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
<b>Letrozol</b>	1463	178			

<sup>1</sup> Definicja protokołu z uwzględnieniem drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego w narządzie innym niż piersi, po zmianie leczenia/po ponad dwóch latach.

<sup>2</sup> Skorygowane z uwzględnieniem stosowania chemioterapii.

Nie stwierdzono istotnych różnic w DFS, OS, SFDS 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)**

	<b>Letrozol→Tamoksyfen</b>	<b>Letrozol</b>
--	----------------------------	-----------------

Liczba pacjentek	1540	1546
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (definicja protokołu)	236	248
Współczynnik ryzyka <sup>1</sup> (90%CI)	0,96 (0,76; 1,21)	
	<b>Letrozol → Tamoksyfen</b>	<b>Tamoksyfen <sup>2</sup></b>
Liczba pacjentek	1540	1548
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (definicja protokołu)	236	269
Współczynnik ryzyka <sup>1</sup> (90%CI)	0,87 (0,69; 1,09)	

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

<sup>2</sup> 624 (40%) pacjentek selektywnie przeszło na leczenie letrozolem po rozłączeniu terapii tamoksyfenem w 2005 r.

#### Badanie D2407

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

Po 24 miesiącach stwierdzono statystycznie istotną różnicę w odniesieniu do pierwszorzędowego 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, podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, 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.

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

Średni czas obserwacji podczas pierwszej analizy wynosił w przybliżeniu 28 miesięcy (u 25% pacjentek do 38 miesięcy). Wykazano, że letrozol znacząco zmniejsza ryzyko nawrotu choroby (o 42%) w porównaniu do placebo (czynnik ryzyka 0,58; 95% CI 0,45:0,76;  $p=0,00003$ ). Zaobserwowano statystycznie znaczącą korzyść z zastosowania letrozolu w zakresie DFS, niezależnie od stanu węzłów chłonnych i wcześniejszej chemioterapii. 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)**

	Wstępna analiza			Zaktualizowana analiza <sup>1</sup>		
	Średni czas obserwacji - 28 miesięcy			Średni czas obserwacji - 62 miesiące		
	Letrozol	Placebo	HR <sup>2</sup> (95% CI)	Letrozol	Placebo	HR <sup>2</sup> (95% CI)
	N=2582 n (%)	N=2586 n (%)	Wartość P	N=2582 n (%)	N=2586 n (%)	Wartość P
<b>Przeżycie wolne od choroby (zgodnie z definicją z protokołu)<sup>3</sup></b>						
Incydenty	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
DFS z okresu 4 lat	94.4%	89.8%		94.4%	91.4%	

<b>Przeżycie wolne od choroby (w tym przypadki zgonów z jakiegokolwiek przyczyny)</b>						
Incydenty	122 (4.7)	193 (7.5)	0.62 (0.49, 0.78)	344 (13.3)	402 (15.5)	0.89 (0.77, 1.03)
DFS z okresu 5 lat	90.5%	80.8%		88.8%	86.7%	
<b>Przerzuty odległe</b>						
Incydenty	57 (2.2)	93 (3.6)	0.61 (0.44, 0.84)	142 (5.5)	169 (6.5)	0.88 (0.70, 1.10)
<b>Przeżycie ogółem (OS)</b>						
Przypadki śmiertelne	51 (2.0)	62 (2.4)	0.82 (0.56, 1.19)	236 (9.1)	232 (9.0)	1.13 (0.95, 1.36)
Przypadki śmiertelne <sup>4</sup>	--	--	--	236 (9.1) <sup>5</sup>	170 (6.6) <sup>6</sup>	0.78 (0.64, 0.96)

HR = wskaźnik ryzyka; CI = przedział ufności

<sup>1</sup> 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).

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

<sup>3</sup> Definicja DFS wg protokołu: lokoregionalny nawrót, przerzuty odległe, rak drugiej piersi.

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

<sup>5</sup> Średni czas obserwacji wyniósł 62 miesiące.

<sup>6</sup> 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 znamiennie 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 znamiennie 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 jedną kontrolowaną, podwójnie ślepą próbę porównawczą dla dawki 2,5 mg letrozolu na dobę i dla dawki 20 mg tamoksyfenu na dobę w leczeniu pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. W tej próbie, w której zbadano 907 kobiet, letrozol był skuteczniejszy od tamoksyfenu w zakresie czasu do progresji (pierwszorzędowy punkt końcowy) i w zakresie ogólnej reakcji obiektywnej, czasu do niepowodzenia leczenia i korzyści klinicznych (CR+PR+NC $\geq$ 24 tygodnie).

Wyniki przedstawiono w tabeli 9.

**Tabela 9 Wyniki czasu obserwacji o medianie wynoszącej 32 miesiące**

Zmienna	Wskaźnik	Letrozol n=453	Tamoksyfen n=454
<b>Czas do progresji choroby</b>	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	
<b>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)</b>	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 miesiący dla letrozolu i 4,6 miesiący 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 miesiący (zmiana letrozolu na tamoksyfen) i 13 miesiący (zmiana z tamoksyfenu na letrozol).

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

#### Leczenie drugiego rzutu

Porównanie dwóch dawek letrozolu (0,5 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 produktu leczniczego Letrozole Accord u mężczyzn z rakiem piersi.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### **Wchłanianie**

Letrozol jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego (średnia absolutna biodostępność: 99,9%). Jedzenie obniża nieznacznie tempo 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. Niewielki wpływ na tempo wchłaniania nie ma znaczenia klinicznego, stąd letrozol można zażywać niezależnie od posiłków.

### **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 niezmienny związek. Ekspozycja układowa 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 i wydalanie**

Klirens metaboliczny 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.

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 jednorazowej dawki 2,5 mg, natomiast 1,5 do 2 razy wyższe niż wartości przewidywane na podstawie stężenia mierzonego po podaniu jednorazowej 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.

#### Szczególne populacje pacjentek

##### *Pacjentki w podeszłym wieku*

Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę letrozolu.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

W badaniu prowadzonym z udziałem 19 ochotników z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek (24-godzinny klirens kreatyniny wynosił 9-116 ml/min), nie stwierdzono zmiany farmakokinetyki letrozolu po zastosowaniu pojedynczej dawki 2,5 mg.

##### *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 przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, jakie wykonano na standardowych gatunkach zwierząt, nie znaleziono dowodów świadczących o ogólnoustrojowej lub specyficznie narządowej toksyczności.

Letrozol wykazywał niski stopień toksyczności ostrej u gryzoni po podaniu dawki do

2000 mg/kg. U psów letrozol wywoływał oznaki umiarkowanej toksyczności po zastosowaniu dawki 100 mg/kg.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym (czas trwania do 12 miesięcy) przeprowadzonych na szczurach i psach, główne stwierdzone objawy można przypisać farmakologicznemu działaniu związku. W przypadku obu gatunków wartość NOAEL (ang. *No adverse effect level* – NOAEL) wynosiła 0,3 mg/kg mc.

Badania *in vitro* i *in vivo* nad działaniem mutagennym letrozolu nie wykazały genotoksyczności leku.

W 104-tygodniowym badaniu rakotwórczości letrozolu przeprowadzonym na szczurach nie stwierdzono powstawania guzów nowotworowych związanych z podawaniem letrozolu u samców. U samic, po wszystkich zastosowanych dawkach letrozolu stwierdzono zmniejszenie częstości występowania łagodnych i złośliwych nowotworów 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 przedkliniczne ograniczały się do obserwacji, które były związane ze znanym działaniem farmakologicznym, gdyż na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach tylko te obserwacje miały znaczenie w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania u człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Rdzeń tabletki:**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Hypromeloza  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Karboksymetyloskrobia sodowa Typ A  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### **Otoczka (Opadry 03B82927 yellow):**

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Makrogol 400  
Talk

### **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 PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10, 14, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 tabletek

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku 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 Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex HA1 4 HF  
Wielka Brytania

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

15947

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

03.09.2009

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

10.12.2012