

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sukontix, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 61,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane z wyciśniętym symbolem „L900” na jednej stronie i „2,5” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie uzupełniające wczesnego, inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptorów hormonów płciowych.
- Przedłużone leczenie uzupełniające inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie z guzem posiadającym receptory dla hormonów płciowych, które przez 5 lat otrzymywały tamoksyfen, jako standardowy lek uzupełniający.
- Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie.
- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet w naturalnym lub sztucznie wywołanym stanie pomenopauzalnym, u których wystąpił nawrót lub progresja procesu nowotworowego i które były leczone wcześniej lekami o działaniu przeciwestrogenowym.
- Leczenie neoadjuwantowe HER-2-ujemnego raka piersi z receptorami dla hormonów płciowych u kobiet po menopauzie, u których chemioterapia nie jest odpowiednim leczeniem, a natychmiastowa operacja nie jest wskazana.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku

Zalecana dawka produktu Sukontix wynosi 2,5 mg raz na dobę. U pacjentek w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest wymagane.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami leczenie produktem Sukontix należy kontynuować do czasu, gdy widoczna będzie progresja procesu nowotworowego.

W terapii uzupełniającej i przedłużonej terapii uzupełniającej leczenie produktem Sukontix należy kontynuować przez 5 lat lub do nawrotu choroby nowotworowej, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpi wcześniej.

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 Sukontix może być kontynuowane przez 4 do 8 miesięcy w celu uzyskania optymalnego zmniejszenia nowotworu. Jeśli odpowiedź nie jest wystarczająca, należy przerwać stosowanie produktu leczniczym Sukontix, wyznaczyć termin operacji i (lub) omówić z pacjentką dalsze możliwości leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Sukontix u dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności letrozolu u dzieci i młodzieży w wieku do 17 lat. Dostępne są ograniczone dane i nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki produktu Sukontix nie jest wymagane u pacjentek z niewydolnością nerek i klirensem kreatyniny większym niż 10 ml/min.

Dostępne dane dotyczące pacjentek z niewydolnością nerek i klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min są niewystarczające (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowywanie dawki produktu Sukontix u pacjentek z lekką do umiarkowanej niewydolnością wątroby (klasa A lub B wg Childa-Pugha) nie jest konieczne. Brak wystarczających danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stan pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha) wymagają ścisłej kontroli (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sukontix należy podawać doustnie, z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Przedmenopauzalny status hormonalny
- 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 stan menopauzalny nie jest pewny, przed rozpoczęciem leczenia produktem Sukontix należy oznaczyć stężenie hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) i (lub) estradiolu. Produkt leczniczy Sukontix mogą otrzymywać wyłącznie kobiety z pomenopauzalnym statusem hormonalnym.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano działania letrozolu u wystarczającej ilości pacjentek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min. Przed podaniem produktu Sukontix należy dokładnie rozważyć stosunek potencjalnego ryzyka do korzyści dla pacjentki.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) ekspozycja ustrojowa i końcowy okres półtrwania były około dwukrotnie większe niż u zdrowych ochotników. Takie pacjentki powinny pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską (patrz punkt 5.2).

Działanie na kości

Letrozol jest lekiem silnie zmniejszającym stężenie estrogenów. U kobiet z osteoporozą i (lub) złamaniami w wywiadzie lub u których istnieje zwiększone ryzyko osteoporozy, przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużonego leczenia uzupełniającego należy obowiązkowo wykonać densytometryczne badanie gęstości kości oraz monitorować je w czasie leczenia letrozolem i po okresie leczenia. Leczenie lub zapobieganie osteoporozie należy wdrożyć jako uzasadnione i uważnie 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).

Inne ostrzeżenia

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Sukontix z tamoksyfenem, innymi lekami przeciwestrogenowymi lub lekami zawierającymi estrogen, gdyż mogą one osłabiać działanie farmakologiczne letrozolu (patrz punkt 4.5).

Ponieważ tabletki zawierają laktozę, produkt leczniczy Sukontix nie jest zalecany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, ciężkim niedoborem 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 stężenia letrozolu w osoczu. Wpływ silnych inhibitorów CYP450 nie jest znany.

Dotychczas brak danych klinicznych dotyczących stosowania letrozolu w skojarzeniu z estrogenami lub innymi niż tamoksyfen lekami przeciwnowotworowymi. Tamoksyfen, inne leki przeciwestrogenowe 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 przeciwestrogenowymi lub estrogenami.

Letrozol hamuje *in vitro* aktywność izoenzymów 2A6 i umiarkowanie 2C19 cytochromu P450, ale znaczenie kliniczne tego wpływu jest nieznane. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania letrozolu z produktami leczniczymi, których eliminacja zależy głównie od aktywności wyżej wymienionych izoenzymów i które mają wąski indeks terapeutyczny (np. fenytoina, kłopidogrel).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie okołomenopauzalnym lub w okresie rozrodczym

Produkt leczniczy Sukontix należy stosować wyłącznie u kobiet z wyraźnie potwierdzonym statusem pomenopauzalnym (patrz punkt 4.4). Ze względu na doniesienia o wznowieniu czynności jajników u pacjentek leczonych letrozolem mimo wyraźnie stwierdzonego statusu 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), letrozol stosowany w okresie ciąży może powodować wady wrodzone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Stosowanie produktu Sukontix w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy letrozol i jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt.

Stosowanie produktu Sukontix w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (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 pobudza dojrzewanie pęcherzyka jajnikowego i może wywołać owulację.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Letrozol wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ podczas stosowania letrozolu obserwowano uczucie zmęczenia i zawroty głowy i niezbyt często senność, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość działań niepożądanych letrozolu ustalono głównie na podstawie danych z badań klinicznych.

Działania niepożądane występowały u około 1/3 pacjentek z przerzutami leczonych letrozolem i u około 80% pacjentek otrzymujących uzupełniające i przedłużone leczenie uzupełniające. Większość działań niepożądanych wystąpiła w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

Najczęściej zgłaszanymi w trakcie badań klinicznych działaniami niepożądanymi były: uderzenia gorąca, hipercholesterolemia, bóle stawów, uczucie zmęczenia, nasilone pocenie i nudności.

Ponadto ważnymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić podczas stosowania letrozolu są: zdarzenia w obrębie kości, takie jak osteoporoza i (lub) złamania kości oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zdarzenia mózgowo-naczyniowe i zakrzepowo-zatorowe). Częstość tych działań niepożądanych podano w tabeli 1.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstość działań niepożądanych ustalono głównie na podstawie danych z badań klinicznych.

W trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu letrozolu do obrotu opisywano następujące działania niepożądane, wymienione w tabeli 1.

Tabela 1

Działania niepożądane uszeregowano według częstości (jako pierwsze występujące najczęściej), stosując następującą konwencję: bardzo często $\geq 10\%$, często $\geq 1\%$ do $<10\%$, niezbyt często $\geq 0,1\%$, rzadko $\geq 0,01\%$ do $0,1\%$, bardzo rzadko $<0,01\%$, częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	Zakażenia 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	
Częstość nieznana	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Hipercholesterolemia
Często	Jadłowstręt, wzmożony apetyt
Zaburzenia psychiczne	
Często	Depresja
Niezbyt często	Niepokój (w tym nerwowość), drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Bóle głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
Niezbyt często	Senność, bezsenność, osłabienie pamięci, zaburzenia czucia (w tym parestezja i niedoczulica), zaburzenia smaku, incydent mózgowo-naczyniowy
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Zaćma, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Kołatanie serca ¹ , tachykardia, incydenty niedokrwienia serca (w tym nowe przypadki lub nasilenie istniejącej dławicy, dławica 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	Zator płuc, zakrzepica tętnic, udar mózgu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, niestrawność ¹ , zaparcie, ból brzucha, biegunka, wymioty
Niezbyt często	Suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
Częstość nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Nasilone pocenie się
Często	Łysienie, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, plamisto-grudkowa, przypominająca zmiany łuszczycowe i pęcherzykowa), suchość skóry
Niezbyt często	Świąd, pokrzywka
Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	Bóle stawów
Często	Bóle mięśni, bóle kości ¹ , osteoporoza, złamania kości
Niezbyt często	Zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Krwawienie z dróg rodnych,
Niezbyt często	Upławy, suchość błony śluzowej pochwy, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Uczucie zmęczenia (w tym astenia, złe samopoczucie)
Często	Obrzęki obwodowe
Niezbyt często	Obrzęk ogólny, suchość błon śluzowych, pragnienie, gorączka
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała

¹ Działania niepożądane zgłaszane w 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 działań niepożądanych po zastosowaniu letrozolu wobec tamoksyfenu w monoterapii oraz po zastosowaniu sekwencyjnego leczenia letrozolem-tamoksyfenem.

Tabela2 Monoterapia uzupełniająca letrozolem w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem – działania niepożądane występujące z istotnie różną częstością

	Letrozol – częstość działań	Tamoksyfen – częstość działań
Złamanie kości	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporoza	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Zawał mięśnia sercowego	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Hiperplazja endometrium/ rak endometrium	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)
Uwaga: Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 60 miesięcy. Okres raportowania obejmuje czas leczenia oraz 30 dni po jego zaprzestaniu. Wartości procentowe w nawiasach wskazują częstość zdarzenia w dowolnym czasie po randomizacji, z uwzględnieniem leczenia po zakończeniu badania. Mediana czasu obserwacji wynosiła 73 miesiące.		

Tabela 3 Leczenie sekwencyjne w porównaniu z monoterapią letrozolem – działania niepożądane występujące z istotnie różną częstością

	Monoterapia letrozolem	Letrozol >tamoksyfen	Tamoksyfen >letrozol
Złamania kości	9,9%	7,6%*	9,6%
Zaburzenia proliferacyjne endometrium	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hipercholesterolemia	52,5%	44,2%*	40,8%*
Uderzenia gorąca	37,7%	41,7%**	43,9%**
Krwawienia z dróg rodnych	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Znacząco mniejsza częstość w porównaniu z monoterapią letrozolem ** Znacząco większa częstość w porównaniu z monoterapią letrozolem Uwaga: Zdarzenia zgłaszano podczas leczenia lub w ciągu 30 dni po jego zaprzestaniu.			

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane dotyczące serca

W leczeniu uzupełniającym, oprócz danych przedstawionych w tabeli 2, zgłaszano następujące działania niepożądane odpowiednio dla letrozolu i tamoksyfenu (przy medianie czasu trwania leczenia wynoszącej 60 miesięcy plus 30 dni): dławica wymagająca leczenia chirurgicznego (1,0% vs. 1,0%), niewydolność serca (1,1% vs. 0,6%), nadciśnienie tętnicze (5,6% vs. 5,7%), udar naczyniowo-mózgowy i (lub) przemijający napad niedokrwieny (2,1% vs. 1,9%).

W przedłużonym leczeniu uzupełniającym dla letrozolu (mediana czasu trwania leczenia 5 lat) i placebo (mediana czasu podawania 3 lata) zgłaszano: dławicę wymagającą leczenia chirurgicznego (0,85 vs. 0,6%), nowe przypadki lub nasilenie istniejącej dławicy (1,4% vs. 1,0%), zawał mięśnia sercowego (1,0% vs. 0,7%), zdarzenie zakrzepowo-zatorowe* (0,9% vs. 0,3%), udar i (lub) przemijający napad niedokrwieny* (1,5% vs. 0,8%).

Częstość zdarzeń oznaczonych * różniła się istotnie statystycznie między dwiema grupami leczenia.

Działania niepożądane w obrębie kośćca

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leczenia uzupełniającego w odniesieniu do kośćca – patrz dane w tabeli 2.

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

4.9 Przedawkowanie

Opisano pojedyncze przypadki przedawkowania letrozolu.

Nie jest znane specyficzne postępowanie w przypadku przedawkowania. Należy zastosować leczenie objawowe oraz podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej, antagoniści hormonów i ich pochodne, kod ATC: L02BG04

Działania farmakodynamiczne

Zahamowanie stymulacji wzrostu guza przez estrogeny jest warunkiem wstępnym w leczeniu nowotworów, gdy rozrost tkanki nowotworowej zależy od obecności estrogenów i stosowana jest terapia hormonalna. U kobiet po menopauzie źródłem estrogenów są głównie androgeny nadnerczowe (przede wszystkim androstenedion i testosteron), które przekształcane są przez aromatazę do estronu i estradiolu. Dlatego poprzez wybiórcze hamowanie aromatazy można uzyskać zahamowanie wytwarzania estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej.

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje aktywność aromatazy, wiążąc się kompetycyjnie z grupą hemową kompleksu enzymatycznego aromataza-cytochrom P450, co powoduje zmniejszenie biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których biosynteza ma miejsce.

U zdrowych kobiet po menopauzie letrozol podawany w pojedynczej dawce 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg zmniejsza wyjściowe stężenia estronu i estradiolu w surowicy odpowiednio o 75%-78% i 78%. Maksymalny efekt uzyskuje się w ciągu 48 do 78 godzin.

U wszystkich pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, które otrzymywały letrozol w dawkach dobowych od 0,1 mg do 5 mg, zmniejszenie wyjściowego stężenia estradiolu, estronu i siarczanu estronu w osoczu wynosiło od 75% do 95%. W wielu przypadkach podanie dawek 0,5 mg i większych powodowało, że stężenie estronu i siarczanu estronu znajdowało się poniżej granicy wykrywalności, co wskazuje na silniejsze zahamowanie syntezy estrogenów. Zahamowanie syntezy estrogenów utrzymywało się przez cały okres leczenia u wszystkich pacjentek.

Letrozol wykazuje dużą wybiórczość w hamowaniu aktywności aromatazy. Nie obserwowano zaburzeń wytwarzania steroidów w nadnerczach. U pacjentek po menopauzie, leczonych letrozolem w dawce dobowej od 0,1 mg do 5 mg, nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian stężenia w osoczu kortyzolu, aldosteronu, 11-dezoksykortyzolu, 17-hydroksyprogesteronu i ACTH lub aktywności reninowej osocza. Test stymulacji wydzielania ACTH, przeprowadzony po 6 i 12 tygodniach leczenia dawkami dobowymi 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg i 5 mg, nie wykazał żadnego zmniejszenia wytwarzania aldosteronu lub kortyzolu. Z tego względu suplementacja glikokortykoidów i mineralokortykoidów nie jest konieczna.

Nie stwierdzono zmian stężenia androgenów (androstenedionu i testosteronu) w osoczu zdrowych kobiet po menopauzie, które otrzymały pojedyncze dawki 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg letrozolu, ani stężenia androstenedionu w osoczu pacjentek po menopauzie, leczonych dobowymi dawkami od 0,1 mg do 5 mg. Świadczy to o tym, że zablokowanie syntezy estrogenów nie powoduje gromadzenia się prekursorów androgenowych. Letrozol nie wpływa na stężenie LH i FSH w osoczu ani na czynność tarczycy, ocenianą testem wychwyty TSH, T4 i T3.

Leczenie uzupełniające

Badanie BIG 1-98

Badanie BIG 1-98 było wieloośrodkowym badaniem z podwójnie ślepą próbą, w którym ponad 8000 kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z receptorami dla hormonów przydzielono losowo do jednej z następujących grup:

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); drugorzędowymi punktami końcowymi były czas do wystąpienia odległych przerzutów (ang. time to distant metastasis, TDM), przeżycie wolne od odległych nawrotów choroby (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, której mediana wynosiła 26 i 60 miesięcy

W tabeli 4 przedstawiono wyniki Pierwszorzędowej Analizy Głównej (PCA) z uwzględnieniem danych z grup monoterapii (grupy A i B) oraz danych z grup leczenia (grupy C i D). Analizę przeprowadzono po czasie leczenia, którego mediana wynosiła 24 miesiące, a mediana okresu obserwacji 26 miesięcy oraz po czasie leczenia o medianie wynoszącej 32 miesiące i czasie obserwacji o medianie wynoszącej 60 miesięcy.

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

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

Pierwszorzędowa Analiza Główna						
Mediana czasu obserwacji 26 miesięcy			Mediana czasu obserwacji 60 miesięcy			
	Letrozol n=4003	Tamoksyfen n=4007	HR ¹ (95% CI)	Letrozol n=4003	Tamoksyfen n=4007	HR ¹ (95% CI)
			P			P
Przeżycie bez choroby (pierwszorzędowy) - zdarzenia (definicja protokołu ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Przeżywalność całkowita (drugorzędowy)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)
Liczba zgonów						

HR = Współczynnik ryzyka; CI = Przedział ufności

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

² Zdarzenia DFS: miejscowa wznova, odległe przerzuty, inwazyjny rak drugiej piersi, drugi pierwotny nowotwór złośliwy (narządu innego niż piers), zgon z dowolnej przyczyny bez wcześniejszego zdarzenia związanego z chorobą nowotworową.

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

W tabeli 5 przedstawiono aktualizację długotrwałej analizy grup monoterapii (ang. Monotherapy Arms Analysis –MAA) w odniesieniu do skuteczności monoterapii letrozolem w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem (mediana czasu trwania leczenia uzupełniającego: 5 lat).

Tabela 5 Analiza Grup Monoterapii: przeżycie bez choroby i przeżywalność całkowita po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 73 miesiące (populacja ITT)

	Letrozol	Tamoksyfen N=2459	HR ¹ (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia DFS (pierwszorzędowy) ²	509	565	0,88 (0,78, 0,99)	0,03
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 ³	509	543	0,85 (0,75, 0,96)	
Analiza ucięta ³	303	338	0,82 (0,70, 0,96)	

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

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

³ Obserwacje w grupie tamoksyfenu zostały ucięte w dniu selektywnej zmiany na leczenie letrozolem.

Analiza Leczenia Sekwencyjnego (STA)

Analiza Leczenia Sekwencyjnego (STA) ma dostarczyć odpowiedzi na drugie główne pytanie postawione w badaniu BIG 1-98: czy leczenie sekwencyjne tamoksyfenem i letrozolem może być lepsze od monoterapii. Nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do DFS, OS, SDFS lub DDFS związanych ze zmianą leczenia w porównaniu z monoterapią (tabela 6).

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

	n	Liczba zdarzeń ¹	HR ²	(97,5% CI)	Wartość p w modelu Coxa
[Letrozol→]Tamoksyfen	1460	160	0,92	(0,72, 1,17)	0,42
Letrozol	1463	178			

¹ Definicja protokołu z uwzględnieniem drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego w narządzie innym niż piers, po zmianie leczenia/po ponad dwóch latach

² Skorygowane z uwzględnieniem 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 Analiza Leczenia Sekwencyjnego od randomizacji (STA-R) w odniesieniu do przeżycia bez choroby (populacja ITT STA-R)

	Letrozol → tamoksyfen	Letrozol
Liczba pacjentek	1540	1546
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (definicja protokołu)	236	248
Współczynnik ryzyka ¹ (99% CI)	0,96 (0,76, 1,21)	

	Letrozol → tamoksyfen	Tamoksyfen²
Liczba pacjentek	1540	1548
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (definicja protokołu)	236	269
Współczynnik ryzyka ¹ (99% CI)	0,87 (0,69, 1,09)	

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

² 624 (40%) pacjentek selektywnie przeszło na leczenie letrozolem po odkodowaniu terapii tamoksyfenem w 2005 roku

Badanie D2407

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

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

U żadnej z pacjentek z prawidłową wyjściową wartością BMD nie stwierdzono rozwoju osteoporozy w ciągu 2 lat leczenia, a tylko u 1 pacjentki z osteopenią przed rozpoczęciem badania (T score-1,9) wystąpiła osteoporoza podczas leczenia (centralna ocena danych).

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

Nie stwierdzono istotnej różnicy między terapiami w odniesieniu do częstości złamań – 15% w grupie letrozolu i 17% w grupie tamoksyfenu.

U pacjentek otrzymujących tamoksyfen mediana stężenia cholesterolu całkowitego zmniejszyła się po 6 miesiącach o 16% wobec wartości wyjściowych, a zmniejszenie to obserwowano również po kolejnych wizytach aż do 24 miesięcy. W grupie otrzymującej letrozol stężenie cholesterolu całkowitego było względnie stałe przez cały czas badania, wykazując statystycznie znamiennej różnicę na korzyść tamoksyfenu w każdym punkcie czasowym.

Przedłużone leczenie uzupełniające (MA-17)

W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, (MA-17), ponad 5100 kobiet po menopauzie z pierwotnym rakiem piersi z obecnością receptorów dla hormonów płciowych lub o nieznanym statusie receptorowym, które zakończyły leczenie uzupełniające tamoksyfenem (4,5 do 6 lat), przydzielono losowo na 5 lat do grupy letrozolu lub placebo.

Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie bez choroby, definiowane jako okres od randomizacji do pierwszego wystąpienia wznowy miejscowej, odległych przerzutów lub raka drugiej piersi.

Pierwsza zaplanowana analiza pośrednia po medianie czasu obserwacji około 28 miesięcy (25% pacjentek pozostawało pod obserwacją przez co najmniej 38 miesięcy) wykazała, że letrozol znamiennej zmniejszał 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 chłonnych. 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 pierwszej analizie pośredniej badanie zostało odkodowane i kontynuowane jako badanie otwarte w taki sposób, że pacjentki z ramienia placebo mogły zmienić terapię na leczenie letrozolem przez okres do 5 lat. Ponad 60% pacjentek kwalifikujących się do zmiany (bez choroby w chwili odkodowania badania) wybrało zmianę terapii na leczenie letrozolem. Do końcowej analizy włączono 1551 kobiet, które zamieniły placebo na letrozol po (mediana) 31 miesiącach (zakres od 12 do 106 miesięcy) od ukończenia terapii uzupełniającej tamoksyfenem. Mediana czasu leczenia letrozolem po zmianie terapii wynosiła 40 miesięcy.

Końcowa 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)

	Mediana czasu obserwacji 28 miesięcy			Mediana czasu obserwacji 62 miesiące		
	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95% CI)* wartość <i>P</i>	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² wartość <i>P</i>
Przeżycie bez 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)
Wskaźnik 4-letniego DFS	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Przeżycie bez choroby³, w tym zgony z dowolnej przyczyny						
Zdarzenia	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3%)	(15,5%)	0,89 (0,77, 1,03)
Wskaźnik 5-letniego DFS	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Odległe przerzuty						
Zdarzenia	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
Przeżywalność całkowita						
Zgony	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
	--	--	--	2365 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)
Zgony ⁴						

HR = Współczynnik ryzyka; CI = Przedział ufności

¹ Po odkodowaniu badania w 2003 roku 1551 pacjentek zrandomizowanych do grupy placebo (60% pacjentek spełniających kryteria dla zmiany leczenia, tzn. pozostających w okresie remisji) zmieniło leczenie na letrozol po średnio (mediana) 31 miesiącach od randomizacji. Analizy tu przedstawione nie uwzględniły selektywnych zmian leczenia.

² Stratyfikacja z uwzględnieniem statusu receptorowego, stanu węzłów i wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej.

³ Definicja protokołu dla zdarzeń wpływających na przeżycie bez choroby: wznowa miejscowa, odległe przerzuty lub rak drugiej piersi.

⁴ Analiza eksploracyjna wykazała, w której odcięto czas obserwacji w momencie (dniu) zmiany leczenia (jeśli taka zmiana miała miejsce) w ramieniu placebo.

⁵ Mediana okresu obserwacji 62 miesiące.

⁶ Mediana okresu obserwacji do zmiany leczenia (jeśli nastąpiła) 37 miesięcy.

W dodatkowym badaniu kości MA-17, w którym pacjentki otrzymywały jednocześnie wapń i witaminę D, zmniejszenie wartości BMD w porównaniu ze stanem wyjściowym było większe w grupie otrzymującej letrozol niż w grupie placebo. Jedyna statystycznie istotna różnica wystąpiła po 2 latach i dotyczyła BMD całej kości biodrowej (mediana zmniejszenia 3,8% w grupie letrozolu wobec 2% w grupie placebo).

W dodatkowym badaniu lipidów MA-17 nie stwierdzono istotnych różnic między grupą otrzymującą letrozol a grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do stężenia cholesterolu całkowitego lub którejkolwiek frakcji lipidów.

W uaktualnionym dodatkowym badaniu jakości życia nie obserwowano istotnych różnic między 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 błony śluzowej pochwy. Najbardziej dokuczliwym objawem u pacjentek w obu badanych grupach były bóle mięśni, jednak występowały one znamienne częściej w grupie otrzymującej letrozol niż w grupie otrzymującej placebo.

Leczenie neoadjuwantowe

Badanie z podwójnie ślepą próbą (P024) przeprowadzono u 337 pacjentek po menopauzie z rakiem piersi, które losowo przydzielono do grupy otrzymującej przez 4 miesiące letrozol w dawce 2,5 mg lub tamoksyfen. W chwili rozpoczęcia badania nowotwór u wszystkich pacjentek był w stadium zaawansowania T2-T4c, N0-2, M0, z receptorami ER i (lub) PgR, a żadna z pacjentek nie kwalifikowała się do leczenia chirurgicznego oszczędzającego pierś. Na podstawie oceny klinicznej odnotowano 55% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej letrozol wobec 36% odpowiedzi w grupie leczonej tamoksyfenem ($p<0,001$). Wyniki te zostały potwierdzone w badaniu ultrasonograficznym (letrozol 34% vs. tamoksyfen 16%, $p<0,001$). Łącznie 45% pacjentek z grupy otrzymującej letrozol i 35% pacjentek otrzymujących tamoksyfen ($p=0,02$) zostało poddanych terapii oszczędzającej pierś. W trwającym 4 miesiące okresie przedoperacyjnym u 12% pacjentek leczonych letrozolem i u 17% pacjentek leczonych tamoksyfenem wystąpiła progresja choroby w ocenie klinicznej.

Leczenie pierwszego rzutu

Przeprowadzono jedno kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą, w którym porównywano letrozol w dawce 2,5 mg i tamoksyfen w dawce 20 mg, jako leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. U 907 badanych kobiet wykazano wyższość letrozolu nad tamoksyfenem w odniesieniu do czasu do wystąpienia progresji choroby (kryterium pierwszorzędowe) i całkowitej obiektywnej odpowiedzi, czasu do niepowodzenia leczenia oraz korzyści klinicznej.

Wyniki podsumowuje tabela 9.

Tabela 9 Wyniki obserwacji trwającej średnio (mediana) 32 miesiące

Zmienna	Statystyka	letrozol N=453	Tamoksyfen N=454
Czas do progresji choroby	Mediana	9,4 miesiąca	6,0 miesięcy
	(95% CI dla mediany)	(8,9, 11,6 miesiąca)	(5,4, 6,3 miesiąca)
	Wskaźnik ryzyka (HR)		0,72
	(95% CI dla HR)		(0,62, 0,83)
	P		<0.0001

Wskaźnik	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
objektywnej			
odpowiedzi na	(95% CI dla ORR)	(28,36%)	(17,25%)
leczenie (ang.			
ORR)			
	Wskaźnik szans		1,78
	(95% CI wskaźnika		(1,32, 2,40)
	szans)		
	<i>P</i>		0,0002

Czas do progresji choroby był znacząco dłuższy, a wskaźnik odpowiedzi na leczenie znacząco większy dla letrozolu niezależnie od tego, czy stosowano wspomagające leczenie przeciwestrogenowe, czy nie. Czas do progresji choroby był znacząco dłuższy dla letrozolu niezależnie od głównego miejsca lokalizacji choroby. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 12,1 miesiąca dla letrozolu i 6,4 miesiąca dla tamoksyfenu u pacjentek z chorobą ograniczoną do tkanek miękkich i 8,3 miesiąca dla letrozolu i 4,6 miesiąca dla tamoksyfenu u pacjentek z przerzutami do narządów mięsnych.

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

Podawanie letrozolu w terapii pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi spowodowało, że mediana czasu całkowitego przeżycia wynosiła 34 miesiące w porównaniu z 30 miesiącami dla tamoksyfenu (test log-rank $p=0,53$, różnica nieistotna). Brak przewagi letrozolu w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia można wyjaśnić skrzyżowanym modelem badania.

Leczenie drugiego rzutu

W dwóch dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych porównano dwie dawki letrozolu (0,5 mg i 2,5 mg) odpowiednio z octanem megestrolu i aminoglutetymidem u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, leczonych wcześniej produktami przeciwestrogenowymi.

Czas do progresji choroby nie różnił się w sposób istotny między letrozolem w dawce 2,5 mg i octanem megestrolu ($p=0,07$). Statystycznie istotną przewagę letrozolu w dawce 2,5 mg nad octanem megestrolu stwierdzono w odniesieniu do wskaźnika całkowitej objektywnej odpowiedzi guza na leczenie (24% vs. 16%, $p=0,04$) oraz czasu do wystąpienia niepowodzenia terapeutycznego ($p=0,04$). Nie stwierdzono istotnych różnic w czasie przeżycia w obu badanych grupach ($p=0,2$).

W drugim badaniu wskaźnik odpowiedzi na leczenie nie różnił się znacząco między letrozolem w dawce 2,5 mg i aminoglutetymidem ($p=0,06$). Letrozol w dawce 2,5 mg wykazał istotną statystycznie przewagę nad aminoglutetymidem w odniesieniu do czasu do wystąpienia progresji ($p=0,008$), czasu do wystąpienia niepowodzenia terapeutycznego ($p=0,003$) i całkowitego przeżycia ($p=0,002$).

Rak piersi u mężczyzn

Nie badano 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 nieznacznie zmniejsza szybkość wchłaniania (mediana t_{max} wynosi 1 godzinę na czczo vs. 2 godziny po posiłku; a średnie C_{max} $129 \pm 20,3$ nmol/l na czczo oraz $98,7 \pm 18,6$ nmol/l po posiłku), bez wpływu na wielkość wchłaniania (AUC). Uważa się, że niewielki wpływ posiłku na szybkość wchłaniania nie ma znaczenia klinicznego, dlatego letrozol może być przyjmowany bez względu na czas posiłków.

Dystrybucja

Letrozol wiąże się z białkami osocza w około 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. Z tego względu ekspozycja ogólnoustrojowa na metabolity jest niska. Letrozol ulega szybkiej i rozległej dystrybucji do tkanek. Jego pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około $1,87 \pm 0,47$ l/kg mc.

Metabolizm

Główną drogą eliminacji letrozolu jest przemiana metaboliczna do farmakologicznie nieczynnego metabolitu karbinolu ($\text{CL}_m = 2,1$ l/h), ale jest ona względnie powolna w porównaniu do wątrobowego przepływu krwi (około 90 l/h). Stwierdzono, że izoenzymy 3A4 i 2A6 cytochromu P450 są w stanie przekształcić letrozol do tego metabolitu. Powstawanie mniej ważnych, niezidentyfikowanych metabolitów oraz bezpośrednie wydalanie w moczu i z kałem odgrywają mniejszą rolę w ogólnej eliminacji letrozolu. W ciągu 2 tygodni od podania 2,5 mg letrozolu znakowanego ^{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 przez 216 godzin ($84,7 \pm 7,8\%$ dawki) było w postaci glukuronidu metabolitu karbinolu, około 9% stanowiły dwa niezidentyfikowane metabolity a 6% niezmieniony letrozol.

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 2 dni. W przypadku podawania 2,5 mg letrozolu na dobę stan stacjonarny osiągany jest w ciągu 2 do 6 tygodni. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym są około 7 razy większe niż stężenia mierzone po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg, a 1 do 2 razy większe niż wartości w stanie stacjonarnym, orzeczone 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.

Szczególne grupy pacjentek

Pacjentki w podeszłym wieku

Wiek nie wpływa na farmakokinetykę letrozolu.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z udziałem 19 ochotników o zróżnicowanym stopniu czynności nerek (dobowy klirens kreatyniny od 9 do 116 ml/min) nie obserwowano wpływu na farmakokinetykę letrozolu po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

W podobnym badaniu obejmującym osoby o zróżnicowanym stopniu czynności wątroby, średnie wartości AUC u ochotników z umiarkowaną niewydolnością wątroby (B wg skali Childa-Pugha) były o 37% większe niż u osób zdrowych, ale nadal znajdowały się w zakresie stwierdzanym u osób bez zaburzeń czynności wątroby. W badaniu porównującym farmakokinetykę letrozolu po doustnym podaniu jednorazowej dawki 8 mężczyznom z marskością wątroby i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Childa-Pugha) i zdrowym ochotnikom ($n=8$) stwierdzono, że wartości AUC i $t_{1/2}$ zwiększyły się odpowiednio o 95% i 187%. Dlatego pacjentkom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby letrozol należy podawać ostrożnie po indywidualnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W szeregu badań nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, przeprowadzonych na standardowych gatunkach zwierząt, nie znaleziono dowodów ogólnoustrojowej lub specyficznie narządowej toksyczności.

Stopień toksyczności ostrej letrozolu u gryzoni po podaniu dawek do 2000 mg/kg mc. był niewielki. U psów podanie letrozolu w dawce 100 mg/kg mc. wywoływało objawy umiarkowanej toksyczności.

W trwających do 12 miesięcy badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na szczurach i psach, obserwowane główne działania mogą być przypisane właściwościom farmakologicznym związku. Dla obu gatunków wartość NOAEL (ang. no-adverse effect level) wynosiła 0,3 mg/kg mc.

Badania *in vitro* i *in vivo* dotyczące działania mutagennego letrozolu nie wykazały genotoksyczności leku.

W trwającym 104 tygodnie badaniu działania rakotwórczego u szczurów nie zaobserwowano obecności nowotworów związanych z podawaniem letrozolu u samców. U samic stwierdzono zmniejszenie częstości występowania łagodnych i złośliwych nowotworów piersi po podaniu letrozolu we wszystkich dawkach.

Letrozol działał toksycznie na zarodek i płód u ciężarnych samic szczura i królika po doustnym podaniu dawek istotnych klinicznie. U samic, których płody przeżyły, obserwowano zwiększenie częstości wad rozwojowych płodów, w tym kopulastej głowy i zrośnięcia kręgów szyjnych/trzonów kręgów. Nie zaobserwowano zwiększenia częstości wad rozwojowych u królików. Nie wiadomo, czy było to pośrednio związane z właściwościami farmakologicznymi (zahamowanie biosyntezy estrogenu), czy był to bezpośredni wpływ samego letrozolu (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Obserwacje niekliniczne 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

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Opadry Yellow 03F32518:
Makrogol 8000
Talk
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15571

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

14.05.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.09.2012