

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Letrozole Bluefish, 2,5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg letrozolu.

Każda tabletki powlekana zawiera 61,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie uzupełniające raka piersi z receptorami dla hormonów we wczesnym stadium zaawansowania, u kobiet po menopauzie.
- Przedłużenie leczenia uzupełniającego hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat, u kobiet po menopauzie.
- Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie.
- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie fizjologicznej lub wywołanej sztucznie, u których nastąpił nawrót lub progresja choroby nowotworowej, a które wcześniej były leczone lekami o działaniu przeciwestrogenowym.

Nie wykazano skuteczności stosowania leku u pacjentek z rakiem piersi bez receptorów dla hormonów.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku

Zalecana dawka produktu Letrozole Bluefish wynosi 2,5 mg raz na dobę. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek w podeszłym wieku.

W terapii uzupełniającej, leczenie należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu nowotworu.

W leczeniu uzupełniającym, doświadczenie kliniczne obejmuje okres 2 lat (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 25 miesięcy).

W przedłużeniu leczenia uzupełniającego, doświadczenie kliniczne obejmuje okres 4 lat (mediana czasu trwania leczenia).

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami leczenie produktem Letrozole Bluefish należy prowadzić do czasu pojawienia się dowodów świadczących o wyraźnej progresji procesu nowotworowego.

##### Dzieci

Nie dotyczy.

### Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentek z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny wynosi więcej niż 30 ml/min.

Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące dawkowania u pacjentek z niewydolnością nerek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min lub u pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Stan endokrynologiczny przed menopauzą, ciąża, laktacja (patrz punkt 4.6 i 5.3).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U pacjentek, których stan pomenopauzalny wydaje się niejasny, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć stężenie LH, FSH i (lub) estradiolu, aby jednoznacznie określić ich stan menopauzalny.

#### **Zaburzenia czynności nerek**

Nie badano stosowania letrozolu u wystarczającej liczby pacjentek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min. Przed podaniem letrozolu należy dokładnie rozważyć u tych pacjentek potencjalny stosunek ryzyka do korzyści.

#### **Zaburzenia czynności wątroby**

Letrozol był badany tylko u ograniczonej liczby pacjentów bez przerzutów nowotworu z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby: łagodna do umiarkowanej i ciężka niewydolność wątroby. U mężczyzn ochotników, bez choroby nowotworowej, z ciężką niewydolnością wątroby (marskość wątroby, C wg skali Child-Pugh), dostępność leku i okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji zwiększyły się 2-3-krotnie w porównaniu do zdrowych ochotników. Dlatego letrozol, powinien być podawany ostrożnie i po dokładnym rozważeniu potencjalnego stosunku ryzyka do korzyści u takich pacjentek (patrz punkt 5.2).

#### **Wpływ na kości**

Letrozol jest środkiem silnie zmniejszającym stężenie estrogenu. W leczeniu uzupełniającym oraz w przedłużeniu leczenia uzupełniającego, czas obserwacji trwający odpowiednio 30 i 49 miesięcy (mediana) jest niewystarczający do pełnej oceny ryzyka złamań związanego z długotrwałym stosowaniem letrozolu. Kobiety z osteoporozą i (lub) złamaniami w wywiadzie lub też będące w grupie podwyższonego ryzyka osteoporozy powinny mieć obowiązkowo wykonane badanie gęstości kości przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużenia leczenia uzupełniającego, a w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia letrozolem powinny być monitorowane w kierunku rozwoju osteoporozy. Kiedy to właściwe należy wdrożyć i uważnie monitorować stosowne leczenie lub profilaktykę osteoporozy (patrz punkt 4.8).

Ponieważ tabletki zawierają laktozę, produkt Letrozole Bluefish nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Badania kliniczne nad interakcjami z cymetydyną i warfaryną wykazały, że podawanie letrozolu równocześnie z tymi lekami nie powoduje wystąpienia istotnych klinicznie interakcji leków. Ponadto, przegląd baz danych z badań klinicznych wykazał brak dowodów, które świadczyłyby o istnieniu istotnych klinicznie interakcji z innymi, powszechnie przepisywanymi lekami.

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

Letrozol hamuje w warunkach *in vitro* izoenzym 2A6 cytochromu P450 i, umiarkowanie, izoenzym 2C19. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania leków, które są eliminowane głównie przez te izoenzymy i które mają wąski indeks terapeutyczny.

#### **4.6 Cięża i laktacja**

##### Kobiety w okresie okołomenopauzalnym lub rozrodczym

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Letrozole Bluefish lekarz powinien omówić z kobietami, które mogą zajść w ciążę (tj. w okresie okołomenopauzalnym oraz we wczesnym okresie pomenopauzalnym), konieczność wykonania testu ciążowego oraz stosowania skutecznej antykoncepcji, aż do czasu pełnego ustalenia się stanu pomenopauzalnego (patrz punkt 4.4 i 5.3).

##### Ciąża

Produkt Letrozole Bluefish jest przeciwwskazany do stosowania podczas ciąży (patrz punkt 4.3 i 5.3).

##### Laktacja

Produkt Letrozole Bluefish jest przeciwwskazany do stosowania podczas laktacji (patrz punkt 4.3).

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

Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie maszyn ponieważ podczas stosowania letrozolu obserwowano zmęczenie i zawroty głowy oraz niezbyt często zgłaszano senność.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Letrozol był zazwyczaj dobrze tolerowany we wszystkich badaniach dotyczących leczenia pierwszego i drugiego rzutu zaawansowanego raka piersi oraz leczenia uzupełniającego raka piersi we wczesnym stadium. Działania niepożądane wystąpiły u około jednej trzeciej pacjentek z rozsiałym nowotworem leczonych letrozolem, u około 70–75% pacjentek poddanych leczeniu uzupełniającemu (w grupach otrzymujących zarówno letrozol, jak i tamoksyfen) i u około 40% pacjentek poddanych przedłużonemu leczeniu uzupełniającemu (zarówno w grupach otrzymujących letrozol, jak i placebo). Obserwowane działania niepożądane były zwykle łagodne lub umiarkowane. Większość działań niepożądanych (np. uderzenia gorąca) może być przypisana farmakologicznej konsekwencji niedoboru estrogenu.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych były uderzenia gorąca, bóle stawów nudności i zmęczenie. Wiele reakcji niepożądanych można uznać za naturalne konsekwencje farmakologiczne niedoboru estrogenu (np. uderzenia gorąca, łysienie i krwawienia z pochwy).

Po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem, na podstawie mediany czasu obserwacji 28 miesięcy, następujące zdarzenia niepożądane, niezależnie od związku przyczynowego, stwierdzono istotnie częściej w grupie przyjmującej letrozol niż placebo: uderzenia gorąca (50,7% w porównaniu do 44,3%), bóle stawowe/zapalenie stawów (28,5% w porównaniu do 23,2%) i bóle mięśniowe (10,2% w porównaniu do 7,0%). Większość tych zdarzeń niepożądanych obserwowano w pierwszym roku leczenia. Stwierdzono nieistotnie statystycznie zwiększenie częstości występowania osteoporozy i złamań kostnych u pacjentek leczonych letrozolem w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo (odpowiednio 7,5% w porównaniu do 6,3% i 6,7% w porównaniu do 5,9%).

W analizie uwzględniającej najnowsze dane przeprowadzonej po medianie obserwacji trwającej 47 miesięcy dla grupy otrzymującej letrozol i 28 miesięcy dla grupy otrzymującej placebo, następujące zdarzenia niepożądane, bez względu na ich przyczynę, odnotowano istotnie częściej w grupie przyjmującej letrozol niż placebo: uderzenia gorąca (60,3% w porównaniu do 52,6%), bóle stawowe/zapalenie stawów (37,9% w porównaniu do 26,8%) i bóle mięśniowe (15,8% w porównaniu do 8,9%). Większość tych zdarzeń niepożądanych obserwowano w pierwszym roku leczenia. U pacjentek z grupy otrzymującej placebo, u których zmieniono leczenie na letrozol obserwowano podobny wzorzec ogólnych działań niepożądanych.

Stwierdzono, w każdym czasie po randomizacji, zwiększenie częstości występowania osteoporozy i złamań kostnych u pacjentek leczonych letrozolem w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo (odpowiednio 12,3% w porównaniu do 7,4% i 10,9% w porównaniu do 7,2%). Po zamianie leczenia na letrozol, w każdym czasie po zamianie leczenia, przypadki nowozdiagnozowanej osteoporozy u 3,6% pacjentek, podczas gdy złamania kości były odnotowane w każdym czasie po zamianie leczenia u 5,1% pacjentek.

W leczeniu uzupełniającym, w każdym czasie po randomizacji odpowiednio w grupie otrzymującej letrozol i w grupie otrzymującej tamoksyfen: incydenty zakrzepowo-zatorowe (1,5% w porównaniu do 3,2%,  $p < 0,001$ ), dławica piersiowa (0,8% w porównaniu do 0,8%), zawał serca (0,7% w porównaniu do 0,4%) i niewydolność serca (0,9% w porównaniu do 0,4%,  $p = 0,006$ ).

Następujące działania niepożądane (wymienione w Tabeli 1) zgłaszane były w trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu letrozolu do obrotu.

### **Tabela 1**

Reakcje niepożądane zostały sklasyfikowane według częstości występowania (najczęstsze działania wymieniono w pierwszej kolejności). Zastosowano następującą skalę: bardzo często:  $\geq 10\%$ ; często: od  $\geq 1\%$  do  $< 10\%$ ; niezbyt często: od  $\geq 0,1\%$  do  $< 1\%$ ; rzadko: od  $\geq 0,01\%$  do  $< 0,1\%$ ; bardzo rzadko:  $< 0,01\%$ , w tym pojedyncze przypadki.

#### **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

Niezbyt często: zakażenia układu moczowego

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

Niezbyt często: ból nowotworowy (nie dotyczy leczenia uzupełniającego i przedłużenia leczenia uzupełniającego)

#### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Niezbyt często: leukopenia

#### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Często: jadłowstręt, zwiększenie łaknienia, hipercholesterolemia

Niezbyt często: obrzęk ogólny

#### **Zaburzenia psychiczne**

Często: depresja

Niezbyt często: lęk, w tym nerwowość, drażliwość

#### **Zaburzenia układu nerwowego**

Często: ból głowy, zawroty głowy

Niezbyt często: senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, nieprawidłowe odczuwanie bodźców, w tym parestezje i niedoczulica, zaburzenia smaku, udar naczyniowo-mózgowy

#### **Zaburzenia oka**

Niezbyt często: zaćma, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie

#### **Zaburzenia serca**

Niezbyt często: kołatania serca, tachykardia

#### **Zaburzenia naczyniowe**

Niezbyt często: zakrzepowe zapalenie żył, w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i głębokich, nadciśnienie tętnicze, niedokrwiennie incydenty sercowe

Rzadko: zator płuc, zakrzepica tętnicza, udar niedokrwienny mózgu

#### **Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia**

Niezbyt często: duszność, kaszel

**Zaburzenia żołądka i jelit**

Często: nudności, wymioty, niestrawność, zaparcia, biegunka  
Niezbyst często: bóle brzucha, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość w jamie ustnej

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Niezbyt często: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych  
Nie znane: zapalenie wątroby

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Bardzo często: zwiększona potliwość  
Często: łysienie, wysypka, w tym wysypka rumieniowa, grudkowo-krostkowa, łuszczycopodobna i pęcherzykowa  
Niezbyst często: świąd, suchość skóry, pokrzywka  
Nie znane: reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, toksyczna martwica naskórka, rumień wielopostaciowy

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Bardzo często: bóle stawowe  
Często: bóle mięśniowe, bóle kostne, osteoporoza, złamania kości  
Niezbyst często: zapalenie stawów

**Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Niezbyt często: zwiększona częstość oddawania moczu

**Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

Niezbyt często: krwawienie z pochwy, upławy, suchość pochwy, ból piersi

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Bardzo często: uderzenia gorąca, zmęczenie, w tym osłabienie  
Często: złe samopoczucie, obrzęki obwodowe  
Niezbyst często: gorączka, suchość błon śluzowych, zwiększone pragnienie

**Badania**

Często: zwiększenie masy ciała  
Niezbyst często: zmniejszenie masy ciała

## 4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano jedynie pojedyncze przypadki przedawkowania letrozolu.  
Nie istnieje swoiste postępowanie w przypadku przedawkowania.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor enzymu. Niesteroidowy inhibitor aromatazy (inhibitor biosyntezy estrogenów); lek przeciwnowotworowy.  
Kod ATC: L02B G04

#### Działanie farmakodynamiczne

Zahamowanie stymulacji wzrostu guza przez estrogeny jest warunkiem wstępnym odpowiedzi na leczenie w przypadkach, gdy tkanka nowotworowa jest zależna od obecności estrogenów i gdy stosuje się leczenie endokrynologiczne. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie w wyniku działania enzymu aromatazy, który przekształca androgeny nadnerczowe – przede wszystkim androstenedion i testosteron – w

estron i estradiolu. W związku z tym zatrzymanie biosyntezy estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej może być osiągnięte przez wybiórcze zahamowanie enzymu aromatazy. Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazę poprzez konkurencyjne wiązanie się z hemem aromatazy-cytochromu P450, co prowadzi do zmniejszenia biosyntezy estrogenu we wszystkich tkankach, w których jest obecny.

U zdrowych kobiet po menopauzie podawanie pojedynczych dawek 0,1, 0,5, i 2,5 mg letrozolu prowadzi do obniżenia stężenia estronu i estradiolu w surowicy o odpowiednio 75–78% i 78% w stosunku do wyjściowych. Maksymalne obniżenie uzyskuje się w ciągu 48–78 h.

U pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi dawki dobowe od 0,1 do 5 mg obniżają stężenia estradiolu, estronu i siarczanu estronu w osoczu o 75–95% w porównaniu do stanu wyjściowego u wszystkich leczonych pacjentek. Przy dawkach 0,5 mg i większych w wielu przypadkach oznaczane wartości stężenia estronu i siarczanu estronu nie sięgają granicy wykrywalności, co wskazuje na większy stopień zahamowania syntezy estrogenów po stosowaniu tych dawek. Zahamowanie syntezy estrogenów utrzymywało się w całym okresie leczenia u wszystkich tych pacjentek.

Letrozol wykazuje dużą specyficzność w hamowaniu aktywności aromatazy. Nie zaobserwowano zaburzenia nadnerczowej produkcji steroidów. Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian stężenia kortyzolu, aldosteronu, 11-deoksykortyzolu, 17-hydroksy-progesteronu i ACTH w osoczu lub aktywności reniny w osoczu wśród pacjentek po menopauzie leczonych dawką dobową letrozolu od 0,1 do 5 mg. Test stymulacji ACTH wykonany po 6 i 12 tygodniach leczenia dawkami dobowymi 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2,5 i 5 mg nie wskazywał jakiegokolwiek zmniejszenia wytwarzania aldosteronu lub kortyzolu. W związku z tym nie jest konieczna suplementacja glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów.

Nie stwierdzono zmian stężenia androgenów (androstenedionu i testosteronu) w osoczu, u zdrowych kobiet po menopauzie, po podaniu pojedynczych dawek 0,1, 0,5 i 2,5 mg letrozolu ani zmian stężenia androstenedionu w osoczu wśród pacjentek po menopauzie leczonych dawkami dobowymi od 0,1 to 5 mg leku, co wskazuje na to, że blokada biosyntezy estrogenów nie prowadzi do kumulacji prekursorów androgenów. U pacjentek letrozol nie zmienia stężeń LH i FSH w osoczu ani czynności tarczycy ocenianej na podstawie oznaczeń TSH i T<sub>4</sub> oraz testu wychwytu T<sub>3</sub>.

### **Leczenie uzupełniające**

W wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą zrandomizowano ponad 8000 kobiet, po menopauzie, po resekcji wczesnego raka piersi z receptorami dla hormonów, do następujących ramion badania:

#### **Opcja 1:**

- 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

#### **Opcja 2:**

- A. tamoksyfen przez 5 lat
- B. letrozol przez 5 lat

Dane w tabeli 2 przedstawiają wyniki z ramion badania, w których stosowano monoterapię (dla każdej opcji randomizacyjnej) oraz wyniki z dwóch ramion badania, w których zmieniano leki (z okresu do 30 dni po dacie zamiany leków). Analiza porównawcza monoterapii i leczenia sekwencyjnego zostanie przeprowadzona po uzyskaniu odpowiedniej liczby zdarzeń.

Mediana czasu obserwacji pacjentek wynosiła 26 miesięcy; 76% pacjentek obserwowano przez ponad 2 lata, a 16% (1252 pacjentki) przez 5 lat lub dłużej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był okres przeżycia bez choroby (DFS – disease-free survival), który określano jako czas od randomizacji do pierwszej miejscowej lub odległej wznowy

(przerzutów) choroby podstawowej, rozwoju inwazyjnego raka w drugiej piersi, wystąpienia drugiego pierwotnego guza innego narządu niż piersi lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny bez uprzedniego przypadku raka. Letrozol zmniejszył ryzyko nawrotu choroby o 19% w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka 0,81;  $p=0,003$ ). Współczynnik 5-letniego okresu przeżycia bez choroby wynosił 84,0% dla letrozolu oraz 81,4% dla tamoksyfenu. Poprawa w zakresie okresu przeżycia bez choroby dla letrozolu widoczna jest już po 12 miesiącach i utrzymuje się przez okres wykraczający poza 5 lat. Letrozol również zmniejszył istotnie ryzyko nawrotu w porównaniu z tamoksyfenem, niezależnie od tego, czy wcześniej stosowano chemioterapię uzupełniającą (współczynnik ryzyka 0,72;  $p=0,018$ ), czy też nie (współczynnik ryzyka 0,84;  $p=0,044$ ).

Dla drugorzędowego punktu końcowego, którym było całkowite przeżycie, zgłoszono w sumie 358 zgonów (166 w grupie letrozolu i 192 w grupie tamoksyfenu). Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy grupami leczenia w całkowitym przeżyciu (współczynnik ryzyka 0,86;  $p=0,15$ ). Przeżycie bez odległej choroby (odległe przerzuty), parametr zastępczy dla całkowitego przeżycia, różniło się w sposób istotny zarówno dla całej grupy (współczynnik ryzyka 0,73;  $p=0,001$ ), jak również we wcześniej określonych podgrupach. Letrozol w sposób istotny ograniczał ryzyko niewydolności układowej o 17% w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka 0,83;  $p=0,02$ ).

Na korzyść letrozolu obserwowano nieistotną różnicę w występowaniu raka drugiej piersi (współczynnik ryzyka 0,61;  $p=0,09$ ). Analiza eksploracyjna przeżycia bez objawów choroby według stanu zajęcia węzłów chłonnych wykazała, że letrozol wykazuje istotną przewagę nad tamoksyfenem pod względem zmniejszenia ryzyka nawrotu (współczynnik ryzyka 0,71; 95% CI 0,59, 0,85;  $p=0,0002$ ) u pacjentek z zajęciem węzłów chłonnych. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy poszczególnymi rodzajami leczenia u pacjentek bez zajęcia węzłów chłonnych (współczynnik ryzyka 0,98; 95% CI 0,77, 1,25;  $p=0,89$ ). Tę mniejszą korzyść, u pacjentek bez przerzutów w węzłach chłonnych, potwierdzono na podstawie eksploracyjnej analizy interakcji ( $p=0,03$ ).

U pacjentek otrzymujących letrozol, w porównaniu z grupą przyjmującą tamoksyfen, stwierdzono mniej drugich nowotworów złośliwych (1,9% w porównaniu do 2,4%). W szczególności częstość występowania raka endometrium była niższa w grupie letrozolu niż w grupie tamoksyfenu (0,2% w porównaniu do 0,4%).

Patrz Tabele 2 i 3 podsumowujące wyniki badań. Analizy streszczone w Tabeli 4 pomijają 2 ramiona terapii sekwencyjnej z opcji 1 randomizacji; tj. uwzględniają tylko ramiona monoterapii.

**Tabela 2 Przeżycie bez choroby i przeżycie całkowite (populacja ITT)**

|  | <b>Letrozol</b><br>N=4003 | <b>Tamoksyfen</b><br>N=4007 | <b>Współczynnik<br/>ryzyka<br/>(95% CI)</b> | <b>Poziom<br/>istotności<br/>p<sup>1</sup></b> |
|--|---------------------------|-----------------------------|---|--|
| <b>Przeżycie bez objawów choroby</b><br>kryterium pierwszorzędowe) –<br>zdarzenia (definicja protokołu, razem) | 351                       | 428                         | 0,81 (0,70; 0,93)                           | 0,0030   |
| Przeżycie bez odległej choroby<br>(przerzuty) (kryterium drugorzędowe)   | 184                       | 249                         | 0,73 (0,60; 0,88)                           | 0,0012   |
| Całkowite przeżycie (kryterium<br>drugorzędowe) – liczba zgonów<br>(razem)                                     | 166                       | 192                         | 0,86 (0,70; 1,06)                           | 0,1546   |
| Przeżycie bez choroby układowej<br>(kryterium drugorzędowe)  | 323                       | 383                         | 0,83 (0,72; 0,97)                           | 0,0172   |
| <b>Rak piersi (inwazyjny) drugiej piersi</b><br>(kryterium drugorzędowe)                                       | 19                        | 31                          | 0,61 (0,35; 1,08)                           | 0,0910   |
| CI = przedział ufności   |                           |                             |   |  |
| <sup>1</sup> Test logarytmiczny, warstwowany według opcji randomizacji i wcześniejszej chemioterapii           |                           |                             |   |  |

|                | Letrozol | Tamoksyfen | Współczynnik ryzyka (95% CI) | Poziom istotności p <sup>1</sup> |
|----------------|----------|------------|------------------------------|----------------------------------|
| uzupełniającej | N=4003   | N=4007     |                              |                                  |

**Tabela 3** Przeżycie bez choroby i przeżycie całkowite według stanu węzłów chłonnych i wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej (populacja ITT – Intention to treat)

|   | Współczynnik ryzyka, – (95% CI dla współczynnika ryzyka) | Poziom istotności p <sup>1</sup> |
|---|--|----------------------------------|
| <b>Przeżycie bez objawów choroby</b>            |  |                                  |
| <b>Stan węzłów chłonnych</b>                    |  |                                  |
| - z przerzutami                                 | 0,71 (0,59; 0,85)  | 0,0002                           |
| - bez przerzutów                                | 0,98 (0,77; 1,25)  | 0,8875                           |
| <b>Wcześniejsza chemioterapia uzupełniająca</b> |  |                                  |
| - tak   | 0,72 (0,55; 0,95)  | 0,0178                           |
| - nie   | 0,84 (0,71; 1,00)  | 0,0435                           |
| <b>Przeżycie całkowite</b>                      |  |                                  |
| <b>Stan węzłów chłonnych</b>                    |  |                                  |
| - z przerzutami                                 | 0,81 (0,63; 1,05)  | 0,1127                           |
| - bez przerzutów                                | 0,88 (0,59; 1,30)  | 0,5070                           |
| <b>Wcześniejsza chemioterapia uzupełniająca</b> |  |                                  |
| - tak   | 0,76 (0,51; 1,14)  | 0,1848                           |
| - nie   | 0,90 (0,71; 1,15)  | 0,3951                           |
| <b>Przeżycie bez odległej choroby</b>           |  |                                  |
| <b>Stan węzłów chłonnych</b>                    |  |                                  |
| - z przerzutami                                 | 0,67 (0,54; 0,84)  | 0,0005                           |
| - bez przerzutów                                | 0,90 (0,60; 1,34)  | 0,5973                           |
| <b>Wcześniejsza chemioterapia uzupełniająca</b> |  |                                  |
| - tak   | 0,69 (0,50; 0,95)  | 0,0242                           |
| - nie   | 0,75 (0,60; 0,95)  | 0,0184                           |

CI = przedział ufności  
<sup>1</sup> Poziom istotności według modelu Cox'a

**Tabela 4** Główne wyniki analizy: punkty końcowe dotyczące skuteczności, według opcji randomizacji ramion monoterapii (populacja ITT)

| Punkt końcowy   | Opcja         | Statystyka     | Letrozol                  | Tamoksyfen |
|---|---------------|----------------|---------------------------|------------|
| <b>Przeżycie bez choroby</b><br>(kryterium pierwszorzędowe, według definicji w protokole) | 1             | Zdarzenia / n  | 100 / 1546                | 137 / 1548 |
|   | 2             | HR (95% CI); p | 0,73 (0,56; 0,94); 0,0159 |            |
|   |               | Zdarzenia / n  | 177 / 917                 | 202 / 911  |
|   | Ogółem        | HR (95% CI); p | 0,85 (0,69; 1,04); 0,1128 |            |
| Zdarzenia / n   |               | 277 / 2463     | 339 / 2459                |            |
| <b>Przeżycie bez choroby</b> (z wyłączeniem drugiego nowotworu złośliwego)                | 1             | Zdarzenia / n  | 80 / 1546                 | 110 / 1548 |
|   | 2             | HR (95% CI); p | 0,73 (0,54; 0,97); 0,0285 |            |
|   |               | Zdarzenia / n  | 159 / 917                 | 187 / 911  |
|   | Ogółem        | HR (95% CI); p | 0,82 (0,67; 1,02); 0,0753 |            |
|   | Zdarzenia / n | 239 / 2463     | 297 / 2459                |            |



| Punkt końcowy   | Opcja  | Statystyka     | Letrozol           | Tamoksyfen |
|---|--------|----------------|--------------------|------------|
|   |        | HR (95% CI); p | 0,79 (0,66; 0,93); | 0,0063     |
| <b>Przeżycie bez odległej choroby</b><br>(kryterium drugorzędowe)   | 1      | Zdarzenia / n  | 57 / 1546          | 72 / 1548  |
|   | 2      | HR (95% CI); p | 0,79 (0,56; 1,12); | 0,1913     |
|   |        | Zdarzenia / n  | 98 / 917           | 124 / 911  |
|   | Ogółem | HR (95% CI); p | 0,77 (0,59; 1,00); | 0,0532     |
|   |        | Zdarzenia / n  | 155 / 2463         | 196 / 2459 |
| <b>Przeżycie całkowite (kryterium drugorzędowe)</b>   | 1      | Zdarzenia / n  | 41 / 1546          | 48 / 1548  |
|   | 2      | HR (95% CI); p | 0,86 (0,56; 1,30); | 0,4617     |
|   |        | Zdarzenia / n  | 98 / 917           | 116 / 911  |
|   | Ogółem | HR (95% CI); p | 0,84 (0,64; 1,10); | 0,1907     |
|   |        | Zdarzenia / n  | 139 / 2463         | 164 / 2459 |
|   |        | HR (95% CI); p | 0,84 (0,67; 1,06); | 0,1340     |
| HR = Współczynnik ryzyka<br>CI = przedział ufności<br>Podaną wartość p uzyskano w oparciu o logarytmiczny test rang, z uwzględnieniem chemioterapii uzupełniającej dla każdej z opcji randomizacji i z uwzględnieniem opcji randomizacji i chemioterapii uzupełniającej dla analizy całościowej |        |                |                    |            |

Mediana czasu trwania leczenia (populacja bezpieczeństwa) wynosiła 25 miesięcy; 73% pacjentek leczonych było przez ponad 2 lata, a 22% przez ponad 4 lata. Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 30 miesięcy zarówno dla letrozolu jak i tamoksyfenu.

Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane ze stosowaniem badanego leku zaobserwowano u 78% pacjentek leczonych letrozolem w porównaniu do 73% pacjentek leczonych tamoksyfenem.

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych stwierdzanych podczas stosowania letrozolu należały: uderzenia gorąca, poty nocne, bóle stawowe, zwiększenie masy ciała i nudności. Z tej grupy wyłącznie bóle stawowe występowały istotnie częściej podczas stosowania letrozolu niż podczas stosowania tamoksyfenu (20% w porównaniu do 13%). Leczenie letrozolem wiązało się z większym ryzykiem osteoporozy (2,2% w porównaniu do 1,2% podczas stosowania tamoksyfenu). Ogółem liczba incydentów ze strony naczyń sercowych/mózgowych zgłoszonych w dowolnym momencie po randomizacji, niezależnie od ich związku przyczynowego z leczeniem lub nie, była taka sama w obu grupach terapeutycznych (10,8% podczas stosowania letrozolu i 12,2% podczas stosowania tamoksyfenu). Z tej grupy zdarzeń incydenty zakrzepowozatorowe były zgłaszane istotnie rzadziej podczas stosowania letrozolu (1,5%) niż podczas stosowania tamoksyfenu (3,2%) ( $p < 0,001$ ), natomiast niewydolność serca występowała istotnie częściej podczas stosowania letrozolu (0,9%) niż podczas stosowania tamoksyfenu (0,4%) ( $p = 0,006$ ). U pacjentek u których wartości wyjściowe stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy mieściły się w granicach normy, zaobserwowano przypadki zwiększenia stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy do wartości przewyższających 1,5 razy górną granicę normy u 5,4% kobiet z ramienia letrozolu i 1,1% z ramienia tamoksyfenu.

### **Przedłużenie leczenia uzupełniającego**

W wieloośrodkowym, z podwójnie ślepą próbą, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, w którym wzięło udział ponad 5100 pacjentek po menopauzie z pierwotnym rakiem piersi posiadającym receptory hormonalne lub o nieznanym statusie receptorowym, u których nie stwierdzano objawów choroby po zakończeniu leczenia uzupełniającego tamoksyfenem (od 4,5 do 6 lat), zostały w losowo przydzielone do grupy letrozolu lub placebo.

Wstępna analiza przeprowadzona po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła około 28 miesięcy (25% pacjentek obserwowano przez co najmniej 38 miesięcy), wykazała, że letrozol zmniejszał ryzyko nawrotu o 42% w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka 0,58;  $p = 0,00003$ ). Tę istotną statystycznie przewagę letrozolu w zakresie długości przeżycia bez choroby obserwowano niezależnie od stanu węzłów chłonnych (pacjentki bez przerzutów do węzłów - współczynnik ryzyka 0,48;  $p = 0,002$ ; pacjentki z przerzutami do węzłów - współczynnik ryzyka 0,61;  $p = 0,002$ ).

Jeżeli chodzi o drugorzędowy punkt końcowy, którym było przeżycie całkowite stwierdzono ogółem 113 zgony (51 w grupie letrozolu, 62 w grupie placebo). Ogółem nie zaobserwowano istotnej różnicy w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy obiema grupami (ryzyko względne 0,82;  $p=0,29$ ).

Następnie badanie kontynuowano w schemacie odślepionym i pacjentki z ramienia placebo mogły, jeśli chciały, zamienić placebo na letrozol. Po odślepieniu badania ponad 60% pacjentek z ramienia placebo, kwalifikujących się do zmiany, zaczęło przyjmować letrozol zamiast placebo (populacja opóźnionego przedłużenia leczenia uzupełniającego). Pacjentki z tej grupy pozostawały bez leczenia uzupełniającego tamoksyfenem przez okres o medianie 31 miesięcy (zakres od 14 do 79 miesięcy). Uaktualnioną analizę populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. ITT) przeprowadzono po okresie obserwacji o medianie 49 miesięcy. W grupie leczonej letrozolem co najmniej 30% pacjentek obserwowano przez 5 lat, a 59% pacjentek przez co najmniej 4 lata. W uaktualnionej analizie dotyczącej przeżycia bez choroby letrozol istotnie zmniejszał ryzyko nawrotu raka piersi, w porównaniu do placebo (współczynnik ryzyka 0,68; CI 0,55, 0,83;  $p=0,0001$ ).

Letrozol istotnie zmniejszał również szansę rozwoju inwazyjnego raka drugiej piersi o 41% w porównaniu do placebo (iloraz szans 0,59; 95% CI 0,36, 0,96;  $p=0,03$ ). Nie zaobserwowano istotnej różnicy w zakresie przeżycia bez odległej choroby oraz całkowitego przeżycia.

Uaktualnione wyniki badania cząstkowego, w którym oceniano gęstość mineralną kości (wskaźnik BMD; u 226 pacjentek uczestniczących w badaniu przedstawionym powyżej (mediana czasu obserwacji wynosiła 40 miesięcy, wykazały, że po 2. latach u pacjentek otrzymujących letrozol wystąpił większy spadek wskaźnika BMD biodra (zmniejszenie mediany BMD kości biodrowej w stosunku do wartości wyjściowych o 3,8% w porównaniu do zmniejszenia mediany o 2% w grupie otrzymującej placebo ( $p=0,012$ , dostosowany do stosowania bisfosfonianu,  $p=0,018$ ). U pacjentek otrzymujących letrozol obserwowano również większy spadek BMD lędźwiowego odcinka kręgosłupa, jednak różnica w stosunku do placebo nie była statystycznie istotna.

W cząstkowym badaniu gęstości mineralnej kości, stosowano jednoczesną, obowiązkową suplementację wapnia i witaminy D.

Uaktualnione wyniki badania cząstkowego Lipid (mediana czasu obserwacji wyniosła 50 miesięcy, do badania włączono 347 pacjentek) wykazały brak istotnych różnic pomiędzy ramieniem letrozolu i placebo w zakresie cholesterolu całkowitego i którejkolwiek frakcji lipidów.

W uaktualnionej analizie badania głównego, zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia zgłosiło 11,1% pacjentek z ramienia letrozolu, w porównaniu do 8,6% pacjentek z ramienia placebo przed zamianą leczenia. Wśród zgłaszanych zdarzeń wymieniano: zawał mięśnia sercowego (letrozol 1,3%, placebo 0,9%), dławicę piersiową wymagającą interwencji chirurgicznej (letrozol 1,0%, placebo 0,8%), nowe przypadki dławicy lub nasilenie istniejącej dławicy (letrozol 1,7%, placebo 1,2%), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (letrozol 1,0%, placebo 0,6%) i udar naczyniowy mózgu (letrozol 1,7% w porównaniu do placebo 1,3%).

Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie wyników oceny całościowego stanu fizycznego i psychicznego pacjentek, co sugeruje, że ogólnie letrozol nie prowadził do pogorszenia jakości życia w porównaniu do placebo. Różnice między terapiami, na korzyść placebo, zwłaszcza pod względem sprawności fizycznej, bólu cielesnego, witalności oraz funkcji seksualnych i objawów naczynioruchowych. Chociaż różnice te były istotne statystycznie, nie uważano ich za istotne klinicznie.

### **Leczenie pierwszego rzutu**

Przeprowadzono jedno, kontrolowane badanie kliniczne, z podwójnie ślełą próbą, porównujące letrozol w dawce 2,5 mg i tamoksyfen w dawce 20 mg w terapii pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi. U 907 kobiet letrozol przewyższał tamoksyfen w zakresie następujących parametrów: czasu do wystąpienia progresji choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy), całkowitej odpowiedzi obiektywnej, czasu do niepowodzenia leczenia oraz korzyści klinicznej.

Wyniki podsumowano w tabeli 5.

**Tabela 5 Wyniki po okresie obserwacji, którego mediana wynosi 32 miesiące**

| Zmienna | Statystyka | Letrozol | Tamoksyfen |
|---------|------------|----------|------------|
|---------|------------|----------|------------|

|                                      |                                 | n=453                | n=454               |
|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------|---------------------|
| Czas do progresji                    | Mediana                         | 9,4 miesiąca         | 6,0 miesięcy        |
|                                      | (95% CI)                        | (8,9; 11,6 miesiąca) | (5,4; 6,3 miesiąca) |
|                                      | Współczynnik ryzyka (HR)        | 0,72                 |                     |
|                                      | (95% CI)                        | (0,62; 0,83)         |                     |
|                                      | Poziom istotności p             | <0,0001              |                     |
| Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi      | CR + PR                         | 145 (32%)            | 95 (21%)            |
|                                      | (95% CI <sup>1</sup> )          | (28; 36%)            | (17; 25%)           |
|                                      | Iloraz szans                    | 1,78                 |                     |
|                                      | (95% CI)                        | (1,32; 2,40)         |                     |
|                                      | Poziom istotności p             | 0,0002               |                     |
| Wskaźnik ogólnej korzyści klinicznej | CR + PR + NC $\geq$ 24 tygodnie | 226 (50%)            | 173 (38%)           |
|                                      | Iloraz szans                    | 1,62                 |                     |
|                                      | (95% CI)                        | (1,24; 2,11)         |                     |
|                                      | Poziom istotności p             | 0,0004               |                     |
| Czas do niepowodzenia leczenia       | Mediana                         | 9,1 miesiąca         | 5,7 miesiąca        |
|                                      | (95% CI <sup>1</sup> )          | (8,6; 9,7 miesiąca)  | (3,7; 6,1 miesiąca) |
|                                      | Współczynnik ryzyka             | 0,73                 |                     |
|                                      | (95% CI)                        | (0,64; 0,84)         |                     |
|                                      | Poziom istotności p             | < 0,0001             |                     |

Czas do progresji choroby był istotnie dłuższy i wskaźnik obiektywnej reakcji na leczenie był istotnie wyższy podczas stosowania letrozolu niż podczas stosowania tamoksyfenu u pacjentek z guzami zarówno o nieznanym statusie receptorowym, jak i z obecnością receptorów. Podobnie, czas do progresji choroby był istotnie dłuższy i reakcja na leczenie była istotnie większa w przypadku letrozolu, niezależnie od tego, czy zastosowano uzupełniające leczenie antyestrogenowe, czy nie. Czas do progresji choroby był także istotnie dłuższy w przypadku stosowania letrozolu niezależnie od głównej lokalizacji przerzutów. Mediana czasu do progresji była prawie dwa razy dłuższa u otrzymujących produkt pacjentek z przerzutami wyłącznie do tkanek miękkich (mediana 12,1 miesiąca w grupie letrozolu, 6,4 miesiąca w grupie tamoksyfenu) i u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych (mediana 8,3 miesiąca w grupie letrozolu, 4,6 miesiąca w grupie tamoksyfenu). Reakcja na leczenie była istotnie wyższa w przypadku letrozolu u pacjentek z przerzutami wyłącznie do tkanek miękkich (odpowiednio 50% wobec 34% w grupach odpowiednio letrozolu i tamoksyfenu) oraz u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych (28% w porównaniu do 17% w grupach odpowiednio letrozolu i tamoksyfenu).

Schemat badania pozwalał pacjentkom na zmianę leczenia lub rezygnację z udziału w badaniu w przypadku progresji choroby. Około 50% pacjentek przeszło do przeciwnego ramienia badania, a zmiany zostały rzeczywiście zakończone do 36 miesiąca. Mediana czasu do zmiany leczenia z letrozolu na tamoksyfen wynosiła 17 miesięcy i 13 miesięcy z tamoksyfenu na letrozol.

Stosowanie letrozolu jako leczenia pierwszego rzutu w zaawansowanym raku piersi skutkowało

34-miesięcznym okresem przeżycia całkowitego (mediana) w porównaniu do 30 miesięcy po użyciu tamoksyfenu (logarytmiczny test rang  $p=0,53$ , nieistotne). Korzystniejszy wskaźnik przeżycia był związany z letrozolem, do co najmniej 24 miesięcy. W 24. miesiącu obserwacji wskaźnik przeżycia wynosił 64% w grupie letrozolu i 58% w grupie tamoksyfenu. Brak korzystnego wpływu letrozolu na przeżycie całkowite można wyjaśnić schematem badania, który pozwalał na zmianę leku.

Całkowity czas leczenia hormonalnego („czas do rozpoczęcia chemioterapii”) był istotnie dłuższy dla letrozolu (mediana 16,3 miesiąca, 95% CI 15 do 18 miesięcy) niż dla tamoksyfenu (mediana 9,3 miesiąca, 95% CI 8 do 12 miesięcy) (logarytmiczny test rang  $p=0,0047$ ).

### **Leczenie po uprzedniej terapii anty-estrogenowej (leczenie drugiego rzutu)**

Przeprowadzono dwa dobrze kontrolowane badania kliniczne, w których porównywano dwie dawki letrozolu (0,5 mg i 2,5 mg) z octanem megestrolu i aminoglutetymidem u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, leczonych wcześniej antyestrogenami.

Czas do progresji choroby w grupie przyjmującej letrozol w dawce 2,5 mg i w grupie otrzymującej octan megestrolu ( $p=0,07$ ) nie różnił się znamienne. Obserwowano statystycznie istotną różnicę, wskazującą na przewagę letrozolu w dawce 2,5 mg nad octanem megestrolu, w całkowitej obiektywnej odpowiedzi guza na leczenie (24% w porównaniu do 16%,  $p=0,04$ ) i czasu do wystąpienia niepowodzenia terapeutycznego ( $p=0,04$ ). Brak było istotnych różnic w przeżyciu całkowitym między badanymi ramionami ( $p=0,2$ ).

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### **Wchłanianie**

Letrozol jest szybko i całkowicie wchłaniany z układu pokarmowego. Średnia bezwzględna dostępność biologiczna wynosi 99,9%. Pokarm nieznacznie zmniejsza szybkość wchłaniania leku (mediana  $t_{max}$ : 1 godzina na czczo wobec 2 godzin po posiłku i średnie  $C_{max}$ :  $129 \pm 20,3$  nmol/l na czczo w porównaniu do  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l po posiłku) jednak nie stwierdza się zmiany wielkości wchłaniania (AUC). Niewielkiego wpływu na szybkość wchłaniania nie uważa się za istotny klinicznie, dlatego letrozol może być przyjmowany bez względu na czas posiłków.

### **Dystrybucja**

Stopień wiązania się letrozolu z białkami osocza wynosi około 60%, przy czym lek wiąże się głównie z albuminami (55%). Stężenie letrozolu w erytrocytach wynosi około 80% stężenia w osoczu. Po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego węglem  $^{14}C$  około 82% radioaktywności stanowił niezmienny związek. Dlatego też ogólny wpływ metabolitów na organizm jest niewielki. Letrozol ulega szybkiej i w dużym stopniu dystrybucji do tkanek. Jego pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

### **Metabolizm i eliminacja**

Główną drogą eliminacji letrozolu jest klirens metaboliczny do nieczynnego farmakologicznie metabolitu karbinolu ( $CL_m=2,1$  l/h), jednak jest on względnie powolny w porównaniu z przepływem krwi przez wątrobę (około 90 l/h). Stwierdzono, że zdolność do przekształcania letrozolu do tego metabolitu wykazują izoenzymy 3A4 i 2A6 cytochromu P450. Powstawanie mniej istotnych, niezidentyfikowanych metabolitów i bezpośrednie wydalanie z moczem i z kałem odgrywają jedynie mało istotną rolę w całkowitej eliminacji letrozolu. W ciągu 2 tygodni po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego węglem  $^{14}C$  zdrowym ochotniczkom po menopauzie  $88,2 \pm 7,6\%$  radioaktywności wykrywano w moczu i  $3,8 \pm 0,9\%$  w kale. Co najmniej 75% radioaktywności wykrytej w moczu w okresie do 216 godzin ( $84,7 \pm 7,8\%$  dawki) przypisywano glukuronidowi metabolitu karbinolowego, około 9% - dwóm niezidentyfikowanym metabolitom, a 6% - niezmiennemu letrozolowi.

Pozorny okres półtrwania w osoczu w fazie końcowej eliminacji wynosi około 2 dni. Po codziennym podawaniu dawki 2,5 mg stan równowagi stacjonarnej jest osiągnięty w ciągu 2–6 tygodni. Wartości stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym są około 7 razy większe niż stężenia mierzone po podaniu pojedynczej

dawki 2,5 mg i od 1,5 do 2 razy większe niż wartości w stanie stacjonarnym przewidywane na podstawie oznaczeń stężenia po podaniu pojedynczej dawki, co wskazuje na niewielką nieliniowość farmakokinetyki letrozolu po codziennym podawaniu go w dawce 2,5 mg. Ponieważ w stanie stacjonarnym stężenia utrzymują się przez cały czas, można stąd wywnioskować, że nie występuje ciągła kumulacja letrozolu.

Wiek nie wpływał na farmakokinetykę letrozolu.

#### Szczególne populacje

W badaniu obejmującym 19 ochotników z różnymi stopniami wydolności nerek (z całodobowym klirensiem kreatyniny wynoszącym od 9 do 116 ml/min) nie stwierdzono wpływu na farmakokinetykę letrozolu po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg. W podobnym badaniu obejmującym osoby z różnymi stopniami wydolności wątroby, średnie wartości AUC u ochotników z umiarkowaną niewydolnością wątroby (B według skali Childa-Pugha) były 37% większe niż u zdrowych osób, choć utrzymywały się w zakresie stwierdzanym u osób z prawidłową czynnością wątroby. Porównanie farmakokinetyki letrozolu po jednorazowym podaniu doustnym 8 mężczyznom z marskością wątroby i ciężką niewydolnością wątroby (C według skali Child-Pugh) z farmakokinetyką tego leku u zdrowych ochotników (n=8) wykazało zwiększenie AUC i okresu półtrwania o odpowiednio 95% i 187%. W związku z tym letrozol powinien być stosowany ostrożnie i po rozważeniu stosunku potencjalnego ryzyka do korzyści u takich pacjentów.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W różnych badaniach nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonych na standardowych gatunkach zwierząt, nie znaleziono dowodów świadczących o toksyczności ogólnoustrojowej lub specyficznej toksyczności narządowej leku.

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

W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych podawanych przez okres do 12 miesięcy przeprowadzonych u szczurów i psów, najważniejsze obserwacje można przypisać działaniu farmakologicznemu związku. Dla obu gatunków wartość NOAEL (ang. no-adverse effect level – graniczna dawka nie powodująca działań niepożądanych) wynosiła 0,3 mg/kg mc.

Zarówno badania *in vitro*, jak i w badania *in vivo* nad potencjałem mutagennym letrozolu nie ujawniły żadnych oznak genotoksyczności.

W trwającym 104 tygodnie badaniu nad kancerogennością leku przeprowadzonym na szczurach nie stwierdzono występowania u samców jakichkolwiek nowotworów związanych z podawaniem letrozolu. U samic stwierdzono natomiast zmniejszenie częstości występowania łagodnych i złośliwych guzów sutka dla wszystkich dawek letrozolu.

Doustne podanie letrozolu ciężarnym samicom szczura doprowadziło do niewielkiego zwiększenia częstości występowania wad rozwojowych płodów. Nie było możliwe ustalenie, czy był to pośredni skutek działania farmakologicznego leku, tj. zahamowania biosyntezy estrogenów, czy też bezpośrednie działanie własne letrozolu (patrz zalecenia w punkcie 4.3 i 4.6).

Obserwacje niekliniczne zostały ograniczone do tych, które wiążą się z uznanym działaniem farmakologicznym leku, gdyż spośród badań przeprowadzonych na zwierzętach tylko te miały znaczenie dla bezpieczeństwa stosowania u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń:

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Celuloza mikrokrystaliczna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Krzemionka koloidalna, bezwodna  
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry 02B3814:

Makrogol  
Hypromelozą  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium

Wielkości opakowań: 30 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bluefish Pharmaceuticals AB, Torsgatan 11, 111 23 Stockholm, Szwecja.

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

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

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