

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etruzil, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 2,5 mg letrozolu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Żółta, okrągła, dwuwypukła tabletkę powlekana, z napisem L900 po jednej stronie i 2,5 po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie z inwazyjnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, z obecnością receptorów hormonalnych.
- Przedłużone leczenie uzupełniające hormononozależnego inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat.
- Leczenie pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym, hormonozależnym rakiem piersi
- Zaawansowany rak piersi u kobiet po menopauzie naturalnej lub wywołanej sztucznie, leczonych wcześniej antyestrogenami, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby.
- Leczenie neoadjuwantowe u kobiet po menopauzie z HER2-ujemnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które nie kwalifikują się do chemioterapii i u których nie ma wskazań do natychmiastowej operacji.

Nie wykazano skuteczności leku u pacjentek z rakiem piersi bez receptorów hormonalnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku

Zalecana dawka leku Etruzil wynosi 2,5 mg raz dziennie. U pacjentek w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikowania dawki.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub z obecnością przerzutów leczenie produktem leczniczym Etruzil należy kontynuować do czasu ewidentnej progresji choroby nowotworowej.

W leczeniu uzupełniającym lub przedłużonym leczeniu uzupełniającym terapię produktem leczniczym Etruzil należy kontynuować przez 5 lat lub do czasu wystąpienia wznowy nowotworu, w zależności od tego co nastąpi jako pierwsze.

W leczeniu uzupełniającym można też rozważyć schemat leczenia sekwencyjnego (letrozol przez 2 lata a następnie tamosyfen przez 3 lata) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W leczeniu neoadjuwantowym terapię produktem leczniczym Etruzil można kontynuować przez 4 do 8 miesięcy, aby uzyskać optymalne zmniejszenie guza. Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, leczenie produktem leczniczym Etruzil należy przerwać i zaplanować operację i (lub) omówić z pacjentką inne możliwości leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Etruzil u dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Etruzil u dzieci i młodzieży do 17. roku życia. Dostępne dane są ograniczone i nie można sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikowania dawki produktu leczniczego Etruzil u pacjentek z zaburzoną czynnością nerek z klirensiem kreatyniny ≥ 10 ml/min. Dostępne dane dotyczące niewydolności nerek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min są niewystarczające (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikowania dawki. Produkt leczniczy Etruzil u pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stopień A lub B według skali Childa-Pugha). Dostępne dane dotyczące pacjentek z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby są niewystarczające. Pacjentki z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C według Childa-Pugha) wymagają ścisłego monitorowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Etruzil należy przyjmować doustnie. Lek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Pominiętą dawkę leku należy przyjąć tak szybko, jak to możliwe. Jeśli jednak nadchodzi już czas przyjęcia kolejnej dawki, należy pominąć zapomnianą dawkę leku i powrócić do zwykłego planu dawkowania. Nie należy podwajać dawki leku, ponieważ po podaniu dawek dobowych przekraczających zalecaną dawkę wynoszącą 2,5 mg obserwowano nieproporcjonalne zwiększenie pola AUC (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Kobiety przed menopauzą
- Ciąża (patrz punkt 4.6)
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Menopauza

U pacjentek, u których nie ma pewności, czy są po menopauzie, przed włączeniem leczenia produktem leczniczym Etruzil należy określić aktywność hormonu luteinizującego (luteinising hormone; LH), hormonu folikulotropowego (follicle-stimulating hormone; FSH) i (lub) estradiolu. Tylko kobiety po menopauzie mogą otrzymywać leczenie produktem leczniczym Etruzil.

Zaburzenia czynności nerek

Etruzil nie został przebadany u wystarczającej liczby osób z klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min. Przed podaniem produktu leczniczego Etruzil u takich chorych należy starannie rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści związane z leczeniem.

Zaburzenia czynności wątroby

U osób z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C według Childa-Pugha) ekspozycja układowa i okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji były około 2-krotnie większe w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. W związku z tym takie pacjentki wymagają ścisłej kontroli (patrz punkt 5.2).

Wpływ na kości

Etruzil jest silnym lekiem zmniejszającym stężenia estrogenów. U kobiet z wywiadem osteoporozy i (lub) złamań kostnych, lub ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia osteoporozy przed włączeniem leczenia uzupełniającego lub przedłużonego leczenia uzupełniającego należy formalnie ocenić gęstość mineralną kości i prowadzić dalszą kontrolę w czasie i po leczeniu letrozolem. W razie potrzeby należy włączyć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i prowadzić staranną obserwację. W leczeniu uzupełniającym można też rozważyć leczenie sekwencyjne (letrozol przez 2 lata a następnie tamoksyfen przez 3 lata) w zależności od profilu bezpieczeństwa u pacjentki (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1).

Inne ostrzeżenia

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Etruzil z tamoksyfenem, innymi lekami antyestrogenowymi lub lekami zawierającymi estrogeny, gdyż wymienione substancje mogą osłabiać farmakologiczne działanie letrozolu (patrz punkt 4.5).

W związku z tym, że tabletki zawierają laktozę, produkt leczniczy Etruzil nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm letrozolu przebiega częściowo 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.

Jak dotąd nie ma doświadczenia klinicznego ze stosowaniem produktu leczniczego Etruzil w połączeniu z estrogenami lub innymi lekami przeciwnowotworowymi poza tamoksyfenem. Tamoksyfen, inne leki antyestrogenowe i leki zawierające estrogeny mogą osłabiać farmakologiczne działanie letrozolu. Poza tym wykazano, że jednoczesne podawanie tamoksyfenu i letrozolu może prowadzić do znacznego zmniejszenia stężeń letrozolu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania letrozolu z tamoksyfenem, innymi lekami antyestrogenowymi lub estrogenami.

In vitro letrozol hamuje izoenzymy cytochromu P450 2A6 i w umiarkowanym stopniu 2C19, ale kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest znane. Zaleca się jednak ostrożność w razie jednoczesnego stosowania letrozolu z produktami leczniczymi, których eliminacja jest zależna przede wszystkim od tych izoenzymów i które mają wąski indeks terapeutyczny (np. fenytoina, klopidoogrel).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie okołomenopauzalnym lub w wieku rozrodczym

Produkt leczniczy Etruzil można stosować jedynie u kobiet, u których wyraźnie potwierdzono przebycie menopauzy (patrz punkt 4.4). W związku z tym, że istnieją doniesienia o wznowieniu czynności jajników w czasie leczenia produktem leczniczym Etruzil, pomimo wyraźnego stanu pomenopauzalnego na początku terapii, jeśli to konieczne, lekarz powinien omówić z pacjentką odpowiednie metody antykoncepcji.

Ciąża

Doświadczenie ze stosowaniem leku u ludzi, opisujące pojedyncze przypadki wad wrodzonych (sklejenie warg sromowych, obojnacze narządy płciowe) wskazuje, że lek stosowany w czasie ciąży może powodować wady rozwojowe. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Etruzil jest przeciwwskazany w czasie ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

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

Etruzil jest przeciwwskazany w czasie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Farmakologiczne działanie letrozolu polega na zmniejszaniu produkcji estrogenów poprzez hamowanie aromatazy. U kobiet przed menopauzą hamowanie syntezy estrogenów prowadzi na drodze sprzężenia zwrotnego do wzrostu stężeń gonadotropin (LH, FSH). Z kolei zwiększone stężenia FSH pobudzają wzrost pęcherzyków i mogą indukować owulację.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Etruzil ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W związku z tym, że w czasie stosowania Etruzil obserwowano zmęczenie i zawroty głowy, a w niezbyt częstych przypadkach opisywano senność, w czasie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych zaleca się ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania reakcji niepożądanych po letrozolu określono głównie na podstawie danych zebranych z badań klinicznych.

Reakcje niepożądane występowały nawet u 1/3 leczonych letrozolem pacjentek mających przerzuty nowotworowe i u około 80% pacjentek otrzymujących leczenie uzupełniające lub przedłużone leczenie uzupełniające. Większość reakcji niepożądanych występowała w pierwszych tygodniach leczenia.

Do najczęstszych reakcji niepożądanych opisywanych w badaniach klinicznych należą: uderzenia gorąca, hipercholesterolemia, bóle stawów, zmęczenie, nasilone poty i nudności.

Inne istotne reakcje niepożądane, jakie mogą występować podczas leczenia letrozolem są to: zdarzenia dotyczące kości, takie jak osteoporoza i (lub) złamania kości oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zdarzenia mózgowo-naczyniowe i zakrzepowo-zatorowe). Częstości występowania tych reakcji niepożądanych przedstawiono w tabeli 1.

Tabelaryczne zestawienie reakcji niepożądanych

Częstość występowania reakcji niepożądanych po letrozolu określono głównie na podstawie danych zebranych z badań klinicznych.

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano następujące działania niepożądane, wymienione w tabeli 1.

Tabela 1.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości ich występowania, jako pierwsze wymieniając te, które występują najczęściej, wykorzystując następujące kategorie: bardzo często $\geq 1/10$, często

≥1/100 do <1/10, niezbyt często ≥1/1000 do <1/100, rzadko ≥1/10 000 do <1/1000, bardzo rzadko <1/10 000, częstość nieznana (na podstawie dostępnych danych nie można określić częstości występowania).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: Zakażenie układu moczowego

Nowotwory, łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)

Niezbyt często: Ból guza¹

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: Reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: Hipercholesterolemia

Często: Brak łaknienia, zwiększenie łaknienia

Zaburzenia psychiczne

Często: Depresja

Niezbyt często: Lęk (w tym nerwowość), drażliwość

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Bóle głowy, zawroty głowy

Niezbyt często: Senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, zaburzenia czucia (w tym parestezje i osłabienie czucia), zaburzenia smaku, zdarzenia mózgowo-naczyniowe, zespół cieśni nadgarstka

Zaburzenia oka

Niezbyt często: Zaćma, podrażnienie oka, nieostre widzenie

Zaburzenia serca

Często: Kołatanie serca¹

Niezbyt często: Tachykardia, incyenty niedokrwienia serca (pojawienie się nowej lub zaostrzenie istniejącej dławicy piersiowej, dławica wymagająca leczenia chirurgicznego, zawał mięśnia serca i niedokrwienie mięśnia serca)

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: Uderzenia gorąca

Często: Nadciśnienie

Niezbyt często: Zakrzepowe zapalenie żył (w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i głębokich)

Rzadko: Zatorowość płucna, zakrzepica tętnicza, udar niedokrwienny mózgu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Duszność, kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Nudności, niestrawność¹, zaparcie, bóle brzucha, biegunka, wymioty

Niezbyt często: Suchość w ustach, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej¹

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia, żółtaczka

O nieznannej częstości: Zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Zwiększona potliwość

Często: Łysienie, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, plamisto-grudkowa, łuszczycopodobna, pęcherzykowa), suchość skóry

Niezbyt często: Świąd skóry, pokrzywka

O nieznannej częstości: Obrzęk naczynioruchowy, marwica toksyczno-rozplywna naskórka, rumień wielopostaciowy

Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej

Bardzo często: Bóle stawów

Często: Bóle mięśni, bóle kości¹, osteoporoza, złamania kości, zapalenie stawów

Nieznana: Palec zatrzaskujący

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Częstsze oddawanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Krwawienie z dróg rodnych

Niezbyt często: Wydzielina z pochwy, suchość w pochwie, ból piersi

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Zmęczenie (w tym osłabienie, złe samopoczucie)

Często: Obrzęki obwodowe, ból w klatce piersiowej

Niezbyt często: Ogólny obrzęk, gorączka, suchość błon śluzowych, wzmożone pragnienie

Badania diagnostyczne

Często: Zwiększenie masy ciała

Niezbyt często: Zmniejszenie masy ciała

¹ Działania niepożądane po zastosowaniu produktu leczniczego opisywane jedynie u chorych z przerzutami

Niektóre działania niepożądane w czasie leczenia uzupełniającego były opisywane z istotnie różną częstością. Poniższe tabele dostarczają informacji o istotnych różnicach w występowaniu reakcji niepożądanych podczas monoterapii letrozolem w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem oraz terapią sekwencyjną letrozolem i tamoksyfenem:

Tabela 2. Uzupełniająca monoterapia letrozolem w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem – zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice w częstości występowania

	Letrozol, częstość występowania		Tamoksyfen, częstość występowania	
	n=2448		n=2447	
	Podczas leczenia (mediana 5 lat)	Jakikolwiek czas po randomizacji (mediana 8 lat)	Podczas leczenia (mediana 5 lat)	Jakikolwiek czas po randomizacji (mediana 8 lat)
Złamania kości	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Osteoporoza	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Zawał mięśnia serca	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Hiperplazja endometrium/ rak	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

endometrium		
Uwaga: „Podczas leczenia” obejmuje 30 dni po podaniu ostatniej dawki. „Dowolny czas” obejmuje czas obserwacji po zakończeniu lub przerwaniu leczenia w ramach badania. Różnice w oparciu o współczynnik ryzyka i 95% przedziały ufności.		

Tabela 3. Leczenie sekwencyjne w porównaniu z letrozolem w monoterapii – zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice w częstości występowania

	Letrozol, monoterapia	Letrozol-> tamoksyfen	Tamoksyfen-> letrozol
	n=1535	n=1527	n=1541
	5 lat	2 lata->3 lata	2 lata-> 3 lata
Złamania kości	10%	7,7%*	9,7%
Zaburzenia proliferacyjne endometrium	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hipercholesterolemia	52,5%	44,2%*	40,8%*
Uderzenia gorąca	37,6%	41,7%**	43,9%**
Krwawienie z dróg rodnych	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Istotnie mniej przy monoterapii letrozolem			
** Istotnie więcej niż przy monoterapii letrozolem			
Uwaga: Okres zgłaszania obejmował okres w czasie leczenia lub w ciągu 30 dni po zakończeniu leczenia.			

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane dotyczące serca

W leczeniu uzupełniającym, oprócz danych przedstawionych w tabeli 2., zgłaszano następujące zdarzenia niepożądane podczas stosowania odpowiednio letrozolu i tamoksyfenu (mediana czasu leczenia 60 miesięcy plus 30 dni): dławica wymagająca leczenia operacyjnego (1,0% w porównaniu z 1,0%); niewydolność serca (1,1% w porównaniu z 0,6%); nadciśnienie (5,6% w porównaniu z 5,7%); zdarzenie mózgowo-naczyniowe i (lub) przemijający napad niedokrwienny mózgu (2,1% w porównaniu z 1,9%).

W przedłużonym leczeniu uzupełniającym podczas stosowania odpowiednio letrozolu (mediana czasu leczenia 5 lat) i placebo (mediana czasu podawania 3 lata) opisywano: dławicę wymagającą leczenia operacyjnego (0,8% w porównaniu z 0,6 %); pojawienie się nowej lub zaostrzenie istniejącej dławicy piersiowej (1,4% w porównaniu z 1,0%); zawał mięśnia serca (1,0% w porównaniu z 0,7%); zdarzenie zakrzepowo-zatorowe* (0,9% w porównaniu z 0,3%); udar mózgu i (lub) przemijający napad niedokrwienny mózgu* (1,5% w porównaniu z 0,8%).

Zdarzenia oznaczone * występowały w obu ramionach badania z częstością różniącą się w sposób istotny statystycznie.

Działania niepożądane dotyczące układu szkieletowego

Dane na temat bezpieczeństwa dotyczącego układu kostnego przedstawiono w tabeli 2.

W przedłużonym leczeniu uzupełniającym złamania kości lub osteoporoza występowały u istotnie większej liczby chorych leczonych letrozolem (złamania kości 10,4%, osteoporoza 12,2%) niż u chorych w ramieniu placebo (odpowiednio 5,8% i 6,4%). Mediana czasu leczenia wynosiła 5 lat dla letrozolu i 3 lata dla placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Opisano pojedyncze przypadki przedawkowania letrozolu.

Nie jest znane żadne specyficzne leczenie przedawkowania. Postępowanie powinno polegać na leczeniu objawowym i podtrzymującym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leczenie endokrynologiczne. Antagoniści hormonów i leki powiązane: inhibitor aromatazy, kod ATC: L02BG04.

Rezultat działania farmakodynamicznego

W przypadkach, gdy wzrost tkanki guza zależy od obecności estrogenów, wyeliminowanie stymulacji wzrostu nowotworu przez estrogeny jest niezbędnym warunkiem uzyskania odpowiedzi nowotworu na leczenie. Stosuje się wówczas terapię endokrynologiczną. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie pod wpływem działania enzymu - aromatazy, która przekształca androgeny nadnerczowe, przede wszystkim androstendion i testosteron, do estronu i estradiolu. Supresję biosyntezy estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej można więc uzyskać poprzez specyficzne zahamowanie enzymu aromatazy.

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazę poprzez kompetycyjne wiązanie się z hемом cytochromu P450 aromatazy prowadząc do zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których jest obecny.

U zdrowych kobiet po menopauzie pojedyncze dawki letrozolu 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg hamują stężenia estronu i estradiolu w surowicy odpowiednio o 75%, 78% i 78% w stosunku do stanu wyjściowego. Maksymalną supresję uzyskuje się w okresie 48-78 godzin.

U kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi dobowe dawki 0,1 mg do 5 mg zmniejszają stężenia estradiolu, estronu i siarczanu estronu w osoczu o 75-95% w stosunku do wartości wyjściowych u wszystkich leczonych pacjentek. Po zastosowaniu dawek 0,5 mg i większych wiele wyników oznaczeń estronu i siarczanu estronu znajduje się poniżej progu detekcji w wykonywanych testach, co wskazuje na silniejszą supresję estrogenów po zastosowaniu tych dawek. U wszystkich tych chorych supresja estrogenów utrzymywała się przez cały okres leczenia.

Letrozol hamuje aktywność aromatazy w sposób wysoce specyficzny. Nie obserwowano zaburzenia steroidogenezy w nadnerczach. Nie stwierdzano istotnych klinicznie zmian w zakresie stężeń kortyzolu, aldosteronu, 11-dezoksykortyzolu, 17-hydroksyprogesteronu i ACTH w osoczu ani w zakresie aktywności reninowej osocza u kobiet po menopauzie leczonych dobowymi dawkami letrozolu od 0,1 mg do 5 mg. Test stymulacji ACTH, przeprowadzany po 6 i 12 tygodniach leczenia dobowymi dawkami 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg i 5 mg nie wykazał żadnego zmniejszenia

produkcji aldosteronu lub kortyzolu. Nie ma więc potrzeby suplementacji glikokortykoidów ani mineralokortykoidów.

Nie zauważono żadnych zmian w osoczowych stężeniach androgenów (androstendionu i testosteronu) u zdrowych kobiet po menopauzie po pojedynczych dawkach letrozolu 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg ani w osoczowych stężeniach androstendionu u pacjentek po menopauzie leczonych dobowymi dawkami od 0,1 mg do 5 mg, co wskazuje, że blokada biosyntezy estrogenów nie powoduje akumulacji prekursorów androgenów. Letrozol nie powoduje u chorych zmian w stężeniu LH i FSH w osoczu ani nie wpływa na czynność tarczycy, ocenianą na podstawie TSH, T4 i testu wychwyty T3.

Leczenie uzupełniające

Badanie BIG 1-98

Badanie BIG 1-98 było to wieloośrodkowe, podwójnie ślepe badanie, w którym ponad 8000 kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptora hormonalnego rozdzielono losowo do jednej z następujących grup leczenia:

- A. tamoksyfen przez 5 lat
- B. letrozol przez 5 lat
- C. tamoksyfen przez 2 lata a następnie letrozol przez 3 lata
- D. letrozol przez 2 lata a następnie tamoksyfen przez 3 lata

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez choroby (disease-free survival; DFS); drugorzędowymi punktami końcowymi w ocenie skuteczności były: czas do pojawienia się przerzutów odległych (time to distant metastasis; TDM), przeżycie bez przerzutów odległych (distant disease-free survival; DDFS), całkowite przeżycie (overall survival; OS), przeżycie bez choroby układowej (systemic disease-free survival; SDFS), inwazyjny rak w drugiej piersi i czas do wznowy raka piersi.

Wyniki dotyczące skuteczności dla mediany okresu obserwacji 26 i 60 miesięcy

Dane w tabeli 4. są to wyniki pierwszorzędowej analizy głównej (Primary Core Analysis; PCA) uzyskane na podstawie danych z ramion monoterapii (A i B) i 2 ramion, w których zmieniano leczenie (C i D), dla mediany czasu leczenia 24 miesiące i mediany czasu obserwacji 26 miesięcy oraz dla mediany czasu leczenia 32 miesiące i mediany czasu obserwacji 60 miesięcy.

Wskaźniki 5-letniego DFS wynosiły 84% dla letrozolu i 81,4% dla tamoksyfenu.

Tabela 4 Pierwszorzędowa analiza główna: przeżycie bez choroby i przeżycie całkowite, mediana obserwacji 26 miesięcy i 60 miesięcy (populacja wyodrębniona zgodnie z zamiarem leczenia [intention-to-treat; ITT])

Pierwszorzędowa analiza główna						
	Mediana okresu obserwacji 26 miesięcy			Mediana okresu obserwacji 60 miesięcy		
	Letrozol N=4003	Tamoksyfen N=4007	HR ¹ (95% CI) P	Letrozol N=4003	Tamoksyfen N=4007	HR ¹ (95% CI) P
Przeżycie bez choroby (DFS) (pierwszorzędowy)- Zdarzenia (definicja wg protokołu ²)	351	428	0,81 (0,70;0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77;0,96) 0,008
Przeżycie całkowite (OS) (drugorzędowy) Liczba zgonów	166	192	0,86 (0,70;1,06)	330	374	0,87 (0,75;1,01)

HR = hazard względny (hazard ratio); CI = przedział ufności (confidence interval)

¹ Logarytmiczny test rang, stratyfikacja według opcji randomizacji i stosowania chemioterapii (tak/nie)

² Zdarzenia DFS: wznowa miejscowa, odległy przerzut, inwazyjny rak w drugiej piersi, drugi nowotwór złośliwy (inny niż nowotwór piersi), zgon z jakiegokolwiek powodu bez wcześniejszego zdarzenia związanego z chorobą nowotworową.

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

Uaktualnione długoterminowe wyniki analizy skuteczności letrozolu w monoterapii w porównaniu z tamoksyfenem w monoterapii z uwzględnieniem wyłącznie ramion monoterapii (Monotherapy Arms Analysis; MAA) (mediana czasu leczenia uzupełniającego: 5 lat) przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Analiza ramion monoterapii (MAA): przeżycie bez choroby i przeżycie całkowite dla mediany okresu obserwacji 73 miesiące (populacja wyodrębniona zgodnie z zamiarem leczenia [ITT])

	Letrozol n=2463	Tamoksyfen n=2459	Hazard względny ¹ (95% CI)	Wartość P
Zdarzenia decydujące o przeżyciu bez choroby (DFS) (pierwszorzędowy) ²	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,03
Czas do wystąpienia przerzutów odległych (drugorzędowy)	301	342	0,86 (0,74; 1,01)	0,045
Przeżycie całkowite (OS) (drugorzędowy) – zgony	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
Analiza ucięta przeżycia bez choroby (DFS) ³	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Analiza ucięta przeżycia całkowitego (OS) ³	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

¹ Logarytmiczny test rang, stratyfikacja według opcji randomizacji i stosowania chemioterapii (tak/nie)

² Zdarzenia DFS: wznowa miejscowa, odległy przerzut, inwazyjny rak w drugiej piersi, drugi nowotwór złośliwy (inny niż nowotwór piersi), zgon z jakiegokolwiek powodu bez wcześniejszego zdarzenia związanego z chorobą nowotworową.

³ Obserwacje w ramieniu tamoksyfenu zakończone w dniu selektywnej zmiany leczenia na letrozol.

Analiza leczenia sekwencyjnego (Sequential Treatments Analysis; STA)

Analiza leczenia sekwencyjnego (STA) ma odpowiedzieć na drugie podstawowe pytanie postawione w badaniu BIG-1, czyli: czy sekwencyjne leczenie tamoksyfenem i letrozolem może być lepsze od monoterapii. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie przeżycia bez choroby (DFS), przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez choroby układowej (SDFS) i przeżycia bez przerzutów odległych (DDFS) po zmianie leczenia w stosunku do monoterapii (Tabela 6).

Tabela 6. Analiza przeżycia bez choroby dla leczenia sekwencyjnego (STA) z letrozolem jako pierwszym lekiem endokrynologicznym (populacja STA, w której zmieniono leczenie)

	N	Liczba zdarzeń ¹	Hazard względny ²	(97,5% przedział ufności)	Wartość P w modelu Cox modelu Coxa
[Letrozol →]tamoksyfen	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Letrozol	1463	249			

- ¹ Zgodnie z definicją podaną w protokole, z uwzględnieniem drugiego nowotworu złośliwego poza rakiem płuc, po zmianie leczenia / powyżej 2 lat
- ² Skorygowano względem stosowania chemioterapii

Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie re przeżycia bez choroby (DFS), przyżycia całkowitego (OS), przeżycia bez choroby układowej (SDFS) i przeżycia bez przerzutów odległych (DDFS) w żadnym z porównań par w analizie STA po randomizacji (tabela 7.).

Tabela 7. Analizy przeżycia całkowitego dla leczenia sekwencyjnego po randomizacji (Sequential Treatments Analyses from randomisation; STA-R) (populacja STA-R ITT)

	Letrozol → tamoksyfen	Letrozol
Liczba pacjentek	1540	1546
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (według definicji w protokole)	330	319
Hazard względny ¹ (99% CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol → tamoksyfen	Tamoksyfen²
Liczba pacjentek	1540	1548
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (według definicji w protokole)	330	353
Hazard względny ¹ (99% CI)	0,92 (0,75; 1,12)	

¹ Skorygowano względem stosowania chemoterapii (tak/nie).

² Po rozkodowaniu w 2005 roku 626 (40%) pacjentki z ramienia tamoksyfenu zostały selektywnie przestawionych na leczenie letrozolem.

Badanie D2407

Badanie D2407 jest to otwarte, randomizowane, wieloośrodkowe, porejestacyjne badanie bezpieczeństwa skonstruowane w celu porównania wpływu leczenia uzupełniającego letrozolem i tamoksyfenem na gęstość mineralną kości (bone mineral density; BMD) i stężenia lipidów w surowicy. W sumie 262 pacjentki zostały rozdzielone losowo albo do leczenia letrozolem przez 5 lat, albo do leczenia tamoksyfenem przez 2 lata z następczym leczeniem letrozolem przez 3 lata.

Po 24 miesiącach stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego; w grupie letrozolu stwierdzono zmniejszenie BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (L2-L4) o 4,1% (mediana) w porównaniu ze wzrostem o 0,3% (mediana) w grupie tamoksyfenu.

W ciągu 2 lat leczenia u żadnej pacjentki z prawidłową wyjściową BMD nie doszło do rozwoju osteoporozy a w okresie leczenia osteoporoza rozwinęła się tylko u 1 pacjentki z obecną wyjściową osteopenią (wskaźnik T -1,9) (ocena centralna).

Wyniki dla BMD kości biodrowej były podobne do wyników dla kręgosłupa lędźwiowego, jednak były mniej wyraźne.

Między ocenianymi ramionami leczenia nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania złamań – 15% w ramieniu letrozolu, 17% w ramieniu tamoksyfenu.

Mediana stężeń cholesterolu całkowitego w ramieniu tamoksyfenu zmniejszyła się o 16% po 6 miesiącach w porównaniu z wartościami wyjściowymi a spadek ten utrzymywał się na kolejnych wizytach aż do 24. miesiąca. W ramieniu letrozolu stężenia cholesterolu całkowitego były względnie stałe przez cały czas badania, wykazując statystycznie istotną różnicę na korzyść tamoksyfenu w każdym punkcie czasowym.

Przedłużone leczenie uzupełniające (MA-17)

W wielośrodkowym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu z randomizacją (MA-17) ponad 5100 kobiet po menopauzie z rakiem piersi z receptorami hormonalnymi lub o nieznanym statusie receptorowym, które ukończyły terapię uzupełniającą tamoksyfenem (4,5 do 6 lat), rozdzielono losowo na okres 5 lat albo do grupy otrzymującej letrozol, albo do grupy otrzymującej placebo letrozolu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez choroby, zdefiniowane jako okres od randomizacji do wystąpienia wznowy miejscowej, przerzutów odległych lub raka drugiej piersi, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpiło jako pierwsze.

Pierwsza planowa analiza pośrednia, przeprowadzona po okresie obserwacji około 28 miesięcy (mediana) (25% pacjentek pozostawało pod obserwacją przez co najmniej 38 miesięcy) wykazała, że letrozol istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu raka piersi, o 42% w porównaniu z placebo (hazard względny [hazard ratio; HR] 0,58; 95% przedział ufności [confidence interval; CI] 0,45; 0,76; $p=0,00003$). Przewagę letrozolu obserwowano niezależnie od stanu węzłów. Nie obserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do przeżycia całkowitego: Letrozol 51 zgonów; placebo 62 zgony; HR 0,82; 95% CI 0,56; 1,19).

W związku z tym po dokonaniu pierwszej analizy pośredniej badanie zostało odkodowane i kontynuowane jako próba otwarta, a pacjentki z ramienia placebo można było przestawić na letrozol stosowany przez okres do 5 lat. Ponad 60% pacjentek spełniających kryteria włączenia (bez choroby w chwili rozkodowania badania) zdecydowało się na zmianę terapii na letrozol. Ostateczna analiza objęła 1551 kobiet, które przestawiono z placebo na letrozol po okresie czasu od ukończenia uzupełniającej terapii tamoksyfenem wynoszącym 31 miesięcy (mediana; zakres od 12 do 106 miesięcy). Mediana długości leczenia letrozolem po zmianie terapii wynosiła 40 miesięcy.

Ostateczna analiza wyników przeprowadzona dla mediany okresu obserwacji 62 miesiące potwierdziła istotne zmniejszenie ryzyka wznowy raka piersi podczas stosowania letrozolu.

Tabela 8. Przeżycie bez choroby i przeżycie całkowite (populacja ITT po modyfikacji)

	Mediana okresu obserwacji 28 miesięcy			Mediana okresu obserwacji 62 miesiące		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² Wartość P	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² Wartość P
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, z uwzględnieniem wszystkich zgonów						
Zdarzenia	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49;0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77;1,03)
Wskaźnik 5-letniego DFS	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Przerzuty odległe						
Zdarzenia	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70; 1,10)
Przeżycie całkowite						
Zgony	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95;

						1,36)
Zgony ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = współczynnik ryzyka; CI = przedział ufności

¹ W chwili odkodowania badania w 2003 r. u 1551 pacjentek zrandomizowanych do grupy placebo (60% pacjentek spełniających kryteria zmiany leczenia, tzn. pozostających w okresie remisji) przeszło na leczenie letrozolem po 31 miesiącach (mediana) od randomizacji. W przedstawionych tu analizach nie uwzględniono selektywnych zmian leczenia.² Stratyfikacja z uwzględnieniem statusu receptorowego, stanu węzłów chłonnych i wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej.

³ Definicja protokołu dla zdarzeń mających wpływ na przeżycie bez choroby: wznowa miejscowa, przerzut odległy lub rak drugiej piersi.

⁴ Analiza wykazała odcięcie czasu obserwacji w momencie (dniu) zmiany leczenia (jeśli taka zmiana miała miejsce) w grupie placebo.⁵ Mediana okresu obserwacji 62 miesiące.

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

W części badania MA-17, poświęconej ocenie kości, w której pacjentki otrzymywały wapń w skojarzeniu z witaminą D, w grupie letrozolu stwierdzono większy spadek BMD w stosunku do wartości wyjściowej niż w grupie placebo. Jedyna różnica istotna statystycznie wystąpiła po 2 latach i dotyczyła BMD kości biodrowej (mediana zmniejszenia BMD w grupie letrozolu wynosiła 3,8% w porównaniu z 2% w grupie placebo).

W części badania MA-17 poświęconej ocenie lipidów nie stwierdzono istotnych różnic między letrozolem a placebo ani w zakresie stężenia cholesterolu całkowitego ani w zakresie stężeń innych frakcji lipidowych.

W najnowszej części badania poświęconej ocenie jakości życia nie stwierdzono istotnych różnic między leczonymi grupami w zakresie wyników kwestionariusza SF-36 uzyskanych łącznie dla komponenty oceniającej stan fizyczny, łącznie dla komponenty oceniającej stan psychiczny i indywidualnie dla poszczególnych domen. W skali MENQOL istotnie więcej kobiet w ramieniu letrozolu niż w ramieniu placebo niepokoiło się (głównie w pierwszym roku leczenia) objawami związanymi z niedoborem estrogenów – uderzeniami gorąca i suchością pochwy. Objawem, który niepokoił większość pacjentek w obu ramionach badania, były bóle mięśni, z różnicą istotną statystycznie na korzyść placebo.

Leczenie neoadjuwantowe

Przeprowadzono podwójnie ślepe badanie (P024) z udziałem 337 pacjentek z rakiem piersi po menopauzie, które losowo rozdzielono na okres 4 miesięcy albo do leczenia letrozolem w dawce 2,5 mg, albo do leczenia tamoksyfenem. W chwili rozpoczęcia badania u wszystkich pacjentek stwierdzano nowotwór w stadium zaawansowania T2-T4c, N0-2, M0, z receptorami estrogenowymi (ER) i (lub) progesteronowymi (PgR) i żadna z pacjentek nie kwalifikowała się do leczenia chirurgicznego oszczędzającego piersi. Na podstawie oceny klinicznej odnotowano 55% obiektywnych odpowiedzi w ramieniu letrozolu w porównaniu z 36% w ramieniu tamoksyfenu ($p < 0,001$). Wyniki te zostały potwierdzone badaniem ultrasonograficznym (letrozol 35% w porównaniu z tamoksyfenem 25%, $p = 0,04$) oraz mammograficznym (letrozol 34% w porównaniu z tamoksyfenem 16%, $p < 0,001$). W sumie 45% pacjentek z grupy letrozolu w porównaniu z 35% pacjentek z grupy tamoksyfenu ($p = 0,02$), zostało poddanych terapii oszczędzającej piersi. W 4-miesięcznym okresie przedoperacyjnym u 12% pacjentek leczonych letrozolem i u 17% pacjentek leczonych tamoksyfenem nastąpiła progresja choroby, stwierdzana w ocenie klinicznej.

Leczenie pierwszego rzutu

Przeprowadzono 1 kontrolowane, podwójnie ślepe badanie kliniczne porównujące letrozol w dawce 2,5 mg z tamoksyfenem w dawce 20 mg, jako leki pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z

zaawansowanym rakiem piersi. U 907 badanych kobiet wykazano przewagę letrozolu nad tamoksyfenem w zakresie czasu do wystąpienia progresji choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz w zakresie całkowitej obiektywnej odpowiedzi na leczenie, czasu do niepowodzenia leczenia i korzyści klinicznych.

Wyniki zestawiono w tabeli 9.:

Tabela 9. Wyniki dla mediany okresu obserwacji 32 miesiące

Zmienna	Statystyka	Letrozol N=453	Tamoksyfen N=454
Czas do progresji	Mediana (95%CI dla mediany)	9,4 miesiący (8,9; 11,6 miesiący)	6,0 miesiący (5,4; 6,3 miesiący)
	Hazard względny (HR) (95% CI dla HR) <i>P</i>	0,72 (0,62; 0,83) <i>p</i> < 0,0001	
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (objective response rate; ORR)	Pełna odpowiedź na leczenie (complete response; CR) + częściowa odpowiedź na leczenie (partial response; PR) (95% CI dla wskaźnika)	145 (32%) (28; 36%)	95 (21%) (17; 25%)
	Iloraz szans (odds ratio; OR) (95% CI dla OR) <i>P</i>	1,78 1,32; 2,40 <i>P</i> =0,0002	

Czas do progresji choroby był istotnie dłuższy, a wskaźnik odpowiedzi istotnie większy w grupie otrzymującej letrozol, niezależnie od wcześniejszego stosowania antyestrogenowej terapii uzupełniającej. Czas do progresji był istotnie dłuższy w grupie otrzymującej letrozol, niezależnie od głównej lokalizacji choroby. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 12,1 miesiący dla letrozolu i 6,4 miesiący dla tamoksyfenu u pacjentek z chorobą ograniczoną do tkanek miękkich oraz 8,3 miesiący dla letrozolu i 4,6 miesiący dla tamoksyfenu u pacjentek z przerzutami do narządów mięszszowych.

Konstrukcja badania umożliwiała pacjentkom przejście na drugi lek w momencie progresji choroby lub przerwanie udziału w badaniu. Około 50% pacjentek przeszło do drugiego ramienia badania, a zmiany leczenia praktycznie zostały zakończone do 36 miesiąca. Mediana czasu do zmiany leczenia wyniosła 17 miesiący (zmiana z letrozolu na tamoksyfen) i 13 miesiący (zmiana z tamoksyfenu na letrozol).

Stosowanie letrozolu w terapii pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi zapewniło medianę całkowitego przeżycia na poziomie 34 miesiące w porównaniu z 30 miesiącami w przypadku stosowania tamoksyfenu (*P* = 0,53 w logarytmicznym teście rang, różnica nieistotna). Brak korzyści ze stosowania letrozolu w odniesieniu do przeżycia całkowitego można wyjaśnić naprzemmiennym układem badania.

Leczenie drugiego rzutu

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

Czas do progresji choroby nie różnił się w sposób istotny między letrozolem w dawce 2,5 mg a octanem megestrolu (P = 0,07). Statystycznie istotne różnice na korzyść letrozolu 2,5 mg w porównaniu z octanem megestrolu zaobserwowano w odniesieniu do wskaźnika całkowitej obiektywnej odpowiedzi guza na leczenie (24% w porównaniu z 16%, P = 0,04) oraz czasu do niepowodzenia leczenia (P = 0,04). Całkowite przeżycie nie różniło się istotnie między ramionami badania (P = 0,2).

W drugim badaniu wskaźnik odpowiedzi na leczenie nie różnił się istotnie między grupą leczoną letrozolem w dawce 2,5 mg a grupą leczoną aminoglutetymidem (P = 0,06). Letrozol w dawce 2,5 mg wykazywał istotną statystycznie przewagę nad aminoglutetymidem w zakresie czasu do wystąpienia progresji (P = 0,008), czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia (P = 0,003) i przeżycia całkowitego (P = 0,002).

Rak piersi u mężczyzn

Nie badano stosowania letrozolu u mężczyzn z rakiem piersi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Letrozol szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego (średnia absolutna biodostępność: 99,9%). Pokarm nieznacznie spowalnia wchłanianie leku (mediana t_{max} wynosiła 1 godz. na czczo i 2 godz. po posiłku a średnie C_{max} 129 ± 20,3 nmol/l na czczo i 98,7 ± 18,6 nmol/l po posiłku), ale wielkość wchłaniania (pole pod krzywą osoczowego stężenia leku w czasie; AUC) się nie zmienia. Uważa się, że ten niewielki wpływ pokarmu na szybkość wchłaniania leku nie ma znaczenia klinicznego i w związku z tym letrozol można podawać z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dystrybucja

Letrozol wiąże się z białkami osocza w około 60%, głównie z albuminami (55%). Stężenie letrozolu w erytrocytach wynosi około 80% stężenia w osoczu. Po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego ¹⁴C za około 82% radioaktywności w osoczu odpowiadał niezmienny związek. Ekspozycja układowa na metabolity jest więc niewielka. Letrozol ulega szybkiej i intensywnej dystrybucji do tkanek. Rzeczywista objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej wynosi około 1,87±0,47 l/kg.

Metabolizm

Klirens metaboliczny do farmakologicznie nieaktywnego metabolitu karbinolu jest głównym szlakiem eliminacji letrozolu (CL_m=2,1 l/godz.), ale stosunkowo powolnym w porównaniu z wątrobowym przepływem krwi (około 90 l/godz.). Wykazano, że izoenzymy 3A4 i 2A6 cytochromu P450 są zdolne do przekształcania letrozolu do jego metabolitu. Powstawanie mniej istotnych, niezidentyfikowanych metabolitów i bezpośrednie wydalanie z moczem i kałem odgrywają jedynie niewielką rolę w całkowitej eliminacji letrozolu. W ciągu 2 tygodni od podania 2,5 mg letrozolu znakowanego ¹⁴C u zdrowych ochotniczek po menopauzie 88,2 ± 7,6% radioaktywności stwierdzano w moczu a 3,8 ± 0,9% w kale. Co najmniej 75% radioaktywności stwierdzanej w moczu w okresie do 216 godzin (84,7 ± 7,8% dawki) przypisuje się glukuronidowi karbinolu, około 9% 2 niezidentyfikowanym metabolitom a 6% niezmiennemu letrozolowi.

Eliminacja

Rzeczywisty półokres eliminacji z osocza w fazie terminalnej wynosi około 4 dni. Po codziennym podawaniu 2,5 mg stan równowagi dynamicznej jest osiągnięty w ciągu 2 do 6 tygodni. Stężenia w osoczu w stanie równowagi dynamicznej są około 7 razy większe od stężeń oznaczonych po pojedynczej dawce 2,5 mg i około 1,5 do 2 razy większe od wartości w stanie równowagi dynamicznej przewidywanych na podstawie stężeń oznaczonych po pojedynczej dawce, co wskazuje na nieznaczną nielinearność farmakokinetyki letrozolu przy codziennym podawaniu dawki 2,5 mg. W związku z tym, że stężenia w stanie równowagi dynamicznej utrzymują się w czasie, można wyciągnąć wniosek, że ciągła akumulacja letrozolu nie ma miejsca.

Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka letrozolu była proporcjonalna do dawki po podaniu pojedynczych dawek doustnych do 10 mg (zakres dawek: 0,01 do 30 mg) oraz po podaniu dawek dobowych w wysokości do 1,0 mg (zakres dawek: 0,1 do 5 mg). Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 30 mg obserwowano niewielkie, nieproporcjonalne do dawki zwiększenie wartości AUC. Dysproporcja prawdopodobnie wynika z wysycenia metabolicznych procesów eliminacji. Stężenie w stanie stacjonarnym było osiągnięte po 1 - 2 miesiącach we wszystkich badanych schematach dawkowania (0,1 – 5,0 mg/dobę).

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę letrozolu.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu obejmującym 19 ochotników z różnego stopnia upośledzeniem czynności nerek (24-godzinny klirens kreatyniny 9-116 ml/min) nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce letrozolu po pojedynczej dawce 2,5 mg. Oprócz powyższego badania oceniającego wpływ zaburzeń czynności nerek na działanie letrozolu, przeprowadzono analizę kowariancji z wykorzystaniem danych z dwóch badań osiowych (badanie AR/BC2 i badanie AR/BC3). Szacowany klirens kreatyniny (CLcr) [zakres wartości w badaniu AR/BC2: 19 do 187 ml/min; zakres wartości w badaniu AR/BC3: 10 do 180 ml/min] wykazał brak statystycznie istotnego związku pomiędzy minimalnymi stężeniami letrozolu w osoczu w stanie stacjonarnym (C_{min}). Ponadto, dane z badań AR/BC2 i AR/BC3 w leczeniu drugiego rzutu raka piersi z przerzutami nie dostarczyły dowodów na niekorzystny wpływ letrozolu na CLcr lub zaburzenia czynności nerek. Biorąc to pod uwagę, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek (CLcr ≥ 10 ml/min). Informacje od pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CLcr < 10 ml/min) są nieliczne.

Zaburzenia czynności wątroby

W podobnym badaniu obejmującym osoby z różnego stopnia upośledzeniem czynności wątroby średnie wartości AUC u ochotników z umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby (stopień B wg Childa-Pugha) były o 37% większe niż u osób zdrowych, ale nadal mieściły się w zakresie stwierdzanym u osób bez upośledzenia funkcji wątroby. W badaniu porównującym farmakokinetykę letrozolu po pojedynczej dawce doustnej u 8 mężczyzn z marskością wątroby i ciężkim upośledzeniem czynności wątroby (stopień C wg Childa-Pugha) z wynikami uzyskanymi u zdrowych ochotników (N=8) stwierdzono zwiększenie AUC i t_{1/2} odpowiednio o 95% i 187%. W związku z tym u chorych z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby letrozol należy podawać ostrożnie i po starannym wyważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka u każdego indywidualnego pacjenta.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W różnych przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa prowadzonych na standardowych gatunkach zwierząt nie uzyskano dowodów na toksyczność układową lub w narządach docelowych.

Letrozol wykazywał toksyczność ostrą niewielkiego stopnia u gryzoni otrzymujących dawki do 2000 mg/kg. U psów letrozol powodował objawy umiarkowanej toksyczności w dawkach 100 mg/kg.

W badaniach toksyczności dawek powtarzanych u szczurów i psów, trwających do 12 miesięcy, główne zaobserwowane efekty można przypisać farmakologicznemu działaniu związku. Poziom dawkowania niepowodujący efektów niepożądanych wynosił u obu gatunków 0,3 mg/kg.

Podawanie doustnych dawek letrozolu samicom szczura spowodowało zmniejszenie się liczby cięż wzdługem incydentów kopulacji się zwierząt oraz zwiększenie ilości utraty zarodków przed implantacją.

Badania potencjału mutagennego letrozolu *in vitro* i *in vivo* nie wykazały genotoksyczności.

W trwającym 104 tygodnie badaniu karcynogenności u szczurów nie zaobserwowano u samców żadnych nowotworów związanych z lekiem. U samic szczura przy wszystkich poziomach dawkowania stwierdzono zmniejszenie częstości występowania łagodnych i złośliwych guzów sutka.

W badaniu rakotwórczego działania leku na myszy trwającym 104 tygodnie, u samców nie odnotowano żadnych nowotworów mających związek z leczeniem. U samic myszy obserwowano zwiększenie częstości występowania łagodnych ziarniszczyków jajnika (GTC) po zastosowaniu wszystkich badanych dawek letrozolu. Powstawanie tych guzów uznano za mające związek z farmakologicznym zahamowaniem syntezy estrogenu i prawdopodobnie spowodowane zwiększeniem stężenia LH w odpowiedzi na zmniejszenie ilości krążącego estrogenu.

U ciężarnych samic szczura i królika, którym podawano doustnie letrozol w dawkach odpowiadających dawkom klinicznym, letrozol wykazywał toksyczne działanie na zarodek i płód. U szczurów, u których uzyskano żywe płody, stwierdzano zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych, w tym kopulastej czaszki i zrostu kręgów szyjnych. U królików nie obserwowano zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych. Nie wiadomo, czy jest to pośrednie następstwo farmakologicznych właściwości letrozolu (hamowanie biosyntezy estrogenów) czy bezpośrednio działanie leku (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Obserwacje przedkliniczne ograniczały się do zmian związanych ze znanym farmakologicznym działaniem leku i jest to jedyna kwestia bezpieczeństwa, zauważona w badaniach na zwierzętach mająca znaczenie dla stosowania leku u człowieka.

6. DANE FARACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna (61,5 mg)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Skrobia żelowana, kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian (E572)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Otoczka tabletki

Makrogol (PEG 8000)
Talk (E553b)
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/Aluminium.

Wielkości opakowań: 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC
1106 Budapeszt, Keresztúri út 30-38.
WĘGRY

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

Pozwolenie nr 15602

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.05.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9.09.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.10.2017