

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symletrol, 2,5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: letrozol.

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna 62,0 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Opis: żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie uzupełniające kobiet po menopauzie we wczesnym stadium inwazyjnego hormonozależnego raka piersi.
- Przedłużone leczenie uzupełniające u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym inwazyjnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem trwającym 5 lat.
- Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie.
- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, występującej fizjologicznie lub wywołanej sztucznie, u których wystąpił nawrót lub progresja procesu nowotworowego, a które uprzednio były leczone lekami o działaniu antyestrogenowym.
- Leczenie neoadjuwantowe HER-2-ujemnego raka piersi z receptorami dla hormonów u kobiet po menopauzie, u których chemioterapia nie jest odpowiednim leczeniem, a natychmiastowa operacja nie jest wskazana.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku*

Zalecana dawka produktu leczniczego Symletrol wynosi 2,5 mg raz na dobę. Nie ma konieczności dostosowywania dawki dla pacjentek w podeszłym wieku.

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, leczenie produktem leczniczym Symletrol należy prowadzić do czasu pojawienia się dowodów świadczących o progresji choroby nowotworowej.

W terapii uzupełniającej i przedłużonym leczeniu uzupełniającym, stosowanie produktu leczniczego Symletrol należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu choroby nowotworowej, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpi jako pierwsze.

W terapii uzupełniającej można także rozważyć schemat leczenia sekwencyjnego (letrozol przez 2 lata, a następnie tamoksyfen przez 3 lata) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

W terapii neoadjuwantowej leczenie produktem leczniczym Symletrol może być kontynuowane przez 4 do 8 miesięcy w celu uzyskania optymalnego zmniejszenia nowotworu. Jeśli nie ma wystarczającej odpowiedzi, należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Symletrol oraz wyznaczyć termin operacji i (lub) omówić z pacjentką dalsze możliwości leczenia.

#### *Dzieci i młodzież*

Produkt leczniczy Symletrol nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Symletrol u dzieci i młodzieży w wieku do 17 lat. Dostępne dane są ograniczone i nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania produktu leczniczego Symletrol u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi  $\geq 10$  ml/min. Brak wystarczających danych dotyczących pacjentek z zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 10 ml/min (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Symletrol u pacjentek z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh). Brak wystarczających danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjentki z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg klasyfikacji Child-Pugh) wymagają ścisłej kontroli (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Symletrol należy przyjmować doustnie, z posiłkiem lub bez posiłku.

Pominiętą dawkę leku należy przyjąć tak szybko, jak to możliwe. Jeśli jednak nadchodzi już czas przyjęcia kolejnej dawki (pozostały 2 do 3 godzin), 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 powierzchni pod krzywą (AUC) (patrz punkt 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### Menopauza

U pacjentek, u których nie wiadomo, czy znajdują się w okresie pomenopauzalnym, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Symletrol należy zbadać stężenie hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) i (lub) estradiolu. Produkt leczniczy Symletrol mogą otrzymywać wyłącznie kobiety po menopauzie.

#### Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Symletrol nie było badane u wystarczającej liczby pacjentek z klirensem kreatyniny poniżej 10 ml/min. Przed zastosowaniem produktu leczniczego Symletrol u tych pacjentek należy dokładnie rozważyć stosunek potencjalnego ryzyka do korzyści.

### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg klasyfikacji Child-Pugh), ekspozycja ogólnoustrojowa i okres półtrwania w fazie końcowej były około dwa razy większe w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. Dlatego takie pacjentki powinny pozostawać pod ścisłym nadzorem (patrz punkt 5.2).

### Wpływ na kości

Produkt leczniczy Symletrol jest lekiem silnie zmniejszającym stężenie estrogenu. Kobiety, u których stwierdzono w wywiadzie osteoporozę i (lub) złamanie lub, które są w grupie zwiększonego ryzyka osteoporozy powinny mieć ocenioną gęstość kości, przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużonego leczenia uzupełniającego oraz powinny być w tym kierunku monitorowane podczas leczenia letrozolem i po jego zakończeniu. Jeżeli jest to zasadne, należy wprowadzić profilaktykę lub leczenie osteoporozy i starannie je monitorować. W terapii uzupełniającej można również rozważyć schemat leczenia sekwencyjnego (2 lata leczenia letrozolem, a następnie 3 lata leczenia tamoksyfenem), w zależności od profilu bezpieczeństwa u danej pacjentki (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1).

### Zapalenie i zerwanie ścięgna

Może wystąpić zapalenie i zerwanie (rzadko) ścięgna. Należy starannie kontrolować stan zdrowia pacjentek i zastosować odpowiednie środki (np. unieruchomienie) dotyczące zajętego ścięgna (patrz punkt 4.8).

### Inne ostrzeżenia

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Symletrol z tamoksyfenem, innymi lekami antyestrogenowymi lub lekami zawierającymi estrogen, ponieważ substancje te mogą osłabiać działanie farmakologiczne letrozolu (patrz punkt 4.5).

### Laktoza jednowodna

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### Sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Letrozol jest częściowo metabolizowany z udziałem CYP2A6 i CYP3A4. Cymetydyna, słaby, niespecyficzny inhibitor enzymów CYP450 nie miała wpływu na stężenia letrozolu w osoczu. Wpływ silnych inhibitorów CYP450 nie jest znany.

Dotychczas nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu leczniczego Symletrol w skojarzeniu z estrogenami lub innymi lekami przeciwnowotworowymi, z wyjątkiem tamoksyfenu. Tamoksyfen, inne leki antyestrogenowe lub leki zawierające estrogeny mogą osłabiać działanie farmakologiczne letrozolu. Wykazano ponadto, że jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i letrozolu powoduje znaczne zmniejszenie stężenia letrozolu w osoczu. Należy unikać jednoczesnego stosowania letrozolu z tamoksyfenem, innymi lekami antyestrogenowymi lub estrogenami.

W badaniach *in vitro* wykazano, że letrozol hamuje aktywność izoenzymów cytochromu P450 2A6 i umiarkowanie 2C19, ale znaczenie kliniczne tego wpływu jest nieznane. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania leków, które są metabolizowane głównie przez wyżej wymienione izoenzymy i które mają wąski indeks terapeutyczny (np. fenytoina, klopidogrel).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w okresie okołomenopauzalnym lub rozrodczym

Produkt leczniczy Symletrol powinien być stosowany wyłącznie u kobiet, u których bezsprzecznie potwierdzono, że są one po menopauzie (patrz punkt 4.4). Z uwagi na doniesienia o wznowieniu

czynności jajników u pacjentek podczas leczenia produktem leczniczym Symletrol, mimo jednoznacznie stwierdzonego stanu pomenopauzalnego w chwili rozpoczęcia terapii, lekarz powinien omówić z pacjentką odpowiednie metody antykoncepcji, gdy jest to konieczne.

#### Ciąża

Na podstawie danych dotyczących stosowania u ludzi, u których występowały pojedyncze przypadki wad wrodzonych (sklejenie warg sromowych, obojnacze narządy płciowe), produkt leczniczy Symletrol może powodować wady wrodzone, gdy jest stosowany w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Symletrol jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

#### Karmienie piersią

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

Produkt leczniczy Symletrol jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

#### Płodność

Farmakologiczne działanie letrozolu polega na zmniejszeniu wytwarzania estrogenów poprzez hamowanie aktywności aromatazy. U kobiet przed menopauzą zahamowanie syntezy estrogenów skutkuje zwrotnym zwiększeniem stężenia gonadotropin (LH, FSH). Z kolei zwiększone stężenie FSH stymuluje wzrost pęcherzyka jajnika i może wywołać owulację.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Symletrol wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po zastosowaniu produktu leczniczego Symletrol obserwowano uczucie zmęczenia i zawroty głowy, a niezbyt często zgłaszano senność, dlatego zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych letrozolu została ustalona głównie na podstawie danych z badań klinicznych.

Działania niepożądane wystąpiły maksymalnie u około jednej trzeciej pacjentek otrzymujących letrozol w leczeniu nowotworu z przerzutami oraz u około 80% pacjentek otrzymujących leczenie uzupełniające i przedłużone leczenie uzupełniające. Większość działań niepożądanych wystąpiła w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych były uderzenia gorąca, hipercholesterolemia, bóle stawów, uczucie zmęczenia, nasilone pocenie się i nudności.

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych letrozolu została ustalona głównie na podstawie danych z badań klinicznych.

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu letrozolu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane, wymienione w Tabeli 1.

## Tabela 1

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania, najczęściej występujące podano jako pierwsze, stosując następującą skalę: bardzo często:  $\geq 10\%$ , często:  $\geq 1\%$  do  $< 10\%$ ; niezbyt często:  $\geq 0,1\%$  do  $< 1\%$ ; rzadko:  $\geq 0,01\%$  do  $< 0,1\%$ ; bardzo rzadko:  $< 0,01\%$ , częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zakażenia układu moczowego

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

Niezbyt często: ból nowotworowy<sup>1</sup>

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: leukopenia

### Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna

### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo Często: hipercholesterolemia

Często: jadłowstręt, wzmożony apetyt

### Zaburzenia psychiczne

Często: depresja

Niezbyt często: lęk (w tym nerwowość), drażliwość

### Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, zawroty głowy

Niezbyt często: senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, nieprawidłowe odczuwanie bodźców (w tym parestezje, niedoczulica), zaburzenia smaku, udar mózgu, zespół cieśni nadgarstka

### Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaćma, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie

### Zaburzenia serca

Często: kołatania serca<sup>1</sup>

Niezbyt często: tachykardia, incydenty niedokrwienia serca (w tym nowe przypadki lub nasilenie już istniejącej duszniczy, dusznica wymagająca leczenia chirurgicznego, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego)

### Zaburzenia naczyńiowe

Bardzo często: uderzenia gorąca

Często: nadciśnienie tętnicze

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

Rzadko: zator tętnicy płucnej, zakrzepica tętnicza, udar niedokrwienno mózgu

### Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, kaszel

### Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, niestrawność<sup>1</sup>, zaparcia, ból brzucha, biegunka, wymioty

Niezbyt często: suchość jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej<sup>1</sup>

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemia, żółtaczką  
 Częstość nieznana: zapalenie wątroby

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: zwiększona potliwość  
 Często: łysienie, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka przypominająca zmiany łuszczykowe i pęcherzykowa), sucha skóra  
 Niezbyt często: świąd, pokrzywka  
 Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, rumień wielopostaciowy

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: bóle stawów  
 Często: ból mięśni, bóle kości<sup>1</sup>, osteoporoza, złamania kości, zapalenie stawów  
 Niezbyt często: zapalenie ścięgna  
 Rzadko: zerwanie ścięgna  
 Częstość nieznana: palec zatraskujący

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zwiększona częstość oddawania moczu

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: krwawienia z dróg rodnych  
 Niezbyt często: wydzielina z dróg rodnych, suchość pochwy, ból piersi

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: uczucie zmęczenia (w tym astenia, złe samopoczucie ogólne),  
 Często: obrzęk obwodowy, ból w klatce piersiowej  
 Niezbyt często: obrzęk ogólny, suchość błon śluzowych, pragnienie, gorączka

#### Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie masy ciała  
 Niezbyt często: zmniejszenie masy ciała

<sup>1</sup> Działania niepożądane leku zgłaszane tylko w leczeniu nowotworów z przerzutami

Niektóre działania niepożądane występowały ze znacznie różniącą się częstością w leczeniu uzupełniającym. W poniższych tabelach przedstawiono informacje o istotnych różnicach w częstości występowania działań niepożądanych wśród pacjentek otrzymujących letrozol w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi tamoksyfen w monoterapii oraz pacjentkami otrzymującymi leczenie sekwencyjne letrozolem i tamoksyfenem:

**Tabela 2 Leczenie uzupełniające letrozolem w monoterapii w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem – zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice**

	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)
Złamanie 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	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%

Hiperplazja endometrium /rak endometrium	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%
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 monoterapią letrozolem – zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice**

	Monoterapia letrozolem	Letrozol->Tamoksyfen	Tamoksyfen->Letrozol
	n=1535	n=1527	n=1541
	5 lat	2 lata-> 3 lata	2 lata-> 3 lata
Złamania kości	10,0%	7,7% *	9,7%
Zaburzenia proliferacyjne endometrium	0,7%	3,4% **	1,7% **
Hipercholesterolemia	52,5%	44,2% *	40,8% *
Uderzenia gorąca	37,7%	41,7% **	43,9% **
Krwawienia z dróg rodnych	6,3%	9,6% **	12,7% **
* Istotnie mniej w porównaniu z monoterapią letrozolem			
** Istotnie więcej w porównaniu z monoterapią letrozolem			
Uwaga: Okres zgłaszania obejmuje czas trwania leczenia lub 30 dni od jego zakończenia.			

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Działania niepożądane dotyczące serca*

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

W przedłużonym leczeniu uzupełniającym odpowiednio dla letrozolu (mediana czasu trwania leczenia 5 lat) i placebo (mediana czasu trwania leczenia 3 lata) zgłaszano: dusznicę wymagającą leczenia chirurgicznego (0,8% w porównaniu z 0,6%); pojawienie się nowej lub nasilenie istniejącej duszniczy bolesnej (1,4% w porównaniu z 1,0%); zawał mięśnia sercowego (1,0% w porównaniu z 0,7%); zdarzenie zakrzepowo-zatorowe\* (0,9% w porównaniu z 0,3%); udar i (lub) przemijający napad niedokrwienny\* (1,5% w porównaniu z 0,8%).

Zdarzenia oznaczone \* wykazywały statystycznie istotne różnice pomiędzy dwiema grupami leczenia.

##### *Działania niepożądane w obrębie kośćca*

Dane o bezpieczeństwie stosowania leku dla kośćca w leczeniu uzupełniającym, patrz Tabela 2.

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Zgłaszano pojedyncze przypadki przedawkowania letrozolu.

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

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leczenie endokrynologiczne. Antagoniści hormonów i leki powiązane: inhibitory aromatazy, kod ATC: L02BG04.

##### Działanie farmakodynamiczne

Zahamowanie stymulacji wzrostu guza przez estrogeny jest warunkiem niezbędnym w terapii nowotworów w przypadku, gdy rozrost tkanki nowotworowej zależy od obecności estrogenów i jest stosowane leczenie endokrynologiczne. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie w wyniku działania enzymu - aromatazy, który przekształca androgeny nadnerczowe - przede wszystkim androstendion i testosteron - w estron i estradiol. W związku z tym można zatrzymać biosyntezę estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej poprzez wybiórcze zahamowanie aktywności aromatazy.

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje on aktywność aromatazy, konkurując z nią o miejsce wiązania w grupie hemowej kompleksu aromataza-cytochrom P450. Prowadzi to do zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których występuje aromataza.

U zdrowych kobiet po menopauzie podany jednorazowo letrozol w dawce 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg, zmniejsza stężenie estronu i estradiolu w surowicy krwi odpowiednio o 75%, 78% i 78% w stosunku do wartości podstawowych. Maksymalne zmniejszenie występuje w ciągu 48 – 78 godzin.

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

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

U zdrowych kobiet po menopauzie, po jednorazowym podaniu dawki 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg letrozolu, nie zaobserwowano zmian stężeń androgenów (androstendionu i testosteronu) w osoczu. Podobnie, u pacjentek po menopauzie, leczonych dobową dawką 0,1 mg do 5 mg nie stwierdzono



zmian w stężeniach androstendionu w osoczu, co świadczy o tym, że zahamowanie syntezy estrogenów nie prowadzi do kumulowania się prekursorów androgenów. Letrozol nie zmienia stężeń LH i FSH w osoczu pacjentek, ani też czynności tarczycy ocenianej za pomocą oznaczania wychwyty TSH, T<sub>4</sub> i T<sub>3</sub>.

### Leczenie uzupełniające

#### *Badanie BIG 1-98*

Badanie BIG 1-98 było wielośrodkiem, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem, w którym ponad 8 000 kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi posiadającym receptory dla hormonów losowo przydzielono do jednej z następujących grup terapii: 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, następnie tamoksyfen przez 3 lata.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był okres przeżycia bez choroby (ang. *Disease-free survival* - DFS); drugorzędowymi punktami końcowymi był czas do wystąpienia odległych przerzutów (ang. - *Time to distant metastasis* - TDM), przeżycie bez przerzutów odległych (ang. *Distant disease-free survival* - DDFS), przeżywalność całkowita (ang. *Overall survival* - OS), przeżycie bez choroby układowej (ang. *Systemic disease-free survival* - SDFS), inwazyjny rak drugiej piersi oraz czas do wznowy raka piersi.

#### *Wyniki dotyczące skuteczności po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 26 i 60 miesięcy*

W Tabeli 4 przedstawiono wyniki Pierwszorzędownej Analizy Głównej (PCA) z uwzględnieniem danych z grup monoterapii (grupy A i B) wraz z danymi z grup ze zmianą leczenia (grupy C i D). Analizę tę przeprowadzono po czasie leczenia o medianie wynoszącej 24 miesiące i czasie obserwacji o medianie wynoszącej 26 miesięcy oraz po czasie leczenia o medianie wynoszącej 32 miesiące i czasie obserwacji o medianie wynoszącej 60 miesięcy.

Wskaźniki 5-letniego przeżycia bez choroby wyniosły 84% dla produktu leczniczego Symletrol i 81,4% dla tamoksyfenu.

**Tabela 4 Pierwszorzędowna Analiza Główna: Przeżycie bez choroby i przeżywalność całkowita po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 26 miesięcy i 60 miesięcy [populacja wyodrębniona zgodnie z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat; ITT)]**

<b>Pierwszorzędowna Analiza Główna</b>						
	<b>Mediana czasu obserwacji 26 miesięcy</b>			<b>Mediana czasu obserwacji 60 miesięcy</b>		
	<b>Letrozol n=4003</b>	<b>Tamoksyfen n=4007</b>	<b>HR<sup>1</sup> (95% CI) <i>p</i></b>	<b>Letrozol n=4003</b>	<b>Tamoksyfen n=4007</b>	<b>HR<sup>1</sup> (95% CI) <i>p</i></b>
<b>Przeżycie bez choroby (pierwszorzędowny) – zdarzenia (definicja protokołu<sup>2</sup>)</b>	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
<b>Przeżywalność całkowita (drugorzędowny) Liczba zgonów</b>	166	192	0,86  (0,70; 1,06)	330	374	0,87  (0,75; 1,01)

HR = Współczynnik ryzyka; CI = Przedział ufności

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

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

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

W Tabeli 5 przedstawiono aktualizację wyników długotrwałej analizy skuteczności monoterapii letrozol w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem, z uwzględnieniem wyłącznie grup monoterapii (ang. *Monotherapy Arms Analysis* - MAA) (mediana czasu trwania leczenia uzupełniającego: 5 lat).

**Tabela 5 Analiza Grup Monoterapii: Przeżycie bez choroby i przeżywalność całkowita przy czasie obserwacji o medianie wynoszącej 96 miesiące (populacja ITT)**

	<b>Letrozol n=2463</b>	<b>Tamoksyfen n=2459</b>	<b>HR<sup>1</sup> (95% CI)</b>	<b>Wartość p</b>
Zdarzenia decydujące o przeżyciu bez choroby (DFS) (pierwszorzędowy) <sup>2</sup>	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
Czas do wystąpienia odległych przerzutów (drugorzędowy)	301	342	0,86 (0,74; 1,01)	0,06
Przeżywalność całkowita (OS) (drugorzędowy) - zgony	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
Analiza ucięta DFS <sup>3</sup>	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Analiza ucięta OS <sup>3</sup>	393	419	0,81;(0,70; 0,93)	

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

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

<sup>3</sup> Obserwacje w grupie tamoksyfenu zostały ucięte w dniu selektywnej zmiany na leczenie letrozolem.

#### Analiza Leczenia Sekwencyjnego (STA)

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

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

	<b>n</b>	<b>Liczba zdarzeń<sup>1</sup></b>	<b>HR<sup>2</sup></b>	<b>(97,5% przedział ufności)</b>	<b>Wartość p w modelu Coxa</b>
<b>[Letrozol →] Tamoksyfen</b>	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
<b>Letrozol</b>	1464	249			

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

<sup>2</sup> Skorygowane w zależności od stosowania chemioterapii.

Nie stwierdzono istotnych różnic w DFS, OS, SDFS lub DDFS w żadnej z analiz STA z porównań par po randomizacji (Tabela 7).

**Tabela 7 Analizy Leczenia Sekwencyjnego po randomizacji (STA-R) w odniesieniu do przeżycia bez choroby (populacja ITT STA-R)**

	<b>Letrozol→Tamoksyfen</b>	<b>Letrozol</b>
Liczba pacjentek	1540	1546
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (definicja protokołu)	330	319
Współczynnik ryzyka <sup>1</sup> (99% CI)	1,04 (0,85; 1,27)	

	Letrozol→Tamoksyfen	Tamoksyfen <sup>2</sup>
Liczba pacjentek	1540	1548
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (definicja protokołu)	330	353
Współczynnik ryzyka <sup>1</sup> (99% CI)	0,92 (0,75; 1,12)	

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

<sup>2</sup> 626 (40%) pacjentek selektywnie przeszło na leczenie letrozolem po odśledzeniu terapii tamoksyfenem w 2005 r.

#### *Badanie D2407*

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

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

U żadnej z pacjentek z prawidłową wyjściową wartością BMD nie doszło do rozwoju osteoporozy w ciągu 2 lat leczenia i tylko u 1 pacjentki z osteopenią przed rozpoczęciem badania (wskaźnik T-1,9) rozwinęła się osteoporoza podczas leczenia (centralna ocena danych).

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

Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy terapiami w odniesieniu do częstości występowania złamań – 15% w grupie letrozolu, 17% w grupie tamoksyfenu.

W grupie otrzymującej tamoksyfen mediana stężenia cholesterolu całkowitego zmniejszyła się o 16% po 6 miesiącach w porównaniu z wartościami wyjściowymi i spadek ten obserwowano również po kolejnych wizytach aż do 24 miesięcy. W grupie otrzymującej letrozol mediana stężenia cholesterolu całkowitego była względnie stała przez cały czas badania, wykazując statystycznie znamienne różnice na korzyść tamoksyfenu w każdym punkcie czasowym.

#### *Przedłużone leczenie uzupełniające (MA-17)*

W wielośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo (MA-17), z udziałem ponad 5100 kobiet po menopauzie, chorych na raka piersi z receptorami hormonalnymi lub o nieznanym statusie receptorowym, pacjentki po ukończeniu terapii uzupełniającej tamoksyfenem (4,5 do 6 lat) zostały losowo przydzielone na 5 lat do grupy otrzymującej letrozol lub placebo.

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

Pierwsza zaplanowana analiza pośrednia, przeprowadzona po czasie obserwacji o medianie wynoszącej około 28 miesięcy (25% pacjentek pozostawało pod obserwacją co najmniej 38 miesięcy) wykazała, że leczenie letrozolem znamienne zmniejszyło ryzyko nawrotu raka piersi o 42% w porównaniu z placebo [współczynnik ryzyka (HR) 0,58; 95% przedział ufności (CI) 0,45; 0,76;  $p=0,00003$ ]. Przewagę letrozolu obserwowano niezależnie od stanu węzłów. Nie obserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do przeżywalności całkowitej (letrozol 51 zgonów; placebo 62; HR 0,82; 95% CI 0,56; 1,19).

W konsekwencji, po dokonaniu pierwszej analizy pośredniej leczenie stosowane w badaniu zostało odśledzone i kontynuowane w badaniu otwartym, a pacjentkom z grupy placebo można było zmienić

terapię na leczenie letrozolem przez okres do 5 lat. Ponad 60% pacjentek spełniających kryteria włączenia (bez choroby w chwili odśledzenia leczenia) wybrało zmianę terapii na leczenie letrozolem. Do ostatecznej analizy włączono 1 551 kobiet, które zmieniły leczenie z placebo na letrozol po 31 (mediana) miesiącach (zakres 12 do 106 miesięcy) od ukończenia terapii uzupełniającej tamoksyfenem. Mediana czasu leczenia letrozolem po zmianie terapii wyniosła 40 miesięcy.

Ostateczna analiza wyników przeprowadzona po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 62 miesiące potwierdziła istotne zmniejszenie ryzyka wznowy raka piersi po zastosowaniu letrozolu.

**Tabela 8 Przeżycie bez choroby i przeżywalność całkowita (zmodyfikowana populacja ITT)**

	Mediana czasu obserwacji 28 miesięcy			Mediana czasu obserwacji 62 miesiące		
	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95% CI) <sup>2</sup> wartość <i>p</i>	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95% CI) <sup>2</sup> wartość <i>p</i>
<b>Przeżycie bez choroby<sup>3</sup></b>						
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%	
<b>Przeżycie bez choroby<sup>3</sup>, w tym zgony z jakiegokolwiek przyczyny</b>						
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%	
<b>Przerzuty odległe</b>						
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)
<b>Przeżywalność całkowita</b>						
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 <sup>4</sup>	--	--	--	236 <sup>5</sup> (9,1%)	170 <sup>6</sup> (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)
HR = Współczynnik ryzyka; CI = przedział ufności						
<sup>1</sup> W chwili odśledzenia 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.						
<sup>2</sup> Stratyfikacja z uwzględnieniem statusu receptorowego, stanu węzłów i wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej.						
<sup>3</sup> Definicja protokołu dla zdarzeń mających wpływ na przeżycie bez choroby: wznowa miejscowa, przerzuty odległe lub rak drugiej piersi.						
<sup>4</sup> Analiza wykazała odcięcie czasu obserwacji w momencie (dniu) zmiany leczenia (jeśli taka zmiana miała miejsce) w grupie placebo.						
<sup>5</sup> Mediana czasu obserwacji 62 miesiące.						
<sup>6</sup> Mediana czasu obserwacji do zmiany leczenia (jeśli nastąpiła) 37 miesięcy.						

W dodatkowym badaniu kości MA-17, w którym pacjentki otrzymywały wapń w skojarzeniu z witaminą D, spadek wartości BMD w porównaniu ze stanem wyjściowym był większy w grupie otrzymującej letrozol niż w grupie otrzymującej placebo. Jedyna statystycznie istotna różnica wystąpiła po 2 latach i dotyczyła BMD całej kości biodrowej (mediana zmniejszenia BMD wynosząca 3,8% w grupie otrzymującej letrozol w porównaniu z medianą 2% w grupie otrzymującej placebo).

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

W uaktualnionym dodatkowym badaniu jakości życia nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy leczonymi grupami w całościowej ocenie stanu fizycznego i psychicznego pacjentek, ani w żadnym z obszarów badanych za pomocą skali SF-36. W skali MENQOL znamiennie więcej kobiet otrzymujących letrozol niż kobiet otrzymujących placebo było zaniepokojonych (głównie w pierwszym roku leczenia) objawami związanymi z niedoborem estrogenów – uderzeniami gorąca i suchością pochwy. Najbardziej dokuczliwym objawem u pacjentek w obu badanych grupach, jednak występującym znamiennie częściej w grupie otrzymującej letrozol niż w grupie otrzymującej placebo, były bóle mięśni.

#### Leczenie przedoperacyjne

Przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby badanie (P024) z udziałem 337 pacjentek po menopauzie z rakiem piersi, które losowo przydzielono do grupy otrzymującej letrozol w dawce 2,5 mg przez 4 miesiące lub do grupy leczonej tamoksyfenem przez 4 miesiące.

W chwili rozpoczynania badania u wszystkich pacjentek występował nowotwór w stadium zaawansowania T2-T4c, N0-2, M0, z receptorami ER i (lub) PgR i żadna z pacjentek nie kwalifikowała się do leczenia chirurgicznego oszczędzającego piersi. Na podstawie oceny klinicznej odnotowano 55% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej letrozol w porównaniu z 36% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej tamoksyfen ( $p < 0,001$ ). Wyniki te zostały potwierdzone w badaniu ultrasonograficznym (letrozol 35% w porównaniu z tamoksyfenem 25%,  $p = 0,04$ ) oraz w mammografii (letrozol 34% w porównaniu z tamoksyfenem 16%,  $p < 0,001$ ). Łącznie 45% pacjentek z grupy otrzymującej letrozol w porównaniu z 35% pacjentek z grupy otrzymującej tamoksyfen ( $p = 0,02$ ), zostało poddanych terapii oszczędzającej piersi. W okresie przedoperacyjnym trwającym 4 miesiące u 12% pacjentek leczonych letrozolem oraz u 17% pacjentek leczonych tamoksyfenem wystąpiła progresja choroby w ocenie klinicznej.

#### Leczenie pierwszego rzutu

Przeprowadzono jedno, kontrolowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby badanie kliniczne, w celu porównania letrozolu w dawce 2,5 mg z tamoksyfenem w dawce 20 mg jako leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. U 907 badanych kobiet wykazano przewagę letrozolu nad tamoksyfenem w zakresie długości czasu do wystąpienia progresji choroby (kryterium pierwszorzędowe) i całkowitej obiektywnej odpowiedzi, czasu do niepowodzenia leczenia oraz korzyści klinicznej.

Wyniki przedstawiono w Tabeli 9.

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

Zmienna	Wskaźnik	Letrozol n= 453	Tamoksyfen n= 454
<b>Czas do progresji choroby</b>	Mediana (95% CI dla mediany)	9,4 miesiący (8,9; 11,6 miesiący)	6,0 miesiący (5,4; 6,3 miesiący)
	Wskaźnik ryzyka (HR) (95% CI dla HR)	0,72 (0,62; 0,83)	
	<i>p</i>	<0,0001	
<b>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)</b>	CR+PR (95% CI dla wskaźnika)	145 (32%) (28, 36%)	95 (21%) (17, 25%)
	Iloraz szans (95% CI ilorazu szans)	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 głównego miejsca 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 medianę 8,3 miesiący dla letrozolu i 4,6 miesiący dla tamoksyfenu u pacjentek z przerzutami do narządów mięszzowych.

Plan badania pozwalał pacjentkom na zmianę leczenia lub jego zaprzestanie w momencie progresji choroby. Około 50% pacjentek przeszło do przeciwnej grupy badania, a zmiany leczenia były prawie całkowicie zakończone do 36 miesiąca. Mediana czasu do zmiany leczenia wyniosła 17 miesiący (zmiana z letrozolu na tamoksyfen) i 13 miesiący (zmiana z tamoksyfenu na letrozol).

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

### Leczenie drugiego rzutu

Porównanie dwóch dawek letrozolu (0,5 mg i 2,5 mg) z octanem megestrolu i aminoglutetymidem było przedmiotem dwóch dobrze kontrolowanych badań klinicznych z udziałem kobiet w okresie pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi, leczonych wcześniej antyestrogenami.

Czas do progresji choroby nie różnił się w sposób istotny między letrozolem w dawce 2,5 mg i octanem megestrolu ( $p=0,07$ ). Statystycznie istotne różnice wskazujące na przewagę leczenia letrozolem w dawce 2,5 mg nad leczeniem octanem megestrolu, stwierdzono w odniesieniu do wskaźnika całkowitej obiektywnej odpowiedzi guza na leczenie (24% w stosunku do 16%,  $p=0,04$ ) oraz okresu do wystąpienia niepowodzenia leczenia ( $p=0,04$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic w całkowitej przeżywalności w obu badanych grupach ( $p=0,2$ ).

W drugim badaniu wskaźnik odpowiedzi na leczenie nie wykazywał statystycznie istotnej różnicy między leczeniem letrozolem w dawce 2,5 mg a leczeniem aminoglutetymidem ( $p=0,06$ ). Letrozol w dawce 2,5 mg wykazywał istotną statystycznie przewagę nad aminoglutetymidem w odniesieniu do czasu do wystąpienia progresji ( $p=0,008$ ), czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia ( $p=0,003$ ) i przeżywalności całkowitej ( $p=0,002$ ).

### Rak piersi u mężczyzn

Nie przeprowadzono badania dotyczącego stosowania letrozolu u mężczyzn z rakiem piersi.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Letrozol jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego (średnia całkowita biodostępność: 99,9%). Pokarm nieznacznie zmniejsza szybkość wchłaniania (mediana  $t_{max}$  1 godzina na czczo w porównaniu z 2 godzinami po posiłku; a średnia wartość  $C_{max}$   $129 \pm 20,3$  nmol/litr na czczo w porównaniu z  $98,7 \pm 18,6$  nmol/litr po posiłku), ale stopień wchłaniania (AUC) pozostaje niezmienny. Uznano, że niewielki wpływ posiłku na szybkość wchłaniania nie jest istotny z klinicznego punktu widzenia i dlatego letrozol może być przyjmowany niezależnie od czasu posiłku.

### Dystrybucja

Letrozol wiąże się z białkami osocza krwi w około 60%, głównie z albuminami (55%). Stężenie letrozolu w erytrocytach stanowi około 80% stężenia w osoczu. Po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego izotopem węgla  $^{14}C$ , około 82% radioaktywności w osoczu stanowił niezmienny związek. Stąd ekspozycja ogólnoustrojowa na metabolity jest niska. Letrozol jest szybko i w szerokim zakresie rozprowadzany do tkanek. Jego pozorna objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi około  $1,87 \pm 0,47$  l/kg mc.

### Metabolizm

Przemiana metaboliczna do farmakologicznie nieaktywnego metabolitu karbinolu jest główną drogą eliminacji letrozolu ( $CL_m=2,1$  l/h), ale jest stosunkowo powolna, w porównaniu do wątrobowego przepływu krwi (ok. 90 l/h). Stwierdzono, że izoenzymy 3A4 i 2A6 cytochromu P450, są zdolne do przekształcania letrozolu w ten metabolit. Powstawanie innych, mniej ważnych, niezidentyfikowanych metabolitów oraz bezpośrednie wydalanie letrozolu z moczem i kałem, odgrywają mniejszą rolę w ogólnej eliminacji letrozolu. W ciągu 2 tygodni po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego izotopem węgla  $^{14}C$  zdrowym ochotniczkom po menopauzie,  $88,2 \pm 7,6\%$  radioaktywności zostało wykryte w moczu, a  $3,8 \pm 0,9\%$  w kale. Co najmniej 75% radioaktywności obecnej w moczu zebrany w ciągu 216 godzin ( $84,7 \pm 7,8\%$  dawki) było w postaci pochodnej glukuronidowej metabolitu karbinolu, około 9% stanowiły dwa nieznanne metabolity, a 6% letrozol w postaci niezmienionej.

### Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 2 do 4 dni. Po podawaniu 2,5 mg na dobę, stan stacjonarny jest osiągnięty w ciągu 2 do 6 tygodni. Stężenia leku w osoczu w stanie stacjonarnym są około 7 razy większe niż stężenia mierzone po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg, natomiast 1,5 do 2 razy większe niż stężenia leku w stanie stacjonarnym, przewidywane na podstawie stężeń mierzonych po podaniu pojedynczej dawki. Wskazuje to na nieznaczną nieliniowość farmakokinetyki letrozolu po podaniu dawki dobowej 2,5 mg. Stężenia letrozolu w stanie stacjonarnym utrzymują się na stałym poziomie przez cały czas jego podawania, dlatego można wnioskować, że nie występuje ciągłe kumulowanie się letrozolu.

### Liniowość lub nieliniowość

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 pacjentek

#### *Pacjentki w podeszłym wieku*

Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę letrozolu.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W badaniu obejmującym 19 ochotników z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia (24-godzinny klirens kreatyniny 9-116 ml/min), nie zaobserwowano wpływu na farmakokinetykę letrozolu po podaniu pojedynczej dawki 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. Dlatego, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek ( $CLcr \geq 10$  ml/min). Informacje od pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $CLcr < 10$  ml/min) są nieliczne.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

W podobnym badaniu obejmującym osoby o zaburzeniach czynności wątroby różnego stopnia, średnie wartości AUC u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Child-Pugh) były o 37% większe niż u osób zdrowych, ale nadal w podobnym zakresie, jak u osób bez zaburzeń czynności wątroby. W badaniu porównującym farmakokinetykę letrozolu po doustnym podaniu pojedynczej dawki ośmiu mężczyznom z marskością wątroby i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh) z podaniem letrozolu zdrowym ochotnikom (n=8) stwierdzono, że wartości AUC i  $t_{1/2}$  zwiększyły się odpowiednio o 95% i 187%. Dlatego u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby letrozol powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności i po indywidualnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W różnorodnych badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, jakie wykonano na standardowych gatunkach zwierząt, nie znaleziono dowodów świadczących o ogólnoustrojowej lub specyficznym narządowej toksyczności.

W badaniu toksyczności ostrej na gryzoniach, którym podawano letrozol w dawkach do 2000 mg/kg mc., stwierdzono mały stopień toksyczności letrozolu. U psów letrozol podawany w dawkach 100 mg/kg mc. powodował wystąpienie objawów umiarkowanej toksyczności.

W badaniach toksyczności przewlekłej prowadzonych na szczurach i psach, trwających do 12 miesięcy, najważniejsze zaobserwowane działania mogą być przypisane właściwościom farmakologicznym związku. W przypadku obu gatunków wartość NOAEL (ang. *No adverse effect level* - NOAEL) wynosiła 0,3 mg/kg mc.

Nie wykazano działania mutagennego letrozolu w badaniach prowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo*.

W trwającym 104 tygodnie badaniu rakotwórczego działania leku na szczury, u samców nie odnotowano żadnych nowotworów mających związek z leczeniem. U samic szczurów stwierdzono zmniejszenie częstości występowania łagodnych i złośliwych nowotworów piersi po podaniu wszystkich badanych dawek letrozolu.

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

Letrozol działał toksycznie na zarodek i płód u ciężarnych samic szczura i królika po doustnym podaniu dawek istotnych klinicznie. U samic szczura, których płody przeżyły, obserwowano zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych płodu, w tym kopulastej głowy i zrośnięcia kręgów szyjnych/trzonów kręgów. Nie zaobserwowano zwiększenia częstości występowania wad rozwojowych u królików. Nie wiadomo, czy był to pośredni skutek właściwości farmakologicznych (zahamowanie biosyntezy estrogenów) czy wynik bezpośredniego działania leku (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Obserwacje przedkliniczne ograniczały się do obserwacji, które były związane ze znanym działaniem farmakologicznym, gdyż na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach tylko te obserwacje miały znaczenie w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania u człowieka.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

*Rdzeń tabletki:*

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Talk

Magnezu stearynian

*Otoczka tabletki:*



Hypromeloza  
Hydroksypropyloceluloza  
Talk  
Olej bawełniany uwodorniony  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Tytanu dwutlenek (E171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/Aluminium w pudełku tekturowym.

Wielkości opakowań: 10, 30 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

Symphar Sp. z o.o.  
ul. Koszykowa 65  
00-667 Warszawa

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

Pozwolenie nr 19854

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08/03/2012  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31/01/2017

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

12/11/2020