

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprawdzono
pod względem merytorycznym
[signature]

2009 -05- U 7

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Letrozolum Polpharma 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie adjuwantowe u kobiet po menopauzie z wczesnym stadium zaawansowania raka piersi, u których stwierdzono obecność receptorów hormonów.
- Przedłużone leczenie adjuwantowe u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po standardowym leczeniu adjuwantowym 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, które wcześniej były leczone lekami o działaniu przeciwestrogenowym.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjentki dorosłe oraz w podeszłym wieku

Zalecana dawka letrozolu wynosi 2,5 mg jeden raz na dobę. Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentek w podeszłym wieku.

W terapii adjuwantowej, leczenie należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu choroby nowotworowej. W terapii adjuwantowej, doświadczenie kliniczne obejmuje okres 2 lat (średni czas trwania leczenia wynosił 25 miesięcy).

W przedłużonym leczeniu adjuwantowym, doświadczenie kliniczne obejmuje okres 4 lat (średni czas trwania leczenia).

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, leczenie letrozolem należy prowadzić do czasu pojawienia się dowodów świadczących o progresji procesu nowotworowego.

Dzieci

Nie jest stosowany.

Pacjentki z zaburzoną czynnością wątroby i (lub) nerek

Nie ma konieczności dostosowywania schematu dawkowania u pacjentek z zaburzoną czynnością nerek, u których klirens kreatyniny jest większy niż 30 ml/min.

Brak wystarczających danych dotyczących pacjentek z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 ml/min oraz u pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Letrozol jest przeciwwskazany u:

- pacjentek ze znaną nadwrażliwością na letrozol lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- pacjentek przed menopauzą, w ciąży lub karmiących piersią (patrz punkt 4.6 i 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentek, u których status pomenopauzalny nie jest jasny, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć stężenie LH, FSH i (lub) estradiolu w celu ustalenia statusu menopauzalnego.

Zaburzenia czynności nerek

Nie wykonano badań letrozolu u odpowiedniej liczby pacjentek z klirensem kreatyniny poniżej 10 ml/min. U tych pacjentów przed zastosowaniem letrozolu należy ocenić potencjalny stosunek korzyści do ryzyka.

Zaburzenia czynności wątroby

Letrozol był badany tylko u ograniczonej liczby pacjentów bez przerzutów nowotworu z różnymi stopniami niewydolności wątroby, od łagodnego do średnio nasilonego oraz ciężkiego zaburzenia czynności wątroby. U mężczyzn ochotników, bez choroby nowotworowej, z ciężką niewydolnością wątroby dużego stopnia (marskość wątroby, klasa C wg skali Child-Pugh), dostępność leku i okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji zwiększyły się 2 do 3-krotnie w porównaniu do zdrowych ochotników. Dlatego u takich pacjentek, letrozol powinien być stosowany po wnikliwym rozważeniu, czy ryzyko związane z leczeniem nie przewyższa oczekiwanych korzyści (patrz punkt 5.2).

Wpływ na kości

Letrozol jest produktem silnie zmniejszającym stężenie estrogenu. W leczeniu uzupełniającym oraz przedłużonym leczeniu uzupełniającym mediana obserwacji wynosząca odpowiednio 30 i 49 miesięcy jest niewystarczająca do pełnej oceny ryzyka złamań związanego z długotrwałym stosowaniem letrozolu. Kobiety, u których stwierdzono w wywiadzie osteoporozę i (lub) złamania lub, które są w grupie podwyższonego ryzyka osteoporozy powinny mieć, przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużonego leczenia uzupełniającego, obowiązkowo wykonane densytometryczne badanie gęstości kości oraz powinny być monitorowane w kierunku rozwoju osteoporozy podczas leczenia letrozolem i po okresie leczenia. Leczenie lub zapobieganie osteoporozie powinno być wprowadzone jako uzasadnione i dokładnie monitorowane (patrz punkt 4.8).

Tabletka zawiera laktozę. Lek 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 lekami i inne rodzaje interakcji

Badania kliniczne wykazały, że jednoczesne podawanie letrozolu z cymetydyną i warfaryną, nie powoduje wystąpienia istotnych klinicznie interakcji.

Dodatkowo, na podstawie analizy danych z badań klinicznych, nie znaleziono dowodów na klinicznie istotne interakcje z innymi powszechnie stosowanymi lekami.

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

W badaniach *in vitro* wykazano, że letrozol hamuje aktywność izoenzymów 2A6 i umiarkowanie, 2C19 cytochromu P450. CYP2A6 i CYP3A4 nie odgrywa znaczącej roli w metabolizmie leku. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania leków, które są w głównej mierze metabolizowane przez wyżej wymienione izoenzymy i które mają wąski indeks terapeutyczny.

4.6 Ciąża i laktacja

Kobiety przed menopauzą lub w wieku rozrodczym

Konieczne jest zalecenie przez lekarza wykonania testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia letrozolem i zalecenie skutecznej antykoncepcji kobietom, które potencjalnie mogą zajść jeszcze w ciążę (np. kobiety w okresie przed menopauzą oraz te, które ostatnio przeszły menopauzę), zanim ich status pomenopauzalny nie zostanie w pełni oceniony (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Ciąża

Letrozol jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Letrozol jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkty 4.3).

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

W czasie stosowania letrozolu obserwowano uczucie zmęczenia i zawroty głowy, a jednym z niezbyt często występujących działań niepożądanych jest senność. Należy zachować ostrożność w czasie obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu lub prowadzenia pojazdów mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Letrozol był dobrze tolerowany we wszystkich badaniach jako lek pierwszego i drugiego rzutu zaawansowanego raka piersi oraz jako leczenie adjuwantowe raka piersi we wczesnym stadium. Około 1/3 pacjentek leczonych letrozolem z obecnością przerzutów, około 70-75% pacjentek otrzymujących leczenie adjuwantowe (zarówno w ramieniu letrozolu i tamoksyfenu) oraz około 40% pacjentek poddanych przedłużonemu leczeniu adjuwantowemu (zarówno w grupie przyjmującej letrozol jak i placebo) doświadczyło działań niepożądanych. Obserwowane działania niepożądane są zazwyczaj łagodne lub umiarkowane. Większość działań niepożądanych (np. uderzenia gorąca) może być przypisana naturalnej farmakologicznej konsekwencji niedoboru estrogenów.

Najczęściej występującymi w badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi były: uderzenia gorąca, bóle stawów, nudności i uczucie zmęczenia. Wiele działań niepożądanych może być objawem

choroby podstawowej lub może być fizjologiczną konsekwencją niedoboru estrogenów (np. uderzenia gorąca, łysienie i krwawienia z pochwy).

W standardowym leczeniu adjuwantowym tamoksyfenem, w okresie mediany 28 miesięcy, następujące działania niepożądane były zgłoszone niezależnie od związku przyczynowego częściej w grupie przyjmującej letrozol niż placebo - uderzenia gorąca (50,7% w porównaniu do 44,3%), bóle stawów/zapalenie stawów (28,5% w porównaniu do 23,2%) oraz bóle mięśniowe (10,2% w porównaniu do 7,0%). Większość tych działań niepożądanych była obserwowana w pierwszym roku leczenia. Przypadki osteoporozy i złamań kości były nieznaczaco częstsze w grupie pacjentek otrzymujących letrozol niż w grupie placebo (odpowiednio 7,5% w porównaniu do 6,3% i 6,7% w porównaniu do 5,9%).

W przedłużonym leczeniu adjuwantowym, w okresie mediany 47 miesięcy dla letrozolu i 28 miesięcy dla placebo, następujące działania niepożądane były zgłoszone niezależnie od związku przyczynowego częściej w grupie przyjmującej letrozol niż placebo: uderzenia gorąca (60,3% w porównaniu do 52,6%), bóle stawów/zapalenie stawów (37,9% w porównaniu do 26,8%) i bóle mięśniowe (15,8% w porównaniu do 8,9%). Większość tych działań niepożądanych była obserwowana w pierwszym roku leczenia. U pacjentów przyjmujących placebo, którzy przeszli na leczenie letrozolem, obserwowano działania niepożądane w podobnych częstościach. Przypadki osteoporozy i złamań kości były nieznaczaco częstsze w grupie pacjentek otrzymujących letrozol niż w grupie placebo (odpowiednio 12,3% w porównaniu do 7,4% i 10,9% w porównaniu do 7,2%). U pacjentów, którzy przeszli na leczenie letrozolem, po pewnym czasie nowo zdiagnozowana osteoporoza występowała u 3,6% pacjentek, natomiast złamania kości u 5,1% pacjentek.

W leczeniu adjuwantowym, niezależnie od związku przyczynowego, występowały w czasie po randomizacji następujące działania niepożądane odpowiednio w grupie letrozolu i tamoksyfenu: choroba zakrzepowo-zatorowa (1,5% w porównaniu do 3,2 %, $p<0,001$), dławica piersiowa (0,8% w porównaniu do 0,8%), zawał mięśnia sercowego (0,7% w porównaniu do 0,4%) i niewydolność serca (0,9% w porównaniu do 0,4%, $p=0,006$).

W czasie badań klinicznych i po wprowadzeniu letrozolu do obrotu obserwowano wymienione poniżej w Tabeli 1, następujące działania niepożądane.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania, najczęściej występujące podano jako pierwsze:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często:	zakażenia układu moczowego
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Niezbyt często:	ból nowotworowy (nie dotyczy leczenia adjuwantowego i przedłużonego leczenia uzupełniającego)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często:	leukopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często:	brak łaknienia, zwiększenie łaknienia, hipercholesterolemia
Niezbyt często:	obrzęki uogólnione
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 i niedoczulica), zaburzenia smaku, udar mózgowy

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaćma, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie

Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatanie serca, tachykardia

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: zakrzepowe zapalenie żył (w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i głębokich), nadciśnienie, choroba niedokrwienna serca

Rzadko: zator płuc, zakrzepica tętnic, udar niedokrwienny mózgu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, niestrawność, zaparcie, biegunka

Niezbyt często: ból brzucha, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: zwiększona potliwość

Często: łysienie, wysypka (w tym wysypka rumieniowa i wysypka plamisto-grudkowa, przypominająca zmiany łuszczycowe, pęcherzykowa)

Niezbyt często: świąd, suchość skóry, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: bóle stawów

Często: bóle mięśni, kości, osteoporoza, złamania kości

Niezbyt często: zapalenie stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zwiększenie częstości oddawania moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: uderzenia gorąca, uczucie zmęczenia, w tym astenia

Często: złe samopoczucie, obrzęki obwodowe

Niezbyt często: gorączka, suchość błon śluzowych, pragnienie

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie masy ciała

Niezbyt często: zmniejszenie masy ciała.

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano 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: inhibitory enzymu
Kod ATC: L02 BG04

Niesteroidowy inhibitor aromatazy (inhibitor biosyntezy estrogenów), produkt przeciwnowotworowy.

Wyniki farmakodynamiczne

Zahamowanie stymulacji rozrostu guza przez estrogeny ma podstawowe znaczenie 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 androstenedion i testosteron - w estron i estradiol. Zatrzymanie biosyntezy estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej można dlatego osiągnąć przez wybiórcze zahamowanie aromatazy.

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

U zdrowych kobiet po menopauzie, podawany jednokrotnie letrozol w dawce 0,1 mg, 0,5 mg i 2,5 mg, obniża stężenia estronu i estradiolu w surowicy krwi odpowiednio o 75 - 78% i 78% w stosunku do wartości podstawowych. Maksymalne obniżenie jest osiągane w ciągu 48 do 78 godzin.

U kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, dawki dobowe od 0,1 do 5 mg na dobę obniżają stężenie estradiolu, estronu i siarczanu estronu w osoczu o 75 - 95% u wszystkich leczonych pacjentek w stosunku do wartości podstawowych. Po zastosowaniu dawek 0,5 mg i większych, w wielu przypadkach wartości stężenia estronu i siarczanu estronu były poniżej granicy wykrywalności, co wskazuje na mniejsze tworzenie estrogenów po tych dawkach. Zahamowanie produkcji estrogenów utrzymywało się przez cały okres leczenia u wszystkich pacjentek.

Letrozol wykazuje dużą specyficzność w hamowaniu aktywności aromatazy. Nie zaobserwowano zaburzenia nadnerczowej produkcji steroidów. U pacjentek po menopauzie, leczonych dawką dobową letrozolu 0,1 - 5 mg, nie zarejestrowano klinicznie istotnych zmian w stężeniach kortyzolu, aldosteronu, 11-deoksykortyzolu, 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; 1,0 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 obserwowano zmian w stężeniach androgenów (androstendionu i testosteronu) w osoczu. Podobnie, u pacjentek po menopauzie, leczonych dawką dobową 0,1-5,0 mg, nie stwierdzono zmian w stężeniach androstendionu w osoczu, co świadczy o tym, że zablokowanie syntezy estrogenów nie prowadzi do gromadzenia się prekursorów androgenów. Letrozol nie zmienia stężeń

LH i FSH w osoczu pacjentek, ani też czynności tarczycy ocenianej za pomocą oznaczania wychwytu TSH, T4 i T3.

Leczenie adjuwantowe

W wieloośrodkowym podwójnie ślepych badaniu, w którym zrandomizowano ponad 8 000 kobiet po menopauzie i po resekcji wczesnego raka piersi posiadającego receptory dla hormonów, do następujących opcji badania:

Opcja 1:

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

Opcja 2:

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

Dane umieszczone w Tabeli 2 odzwierciedlają wyniki z ramion badania bez zmiany leczenia wraz z wynikami ograniczonymi do okresu 30 dni po zmianie leczenia w dwóch pozostałych ramionach. Analiza porównawcza monoterapii i leczenia sekwencyjnego zostanie przeprowadzona po uzyskaniu odpowiedniej liczby zdarzeń.

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był okres przeżycia bez choroby (DFS - ang. disease-free survival), który określano jako czas od randomizacji do pierwszej miejscowej lub odległej wznowy (przerzutów) choroby podstawowej, rozwój inwazyjnego raka w drugiej piersi, wystąpienie drugiego pierwotnego guza innego narządu niż piersi lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Letrozol zmniejszał ryzyko nawrotu choroby o 19% w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka 0,81; $p=0,003$). Współczynnik 5-letniego okresu przeżycia bez choroby wynosił 84,0% dla letrozolu oraz 81,4% dla tamoksyfenu. Poprawa w zakresie okresu przeżycia dla letrozolu widoczna jest już po 12 miesiącach i utrzymuje się przez okres wykraczający poza 5 lat. Letrozol również istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu w porównaniu z tamoksyfenem, niezależnie od tego, czy wcześniej zastosowano chemioterapię (współczynnik ryzyka 0,72; $p=0,018$) czy chemioterapii nie stosowano (współczynnik ryzyka 0,84; $p=0,044$).

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

Jednak, na korzyść letrozolu obserwowano różnicę w występowaniu raka drugiej piersi, choć różnica ta była nieistotna (współczynnik ryzyka 0,61; $p=0,09$). Analiza eksploracyjna przeżycia w okresie remisji (ang. DSF) w zależności od stanu węzłów wykazała, że letrozol był istotnie lepszy niż tamoksyfen w zmniejszaniu ryzyka nawrotu u pacjentek z zajętymi węzłami (współczynnik ryzyka 0,71; 95% CI 0,59, 0,85; $p=0,0002$), natomiast nie obserwowano widocznej różnicy pomiędzy grupami pacjentek bez zajęcia węzłów (współczynnik ryzyka 0,98; 95% CI 0,77, 1,25; $p=0,89$). Tę mniejszą korzyść u pacjentek bez przerzutów w węzłach potwierdzono w analizie eksploracyjnej interakcji ($p=0,03$).

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

Patrz Tabele 2 i 3 podsumowujące wyniki badań. Analizy streszczone w Tabeli 4 pomijają 2 kolejne ramiona z opcji 1 randomizacji, tzn. uwzględniają tylko ramiona monoterapii.

Tabela 2: Całkowite przeżycie bez choroby (populacja zgodna z zamiarem leczenia ang. ITT)

	Letrozol n=4003	Tamoksyfen n=4007	Współczynnik ryzyka (95 % CI)¹	Wartość p²
Przeżycie bez choroby (pierwszorzędowy) - zdarzenia (definicja protokołu, razem)	351	428	0,81 (0,70; 0,93)	0,0030
Odległe przeżycie bez choroby (przerzuty) (drugorzędowy)	184	249	0,73 (0,60; 0,88)	0,0012
Przeżycie całkowite (drugorzędowy) - liczba zgonów (razem)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	0,1546
Przeżycie bez choroby układowej (drugorzędowy)	323	383	0,83 (0,72; 0,97)	0,0172
Rak drugiej piersi (inwazyjny) (drugorzędowy)	19	31	0,61 (0,35; 1,08)	0,0910

¹ CI = przedział ufności,

² Test logarytmiczny rang, z uwzględnieniem opcji randomizacji i wcześniejszego stosowania adjuwantowej chemioterapii

Tabela 3: Przeżycie bez choroby i przeżycie całkowite, z uwzględnieniem stanu węzłów i wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej (populacja ITT)

	Współczynnik ryzyka (95% CI)¹	Wartość p²
Przeżycie bez choroby		
Stan węzłów		
- Z przerzutami	0,71 (0,59; 0,85)	0,0002
- Bez przerzutów	0,98 (0,77; 1,25)	0,8875
Wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa		
-Tak	0,72 (0,55; 0,95)	0,0178
-Nie	0,84 (0,71; 1,00)	0,0435
Całkowite przeżycie		
Stan węzłów		
- Z przerzutami	0,81 (0,63; 1,05)	0,1127
- Bez przerzutów	0,88 (0,59; 1,30)	0,5070
Wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa		
-Tak	0,76 (0,51; 1,14)	0,1848
-Nie	0,90 (0,71; 1,15)	0,3951
Odległe przeżycie bez choroby		
Stan węzłów		
- Z przerzutami	0,67 (0,54; 0,84)	0,0005
- Bez przerzutów	0,90 (0,60; 1,34)	0,5973

Wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa		
-Tak	0,69 (0,50; 0,95)	0,0242
-Nie	0,75 (0,60; 0,95)	0,0184

¹CI = przedział ufności

²Poziom istotności w modelu Cox'a

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

Punkt końcowy	Opcja	Statystyka	Letrozol	Tamoksyfen
Przeżycie w okresie remisji (kryterium pierwszorzędowe, definicja protokołu)	1	Zdarzenia / n	100/ 1546	137/ 1548
	2	HR ¹ (95% CI ²), <i>p</i> ³	0,73 (0,56; 0,94); 0,0159	
		Zdarzenia / n	177 / 917	202 / 911
		HR (95% CI), <i>p</i>	0,85 (0,69; 1,04); 0,1128	
	Razem	Zdarzenia / n	277 / 2463	339 / 2459
		HR (95% CI), <i>p</i>	0,80 (0,68; 0,94); 0,0061	
Przeżycie w okresie remisji (z wyłączeniem drugiego nowotworu złośliwego)	1	Zdarzenia / n	80/ 1546	110 / 1548
	2	HR (95% CI), <i>p</i>	0,73 (0,54; 0,97); 0,0285	
		Zdarzenia / n	159 / 917	187 / 911
		HR (95% CI), <i>p</i>	0,82 (0,67; 1,02); 0,0753	
	Razem	Zdarzenia / n	239 / 2463	297 / 2459
		HR (95% CI), <i>p</i>	0,79 (0,66; 0,93); 0,0063	
Odległe przeżycie w okresie remisji (kryterium drugorzędowe)	1	Zdarzenia / n	57 / 1546	72 / 1548
	2	Zdarzenia (95% CI), <i>p</i>	0,79 (0,56; 1,12); 0,1913	
		Zdarzenia / n	98 / 917	124 / 911
		HR (95% CI), <i>p</i>	0,77 (0,59; 1,00); 0,0532	
	Razem	Zdarzenia / n	155 / 2463	196 / 2459
		HR (95% CI), <i>p</i>	0,78 (0,63; 0,96); 0,0195	
Przeżycie całkowite (kryterium drugorzędowe)	1	Zdarzenia / n	41 / 1546	48 / 1548
	2	HR (95% CI), <i>p</i>	0,86 (0,56; 1,30); 0,4617	
		Zdarzenia / n	98 / 917	116 / 911
		HR (95% CI), <i>p</i>	0,84 (0,64; 1,10); 0,1907	
	Razem	Zdarzenia / n	139 / 2463	164 / 2459
		HR (95% CI), <i>p</i>	0,84 (0,67; 1,06); 0,1340	

¹HR = współczynnik ryzyka

²CI = przedział ufności

³*p* = test logarytmiczny rang, z uwzględnieniem opcji randomizacji i wcześniejszego stosowania adjuwantowej chemioterapii

Mediana czasu trwania leczenia (populacja bezpieczeństwa) wynosiła 25 miesięcy, 73% pacjentek otrzymywało leczenie przez ponad 2 lata, 22% pacjentek było leczonych przez ponad 4 lata. Mediana czasu trwania fazy follow-up wynosiła 30 miesięcy zarówno dla letrozolu jak i tamoksyfenu.

Działania niepożądane, które podejrzewano o związek z badanym lekiem zgłaszano u 78% pacjentek leczonych letrozolem w porównaniu do 73% pacjentek otrzymujących tamoksyfen. Do najczęstszych

działań niepożądanych po zastosowaniu letrozolu należały uderzenia gorąca, pocenie nocne, bóle stawów, zwiększenie masy ciała i nudności. Z tych działań jedynie bóle stawów występowały istotnie częściej w grupie letrozolu niż w grupie tamoksyfenu (20% w porównaniu z 13% dla tamoksyfenu). Leczenie letrozolem było związane z większym ryzykiem osteoporozy (2,2% w porównaniu z 1,2% dla tamoksyfenu). W sumie, niezależnie od przyczyny, zdarzenia w układzie krążenia / w układzie naczyń mózgowych zgłaszano w różnym czasie po randomizacji u podobnego odsetka pacjentek w obu ramionach badania (10,8% dla letrozolu, 12,2% dla tamoksyfenu). Wśród tych zdarzeń, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłaszano istotnie rzadziej w grupie letrozolu (1,5%) niż w grupie tamoksyfenu (3,2%) ($p < 0,001$), natomiast niewydolność serca zgłaszano istotnie częściej w grupie letrozolu (0,9%) niż w grupie tamoksyfenu (0,4%) ($p = 0,006$). Wśród pacjentek, u których wartości wyjściowe stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy mieściły się w granicach normy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy przekraczający 1,5-krotność górnej granicy normy (GGN) obserwowano u 5,4% pacjentek z ramienia letrozolu w porównaniu do 1,1 % pacjentek z ramienia tamoksyfenu.

Przedłużone leczenie adjuwantowe

W wieloośrodkowym, podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem ponad 5100 pacjentek po menopauzie cierpiących na raka piersi posiadającego receptory hormonalne lub o nieznanym statusie receptorowym, pacjentki pozostające w okresie remisji po ukończeniu terapii uzupełniającej tamoksyfenem (4,5-6 lat) zostały losowo przydzielone do grupy letrozolu lub placebo.

Pierwszorzędowa analiza przeprowadzona po medianie obserwacji wynoszącej około 28 miesięcy (25% pacjentek pozostawało pod obserwacją do 38 miesięcy) wykazała, że leczenie letrozolem obniżyło ryzyko nawrotu o 42% w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka 0,58; $p \leq 0,00003$). Statystycznie istotną przewagę letrozolu nad placebo w zakresie długości przeżycia w okresie remisji obserwowano niezależnie od stanu węzłów - pacjentki bez przerzutów do węzłów, wskaźnik ryzyka 0,48, $p = 0,002$; pacjentki z przerzutami do węzłów, współczynnik ryzyka 0,61, $p = 0,002$.

W przypadku drugorzędowego punktu końcowego całkowitego przeżycia, zgłoszono w sumie 113 zgonów (51 w grupie letrozolu i 62 w grupie placebo). Jednakże, nie było znaczących różnic pomiędzy leczeniem w całkowitym przeżyciu (współczynnik ryzyka 0,82; $p = 0,29$).

Następnie badanie było kontynuowane metodą otwartej próby, a pacjenci z grupy placebo, jeśli chcieli, mogli przejść na leczenie letrozolem. Po badaniu otwartej próby, ponad 60% pacjentów z grupy placebo nadającej się do przejścia, zdecydowali się na leczenie letrozolem (np. przedłużone leczenie adjuwantowe). Pacjenci, którzy przeszli na leczenie letrozolem z placebo byli na terapii uzupełniającej w okresie mediany 31 miesięcy (zakres od 14 do 79 miesięcy).

Uaktualniona analiza, której celem była ocena stopnia wyleczeń, była prowadzona w medianie czasu trwania fazy follow-up 49 miesięcy. W ramieniu letrozolu okres przeżycia wynosił 5 lat u 30% pacjentek i 4 lata u 59% pacjentek. W tej uaktualnionej analizie okresu przeżycia bez choroby (DFS), letrozol w znacznym stopniu zmniejszał ryzyko nawrotu raka piersi w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka 0,68; 95% CI 0,55, 0,83; $p = 0,0001$). Letrozol zmniejszał również znacznie stopień odchylenia pojawiania się nowotworów w nowych lokalizacjach o 41% w porównaniu z placebo (współczynnik odchylenia 0,59; 95% CI 0,36, 0,96; $p = 0,03$). Nie obserwowano znacznej różnicy w zakresie odległego przeżycia lub całkowitego przeżycia.

W tej uaktualnionej analizie, wyniki (mediana czasu trwania fazy follow-up wynosiła 40 miesięcy) badania dodatkowego mineralnej gęstości kości (BMD) (włączono 226 pacjentki) wykazały, że po 2 latach u pacjentek otrzymujących letrozol występował większy spadek BMD szyjki kości udowej (mediana spadku wyniosła 3,8% w BMD kości biodrowej w porównaniu z medianą 2,0% w grupie placebo ($p = 0,012$, dostosowane w zależności od użycia bisfosfonianów, $p = 0,018$). U pacjentek otrzymujących letrozol obserwowano większy spadek BMD lędźwiowego odcinka kręgosłupa, jednak różnica nie była statystycznie istotna.

W badaniu z BMD obligatoryjnie prowadzono jednoczesną suplementację wapnia i witaminy D.

W uaktualnionej analizie, wyniki (mediana czasu trwania fazy follow-up wyniosła 50 miesięcy) badania dodatkowego lipidów (włączono 347 pacjentek) wykazują brak istotnych różnic pomiędzy ramieniem letrozolu i placebo w zakresie cholesterolu całkowitego i którejkolwiek frakcji lipidów.

W uaktualnionej analizie 11,1% pacjentek z ramienia letrozolu zgłosiło występowanie zdarzeń niepożądanych ze strony układu krążenia podczas leczenia, w porównaniu do 8,6% pacjentek z ramienia placebo. Do zdarzeń tych należał zawał mięśnia sercowego (letrozol 1,3%, placebo 0,9%); dławica piersiowa wymagająca interwencji chirurgicznej (letrozol 1,0%, placebo 0,8%), nowe przypadki dławicy lub nasilenie dławicy już istniejącej (letrozol 1,7% w porównaniu do placebo 1,2%), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (letrozol 1,0%, placebo 0,6%) i udar mózgu (letrozol 1,7% w porównaniu do placebo 1,3%).

Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie wyników oceny ogólnego stanu fizycznego i psychicznego pacjentek, co sugeruje, że ogólnie letrozol nie pogarszał jakości życia w porównaniu do placebo.

Różnice pomiędzy grupami leczenia na korzyść placebo obserwowano w ocenie pacjentek dotyczącej zwłaszcza oceny czynności fizycznych, bólu cielesnego, vitalności, funkcji seksualnych i objawów naczynioruchowych. Mimo istotności statystycznej różnic tych nie uważano za klinicznie istotne.

Leczenie pierwszego rzutu

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

Wyniki zebrano w tabeli 5.

Tabela 5: Wyniki dla mediany obserwacji wynoszącej 32 miesiące

Zmienna	Statystyka	Letrozol n=453	Tamoksyfen n=454
Czas do progresji choroby	Mediana	9,4 miesiąca	6,0 miesiące
	(95% CI dla mediany)	(8,9; 11,6 miesiąca)	(5,4; 6,3 miesiąca)
	Wskaźnik ryzyka (HR)	0,72	
	(95% CI dla HR)	(0,62; 0,83)	
	p	<0,0001	
Wskaźnik całkowitej obiektywnej odpowiedzi na leczenie	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI dla wskaźnika)	(28; 36%)	(17; 25%)
	Iloraz szans (Odds ratio)	1,78	
	(95% CI dla ilorazu szans)	(1,32; 2,40)	
	p	0,0002	
Korzyść kliniczna	CR+PR+NC $\geq$ 24 tygodnie	226 (50%)	173 (38%)
	Iloraz szans (Odds ratio)	1,62	
	(95% CI dla ilorazu szans)	(1,24; 2,11)	
	P	0,0004	
Czas do niepowodzenia leczenia	Mediana	9,1 miesiąca	5,7 miesiąca
	(95% dla mediany)	(8,6; 9,7	(3,7; 6,1 miesiąca)
	Wskaźnik ryzyka (HR)	0,73	

(95% CI dla HR)	(0,64; 0,84)
<i>p</i>	<0,0001

Czas do niepowodzenia leczenia oraz wskaźnik odpowiedzi na leczenie był istotnie większy po zastosowaniu letrozolu w porównaniu z tamoksyfenem u pacjentek z nowotworem o nieznanym statusie receptorowym oraz posiadającym receptory hormonalne. Podobnie, czas do niepowodzenia leczenia oraz wskaźnik odpowiedzi na leczenie był istotnie większy dla letrozolu niezależnie, czy stosowano adjuwantowe leczenie przeciwestrogenowe czy nie. Czas do niepowodzenia leczenia był istotnie dłuższy dla letrozolu niezależnie od głównego miejsca lokalizacji choroby. Mediana czasu do niepowodzenia leczenia była prawie dwa razy dłuższa dla letrozolu u pacjentek z chorobą ograniczoną do tkanek miękkich (mediana 12,1 miesiąca dla letrozolu, 6,4 miesiąca dla tamoksyfenu) i dla pacjentek z przerzutami do narządów mięsistych (mediana 8,3 miesiąca dla letrozolu, 4,6 miesiąca dla tamoksyfenu). Wynik odpowiedzi był istotnie wyższy dla letrozolu u pacjentek z chorobą ograniczoną do tkanek miękkich (50% vs 34% odpowiednio dla letrozolu i dla tamoksyfenu) i dla pacjentek z przerzutami do narządów mięsistych (28% miesiąca dla letrozolu vs 17% dla tamoksyfenu).

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

Podawanie letrozolu w I rzucie leczenia zaawansowanego nowotworu piersi spowodowało, że mediana całkowitego okresu przeżycia wynosiła 34 miesiące w porównaniu z 30 miesiącami dla tamoksyfenu (logrank test $p=0,53$, nie istotne). Większy wskaźnik przeżycia był związany z letrozolem do co najmniej 24 miesięcy. Wskaźnik przeżycia w 24 miesiącu wynosił 64% dla grupy leczonej letrozolem wobec 58% dla grupy leczonej tamoksyfenem. Brak korzyści ze stosowania letrozolu na całkowity okres przeżycia można wyjaśnić skrzyżowanym modelem badania.

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

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. Substancje te stosowano u kobiet w okresie po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, leczonych wcześniej przeciwestrogenami.

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 letrozolu w dawce 2,5 mg nad 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 terapeutycznego ($p=0,04$). Nie stwierdzono istotnych różnic w okresie przeżycia w obu badanych grupach ($p=0,2$).

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Letrozol jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego (średnia bezwzględna biodostępność: 99,9%). Pokarm zmniejsza nieznacznie szybkość wchłaniania (mediana t_{max} : 1 godzina na czczo, w porównaniu do 2 godziny po posiłku; a średnie C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l na czczo i $98,7 \pm 18,6$ nmol/l po posiłku), ale wielkość wchłaniania (AUC) jest niezmienną. Ponieważ uznano, że niewielki wpływ posiłku na szybkość wchłaniania nie jest istotny z klinicznego punktu widzenia, letrozol może być przyjmowany bez względu na czas 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 dynamicznej wynosi około $1,87 \pm 0,471$ /kg mc.

Metabolizm i wydalanie

Przemiana metaboliczna do farmakologicznie nieaktywnego metabolitu karbinolu jest główną drogą eliminacji letrozolu ($CL_m = 2,1$ l/h), ale jest stosunkowo wolna, 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 z moczem i kałem, odgrywają mniejszą rolę w ogólnej eliminacji letrozolu. W ciągu 2 tygodni od podania 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 zebranym w ciągu 216 godzin ($84,7 \pm 7,8\%$ dawki) było w postaci pochodnej glukuronidowej metabolitu karbinolu, około 9% stanowiły dwa nieznane metabolity a 6% związek macierzysty.

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 2 dni. Po podawaniu 2,5 mg na dobę, stan stacjonarny osiągany jest w ciągu 2-6 tygodni. Stężenia 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 wartości 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. Ponieważ w stanie stacjonarnym wartość stężeń jest stała przez cały czas podawania leku, można wnioskować, że nie występuje kumulacja letrozolu.

Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę letrozolu.

Dane dotyczące specjalnych grup pacjentów

W badaniu, obejmującym 19 ochotników o różnicowanym stopniu czynności nerek (24-godzinny klirens kreatyniny 9-116 ml/min), nie obserwowano wpływu na farmakokinetykę letrozolu po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg. W podobnym badaniu, obejmującym osoby o różnicowanym stopniu czynności wątroby, średnie wartości AUC u ochotników z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh) były 37% większe, niż u osób zdrowych, ale nadal w podobnym zakresie, jak u osób bez zaburzenia czynności wątroby. W badaniu farmakokinetycznym po jednorazowym podaniu letrozolu 8 mężczyznom z marskością wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) i zdrowym ochotnikom ($n=8$) stwierdzono, że wartości AUC i $t_{1/2}$ zwiększyły się odpowiednio o 95% i 187%. Dlatego u takich pacjentek, letrozol powinien być stosowany po wnikliwym rozważeniu, czy ryzyko związane z leczeniem nie przewyższa oczekiwanych korzyści.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

W wykonanym na szczurach 104-tygodniowym badaniu działania rakotwórczego, nie zaobserwowano obecności nowotworów związanych z podawaniem letrozolu u samców. U samic, we wszystkich zastosowanych dawkach, stwierdzono zmniejszenie częstości występowania łagodnych i złośliwych nowotworów piersi.

Podanie doustne letrozolu ciężarnym szczurom spowodowało nieznaczne zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych płodu wśród badanych zwierząt. Jednakże, nie udało się wykazać, czy było to pośrednio związane z właściwościami farmakologicznymi (zahamowanie biosyntezy estrogeny) czy też był to bezpośredni wpływ samego letrozolu.

Obserwacje niekliniczne ograniczały się do tych, które były związane ze znanym działaniem farmakologicznym, gdyż w oparciu o badania przeprowadzone na zwierzętach tylko takie miały znaczenie dla bezpiecznego stosowania u człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

laktoza jednowodna
celuloza mikrokrystaliczna
skrobia żelowana, kukurydziana,
karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
magnezu stearynian
krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:

Opadry Yellow (03F32518)
makrogol 8000
talk
hypromeloza
tytanu dwutlenek (E 171)
tlenek żelaza żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium.

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Polska

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

15929

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

03.09.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.09.2009 r.