

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Letrozole Tecnimede, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda tabletki powlekana zawiera 77,5 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Okrągłe tabletki o białym rdzeniu i ciemnożółtej otoczce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie adiuwantowe kobiet po menopauzie we wczesnym stadium raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych.

Przedłużone leczenie adiuwantowe hormonozależnego wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, które otrzymywały uprzednio standardowe leczenie adiuwantowe tamoksyfenem przez 5 lat.

Leczenie pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym hormonozależnym rakiem piersi.

Zaawansowany rak piersi u kobiet po menopauzie fizjologicznej lub sztucznie wywołanej, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby i które uprzednio leczone były przeciwestrogenami.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i pacjenci w wieku podeszłym

Zalecana dawka produktu leczniczego Letrozole Tecnimede wynosi 2,5 mg raz na dobę. U pacjentów w wieku podeszłym nie jest konieczne dostosowanie dawki.

W terapii adiuwantowej zaleca się stosowanie leku przez 5 lat lub do czasu nawrotu choroby nowotworowej. W terapii adiuwantowej doświadczenie kliniczne wynosi 2 lata (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 25 miesięcy).

W przedłużonej terapii adiuwantowej doświadczenie kliniczne wynosi 4 lata (mediana czasu trwania leczenia).

U pacjentek z chorobą w stadium zaawansowanym lub przerzutowym, stosowanie produktu leczniczego Letrozole Tecnimede należy kontynuować aż do wystąpienia dowodów świadczących o progresji choroby nowotworowej.

Dzieci

Nie dotyczy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny jest większy niż 30 ml/min, nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Brak wystarczających danych dotyczących pacjentów z niewydolnością nerek i klirensem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min oraz pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Status hormonalny przed menopauzą, ciąża i karmienie piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W razie wątpliwości czy pacjentka jest po menopauzie, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność LH, FSH i (lub) estradiolu, aby jednoznacznie określić status menopauzalny pacjentki.

Zaburzenie czynności nerek

Nie prowadzono badań nad letrozolem u wystarczającej liczby pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min. Przed podaniem produktu leczniczego Letrozole Tecnimede należy wnikliwie rozważyć stosunek ryzyka i korzyści leczenia takich pacjentów.

Zaburzenie czynności wątroby

Badania nad letrozolem prowadzono u ograniczonej liczby pacjentów bez przerzutów i z różnym stopniem sprawności wątroby, tzn. z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby. U ochotników płci męskiej, u których nie występowała choroba nowotworowa, z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (marskość wątroby; klasa C w skali Child-Pugh), ekspozycja ogólnoustrojowa i okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji zwiększyły się 2- lub 3-krotnie w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dlatego też produkt leczniczy Letrozole Tecnimede należy podawać ostrożnie, po wnikliwym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści leczenia takich pacjentów (patrz punkt 5.2).

Wpływ na kości

Letrozol silnie zmniejsza stężenie estrogenów. Czas trwania terapii adiuwantowej i przedłużonej terapii adiuwantowej, o medianie odpowiednio 30 i 49 miesięcy, jest niewystarczający do dokonania pełnej oceny ryzyka złamań kości związanego z długotrwałym stosowaniem produktu leczniczego Letrozole Tecnimede. U kobiet z osteoporozą i (lub) złamaniami kości w wywiadzie oraz u kobiet z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia osteoporozy, przed rozpoczęciem leczenia adiuwantowego lub przedłużonego leczenia adiuwantowego należy dokonać formalnej oceny gęstości mineralnej kości metodą densytometrii kości, a w trakcie leczenia letrozolem i po zakończeniu leczenia należy monitorować pacjentki w kierunku rozwoju osteoporozy. We właściwych przypadkach należy rozpocząć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i starannie monitorować wybrane postępowanie (patrz punkt 4.8).

Letrozole Tecnimede 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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania kliniczne dotyczące interakcji z cymetydyną i warfaryną wskazują na to, że jednoczesne podawanie produktu leczniczego Letrozole Tecnimede z tymi produktami leczniczymi nie wywołuje klinicznie istotnych interakcji.

Ponadto, przegląd bazy danych o badaniach klinicznych nie wykazał dowodów przemawiających za występowaniem klinicznie istotnych interakcji z innymi często przepisywanymi lekami.

Dotychczas brak doświadczenia klinicznego odnośnie stosowania produktu leczniczego Letrozole Tecnimede w skojarzeniu z innymi produktami przeciwnowotworowymi.

Letrozol hamuje *in vitro* izoenzym 2A6 cytochromu P450, a w umiarkowanym stopniu również izoenzym 2C19. Należy jednak zachować ostrożność równoległego przypadku jednoczesnego podawania produktówleczniczych, których metabolizm zależy głównie od tych izoenzymów i których współczynnik terapeutyczny jest wąski.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie okołomenopauzalnym lub w wieku rozrodczym

Lekarz powinien omówić konieczność wykonania testu ciążowego przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Letrozole Tecnimede, a także omówić z kobietami, które mogą zająć w ciążę (tzn. kobietami, które są w okresie okołomenopauzalnym lub od niedawna są po menopauzie) konieczność stosowania odpowiedniej antykoncepcji do chwili pełnego potwierdzenia ich statusu po menopauzie (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Ciąża

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

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Letrozole Tecnimede jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na uczucie zmęczenia i zawroty głowy obserwowane w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Letrozole Tecnimede oraz niezbyt częste doniesienia o senności, zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Jak wynika z wszystkich badań, letrozol był ogólnie dobrze tolerowany jako lek pierwszego i drugiego rzutu w leczeniu zaawansowanego raka piersi, a także jako lek adiuwantowy we wczesnym stadium raka piersi. Działania niepożądane występowały u nie więcej niż około jednej trzeciej pacjentek otrzymujących produkt Letrozole Tecnimede w ramach leczenia choroby przerzutowej; nie więcej niż około 70 do 75% pacjentek poddanych terapii adiuwantowej (zarówno w grupie otrzymującej letrozol, jak i w grupie tamoksyfenu) oraz u nie więcej niż około 40% pacjentek leczonych w ramach przedłużonej terapii adiuwantowej (zarówno w grupie otrzymującej letrozol, jak i w grupie placebo). Ogólnie rzecz biorąc, obserwowane działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane. Większość działań niepożądanych (np. uderzenia gorąca) można przypisać zwykłym farmakologicznym następstwom niedoboru estrogenów.

Działaniami niepożądanymi najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych były uderzenia gorąca, ból stawów, nudności i znużenie. Wiele działań niepożądanych można przypisać zwykłym farmakologicznym następstwom niedoboru estrogenów (np. uderzenia gorąca, łysienie i krwawienia z pochwy).

Po standardowej terapii adiuwantowej tamoksyfenem, na podstawie obserwacji o medianie czasu trwania 28 miesięcy, następujące zdarzenia niepożądane, niezależnie od związku przyczynowego, były zgłaszane znamienne częściej w przypadku stosowania letrozolu niż w grupie placebo: uderzenia gorąca (50,7% w porównaniu z 44,3%), ból stawów i (lub) zapalenie stawów (28,5% w porównaniu z 23,2%) oraz ból mięśni (10,2% w porównaniu z 7%). Większość tych zdarzeń niepożądanych zaobserwowano w pierwszym roku leczenia. Częstość występowania osteoporozy i złamań kości była nieznamienne większa u pacjentek otrzymujących letrozol w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi placebo (odpowiednio 7,5% w porównaniu z 6,3% i 6,7% w porównaniu z 5,9%).

W uaktualnionej analizie dotyczącej przedłużonej terapii adiuwantowej o medianie czasu trwania wynoszącej 47 miesięcy dla letrozolu i 28 miesięcy dla placebo, następujące zdarzenia niepożądane, niezależnie od związku przyczynowego, były zgłaszane istotnie częściej w przypadku stosowania letrozolu niż w przypadku stosowania placebo – uderzenia gorąca (60,3% w porównaniu z 52,6%), ból stawów i (lub) zapalenie stawów (37,9% w porównaniu z 26,8%) oraz ból mięśni (15,8% w porównaniu z 8,9%). Większość tych zdarzeń niepożądanych zaobserwowano w pierwszym roku leczenia. U pacjentek z grupy placebo, u których zmieniono sposób leczenia i wdrożono letrozol, zaobserwowano podobny profil zdarzeń ogólnych. W dowolnym czasie po randomizacji, częstość występowania osteoporozy i złamań kości była nieznamienne większa u pacjentek otrzymujących letrozol w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi placebo (odpowiednio 12,3% w porównaniu z 7,4% i 10,9% w porównaniu z 7,2%). U pacjentek, u których zmieniono sposób leczenia i rozpoczęto stosowanie letrozolu, nowo rozpoznaną osteoporozę, w dowolnym czasie po zmianie sposobu leczenia, zgłaszano u 3,6% pacjentek, natomiast złamania, występujące w dowolnym czasie po zmianie sposobu leczenia, zgłaszano u 5,1% pacjentek.

W terapii adiuwantowej, niezależnie od związku przyczynowego, następujące zdarzenia niepożądane wystąpiły w dowolnym czasie po randomizacji, odpowiednio w grupie przyjmującej letrozol i w grupie przyjmującej tamoksyfen: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (1,5% w porównaniu z 3,2%, $p < 0,001$), dusznica bolesna (0,8% w porównaniu z 0,8%), zawał mięśnia sercowego (0,7% w porównaniu z 0,4%) oraz niewydolność serca (0,9% w porównaniu z 0,4%, $p = 0,006$).

Następujące działania niepożądane leku, wymienione w Tabeli 1, zostały zgłoszone w badaniach klinicznych oraz w wyniku obserwacji po wprowadzeniu letrozolu do obrotu:

Tabela 1

Działania niepożądane uszeregowano pod nagłówkami odpowiadającymi częstości występowania, zaczynając od występującego najczęściej, zgodnie z następującymi założeniami: 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 $< 0,01\%$, w tym pojedyncze przypadki.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:	
Niezbyt często	Zakażenia dróg moczowych
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy):	
Niezbyt często	Ból guza (nie dotyczy terapii adiuwantowej i przedłużonej terapii adiuwantowej)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Leukopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:	
Często	Jadłowstręt, wzmożone łaknienie, hipercholesterolemia
Niezbyt często	Obrzęki ogólne
Zaburzenia psychiczne	
Często	Depresja
Niezbyt często	Lęk, w tym nerwowość i drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy, zawroty głowy
Niezbyt często	Senność, bezsenność, zaburzenia pamięci, zaburzenia czucia, w tym parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, incydent mózgowo-naczyniowy
Zaburzenia oka:	
Niezbyt często	Zaćma, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca:	

Niezbyt często	Kołatania serca, częstoskurcz
Zaburzenia naczyń:	
Niezbyt często	Zakrzepowe zapalenie żył, w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i głębokich, nadciśnienie tętnicze, niedokrwienie mięśnia sercowego
Rzadko	Zatorowość płucna, zakrzepica tętnic, udar naczyniowy 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	Wzmoczona potliwość
Często	Łysienie, wysypka, w tym rumieniowa, plamisto-grudkowa, łuszczycopodobna i pęcherzykowa
Niezbyt często	Świąd, suchość skóry, pokrzywka
Nie znana	Obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	
Bardzo często	Ból stawów
Często	Ból mięśni, ból 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	Krwawienie z pochwy, upławy, suchość pochwy, ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Uderzenia gorąca, znużenie, w tym astenia
Często	Ogólny dyskomfort, obrzęk obwodowy
Niezbyt często	Gorączka, suchość śluzówek, pragnienie
Badania diagnostyczne:	
Często	Zwiększenie masy ciała
Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono pojedyncze przypadki przedawkowania leku Letrozole Tecnimede.

Swoiste leczenie przedawkowania jest nieznanne; należy stosować leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory enzymów. Niesteroidowy inhibitor aromatazy (inhibitor biosyntezy estrogenów); lek przeciwnowotworowy, kod ATC: L02B G04.

Efekty farmakodynamiczne

Eliminacja stymulacji wzrostu guza przez estrogeny jest koniecznym warunkiem odpowiedzi guza w przypadkach, gdy rozrost tkanki nowotworowej zależy od obecności estrogenów i stosowane jest leczenie endokrynologiczne. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie w wyniku działania aromatazy, enzymu przekształcającego androgeny nadnerczy – przede wszystkim androstenedion i testosteron – w estron i estradiol. Wybiórcze hamowanie aromatazy może zatem doprowadzić do supresji biosyntezy estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej.

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy, hamującym ten enzym na drodze kompetycyjnego wiązania się z grupą hemową cytochromu P450 aromatazy, co prowadzi do zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których enzym ten występuje.

U zdrowych kobiet po menopauzie, pojedyncze dawki 0,1; 0,5 i 2,5 mg letrozolu hamują aktywność estronu i estradiolu w surowicy o odpowiednio 75-78% i 78% w porównaniu z wartościami początkowymi. Maksymalna supresja jest osiągnięta w ciągu 48 do 78 godzin.

U pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, stosowanie dawek dobowych od 0,1 do 5 mg powoduje obniżenie stężenia estradiolu, estronu i siarczanu estronu w osoczu o 75-95% w porównaniu z wartościami początkowymi u wszystkich leczonych pacjentek. Dla dawek wynoszących 0,5 mg i większych, stężenie estronu i siarczanu estronu jest często mniejsze niż granica wykrywalności, co świadczy o tym, że przy stosowaniu tych dawek supresja estrogenów jest bardziej nasiloną. Supresja estrogenów utrzymywała się przez cały okres leczenia u wszystkich tych pacjentek.

Letrozol cechuje się wysoką wybiórczością hamowania aktywności aromatazy. Nie zaobserwowano zaburzeń w tworzeniu steroidów nadnerczowych. U pacjentek po menopauzie leczonych letrozolem w dawce od 0,1 do 5 mg na dobę nie odnotowano klinicznie istotnych zmian w stężeniu kortyzolu, aldosteronu, 11-deoksykortyzolu, 17-hydroksyprogesteronu i ACTH w osoczu oraz aktywności reninowej osocza. Test stymulacji ACTH wykonany po 6 i 12 tygodniach leczenia dawkami dobowymi 0,1; 0,25; 0,5; 1; 2,5 i 5 mg nie przemawiał za zmniejszeniem produkcji aldosteronu lub kortyzolu. Suplementacja glikokortykoidów i mineralokortykoidów nie jest zatem konieczna.

Nie odnotowano zmian w stężeniu androgenów (androstenedionu i testosteronu) w osoczu po podaniu pojedynczych dawek 0,1; 0,5 i 2,5 mg letrozolu zdrowym kobietom po menopauzie ani zmian w stężeniu androstenedionu w osoczu u pacjentek po menopauzie leczonych dobowymi dawkami od 0,1 do 5 mg, co świadczy o tym, że zablokowanie biosyntezy estrogenów nie prowadzi do kumulacji prekursorów androgenowych. Letrozol nie wywiera wpływu na aktywność LH i FSH w osoczu u pacjentek ani na czynność gruczołu tarczowego ocenianą testem wychwyty TSH, T4 i T3.

Leczenie adiuwantowe

W wielośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą zrandomizowano ponad 8000 kobiet po menopauzie we wczesnym stadium raka piersi z obecnością receptorów do następujących grup leczenia:

Opcja 1:

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

Opcja 2:

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

Dane w Tabeli 2 odzwierciedlają wyniki uzyskane w grupach, w których stosowano monoterapię w poszczególnych opcjach randomizacji, oraz w dwóch grupach, w których stosowano leczenie naprzemienne, w okresie do 30 dni od daty zmiany sposobu leczenia. Analiza porównawcza obu metod terapii endokrynologicznej: monoterapii i leczenia sekwencyjnego, zostanie przeprowadzona po uzyskaniu niezbędnej liczby zdarzeń.

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

Głównym pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od choroby (DFS), oceniany jako czas od randomizacji do najwcześniejszej miejscowo-regionalnej lub odległej wznowy (przerzuty) choroby podstawowej, rozwoju inwazyjnego raka przeciwległej piersi, wystąpienia drugiego pierwotnego guza poza gruczołem sutkowym lub zgonu z dowolnej przyczyny bez uprzedniego incydentu choroby nowotworowej. Letrozol zmniejszał ryzyko nawrotu choroby o 19% w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka 0,81; $p = 0,003$). Współczynnik 5-letniego DFS wynosił 84,0% dla letrozolu i 81,4% dla tamoksyfenu. Poprawa w zakresie DFS po stosowaniu letrozolu jest dostrzegalna już po 12 miesiącach i utrzymuje się przez okres wykraczający poza 5 lat. Ponadto letrozol istotnie zmniejszał ryzyko nawrotu choroby w porównaniu z tamoksyfenem, niezależnie od tego, czy chemioterapia adiuwantowa była uprzednio stosowana (współczynnik ryzyka 0,72; $p = 0,018$), czy nie (współczynnik ryzyka 0,84; $p = 0,044$).

W przypadku drugorzędowego punktu końcowego – ocenę całkowitego przeżycia – zgłoszono łącznie 358 zgonów (166 dla letrozolu i 192 dla tamoksyfenu). Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami leczenia w zakresie całkowitego przeżycia (współczynnik ryzyka 0,86; $p = 0,15$). Przeżycie bez odległej postaci choroby (przerzuty odległe), zastępczy wskaźnik całkowitego przeżycia, istotnie różniło się w całej grupie (współczynnik ryzyka 0,73; $p = 0,001$) i w podgrupach wyodrębnionych zgodnie z wcześniejszą stratyfikacją. Letrozol znamienne zmniejszał ryzyko niewydolności układowej o 17% w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka 0,83; $p = 0,02$).

Jednakże w raku przeciwległej piersi odnotowano nieznamienne różnicę na korzyść letrozolu (współczynnik ryzyka 0,61; $p = 0,09$). Analiza eksploracyjna DFS dotycząca stanu węzłów chłonnych wykazała istotną przewagę letrozolu nad tamoksyfenem w zakresie zmniejszania ryzyka nawrotu choroby u pacjentek z zajęтыми węzłami chłonnymi (współczynnik ryzyka 0,71; 95% CI 0,59; 0,85; $p = 0,0002$), natomiast nie stwierdzono widocznej różnicy u pacjentek bez zajęcia węzłów (współczynnik ryzyka 0,98; 95% CI 0,77; 1,25; $p = 0,89$). Potwierdzeniem tego zmniejszenia korzyści u pacjentek bez zajęcia węzłów chłonnych była analiza eksploracyjna interakcji ($p = 0,03$).

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

Wyniki te podsumowano w Tabelach 2 i 3. W analizach podsumowanych w Tabeli 4 pominięto dwie grupy, w których w ramach 1 opcji randomizacji stosowano leczenie sekwencyjne, tzn. wzięto pod uwagę wyłącznie grupy monoterapii:

Tabela 2 Czas przeżycia wolny od choroby i przeżycie całkowite (populacja ITT)

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

CI = przedział ufności,

	Letrozol n = 4003	Tamoksyfen n = 4007	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p¹
--	------------------------------------	--------------------------------------	---	------------------------------

¹Test logarytmiczny rang, ze stratyfikacją względem opcji randomizacji i uprzedniego stosowania chemioterapii adiuwantowej

Tabela 3 Czas przeżycia wolny od choroby i przeżycie całkowite, względem stanu węzłów chłonnych i uprzedniego stosowania chemioterapii adiuwantowej (populacja ITT)

	Współczynnik ryzyka (HR), 95% CI dla współczynnika ryzyka		Wartość p ¹
Przeżycie bez choroby			
Stan węzłów			
- zajęte	0,71 (0,59; 0,85)		0,0002
- nie objęte chorobą	0,98 (0,77; 1,25)		0,8875
Uprzednia chemioterapia adiuwantowa			
- tak	0,72 (0,55; 0,95)		0,0178
- nie	0,84 (0,71; 1,00)		0,0435
Całkowite przeżycie			
Stan węzłów			
- zajęte	0,81 (0,63; 1,05)		0,1127
- nie objęte chorobą	0,88 (0,59; 1,30)		0,5070
Uprzednia chemioterapia adiuwantowa			
- tak	0,76 (0,51; 1,14)		0,1848
- nie	0,90 (0,71; 1,15)		0,3951
Przeżycie bez choroby odległej			
Stan węzłów			
- zajęte	0,67 (0,54; 0,84)		0,0005
- nie objęte chorobą	0,90 (0,60; 1,34)		0,5973
Uprzednia chemioterapia adiuwantowa			
- tak	0,69 (0,50; 0,95)		0,0242
- nie	0,75 (0,60; 0,95)		0,0184

CI = przedział ufności

¹Poziom istotności według modelu Coxa

Tabela 4 Analiza pierwotna głównej części badania: Punkty końcowe oceny skuteczności, względem opcji randomizacji w grupach monoterapii (populacja ITT)

Punkt końcowy	Opcja	Parametry statystyczne	Letrozol	Tamoksyfe n
DFS (główny, definicja protokołu)	1	Zdarzenia / n	100 / 1546	137 / 1548
	2	HR (95% CI); p	0,73 (0,56; 0,94); 0,0159	
		Zdarzenia / n	177 / 917	202 / 911
	Całkowite	HR (95% CI); p	0,85 (0,69; 1,04); 0,1128	
Zdarzenia / n		277 / 2463	339 / 2459	
DFS (z wyłączeniem innych nowotworów)	1	Zdarzenia / n	80 / 1546	110 / 1548
	2	HR (95% CI); p	0,73 (0,54; 0,97); 0,0285	
		Zdarzenia / n	159 / 917	187 / 911
	Całkowite	HR (95% CI); p	0,82 (0,67; 1,02); 0,0753	
Zdarzenia / n		239 / 2463	297 / 2459	

Punkt końcowy	Opcja	Parametry statystyczne	Letrozol	Tamoksyfen
		HR (95% CI); <i>p</i>	0,79 (0,66; 0,93);	0,0063
Przeżycie bez choroby odległej (drugorzędowy)	1	Zdarzenia / n	57 / 1546	72 / 1548
		HR (95% CI); <i>p</i>	0,79 (0,56; 1,12);	0,1913
	2	Zdarzenia / n	98 / 917	124 / 911
		HR (95% CI); <i>p</i>	0,77 (0,59; 1,00);	0,0532
	Całkowite	Zdarzenia / n	155 / 2463	196 / 2459
		HR (95% CI); <i>p</i>	0,78 (0,63; 0,96);	0,0195
Przeżycie całkowite (drugorzędowy)	1	Zdarzenia / n	41 / 1546	48 / 1548
		HR (95% CI); <i>p</i>	0,86 (0,56; 1,30);	0,4617
	2	Zdarzenia / n	98 / 917	116 / 911
		HR (95% CI); <i>p</i>	0,84 (0,64; 1,10);	0,1907
	Całkowite	Zdarzenia / n	139 / 2463	164 / 2459
		HR (95% CI); <i>p</i>	0,84 (0,67; 1,06);	0,1340

Wartość *p* podano na podstawie testu logarytmicznego rang, ze stratyfikacją względem chemioterapii adiuwantowej dla każdej opcji randomizacji oraz względem opcji randomizacji i chemioterapii adiuwantowej dla analizy całościowej

Mediana czasu trwania leczenia (populacja bezpieczeństwa) wynosiła 25 miesięcy, 73% pacjentek leczono przez ponad 2 lata, a 22% pacjentek – ponad 4 lata. Mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej wynosiła 30 miesięcy zarówno w grupie otrzymującej letrozol, jak i w grupie tamoksyfenu.

Zdarzenia niepożądane, które jak podejrzewano, mogły mieć związek z badanym lekiem, zgłoszono u 78% pacjentek leczonych letrozolem w porównaniu z 73% pacjentek otrzymujących tamoksyfen. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi podczas stosowania letrozolu były uderzenia gorąca, poty nocne, ból stawów, zwiększenie masy ciała oraz nudności. Wśród tych zdarzeń tylko ból stawów występował znamiennej częściej w przypadku stosowania letrozolu niż podczas leczenia tamoksyfenem (20% w porównaniu 13% dla tamoksyfenu). Leczenie letrozolem wiązało się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia osteoporozy (2,2% w porównaniu z 1,2% dla tamoksyfenu). Ogółem, niezależnie od związku przyczynowego, zdarzenia sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe zgłaszano, w dowolnym czasie po randomizacji, w zbliżonym odsetku pacjentek w obydwu grupach leczenia (10,8% dla letrozolu; 12,2% dla tamoksyfenu). Wśród tych zdarzeń, doniesienia o zdarzeniach zakrzepowo-zatorowych były istotnie rzadsze w przypadku leczenia letrozolem (1,5%) niż w grupie tamoksyfenu (3,2%) ($p < 0,001$), natomiast niewydolność serca zgłaszano znamiennej częściej w grupie letrozolu (0,9%) niż w grupie tamoksyfenu (0,4%) ($p = 0,006$). W grupie pacjentek, u których wartości podstawowe stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy mieściły się w zakresie normy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego przekraczające 1,5-krotnie górną granicę normy zaobserwowano u 5,4% pacjentek z grupy letrozolu w porównaniu z 1,1% pacjentek z grupy tamoksyfenu.

Przedłużone leczenie adiuwantowe

W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem ponad 5100 pacjentek po menopauzie z pierwotnym rakiem piersi z obecnością receptorów lub o nieznanym statusie receptorowym, pacjentki, które pozostały wolne od choroby po ukończeniu leczenia adiuwantowego tamoksyfenem (4,5 do 6 lat) zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej letrozol lub do grupy placebo.

Analiza pierwotna przeprowadzona po obserwacji kontrolnej o medianie czasu trwania około 28 miesięcy (25% pacjentek obserwowano przez co najmniej 38 miesięcy) wykazała, że letrozol zmniejsza ryzyko nawrotu o 42% w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka 0,58; $p = 0,00003$). Zaobserwowano statystycznie istotną poprawę DFS na korzyść letrozolu, niezależnie od stanu węzłów

chłonnych – bez zajęcia węzłów: hazard względny 0,48; $p = 0,002$ – z zajęciem węzłów: współczynnik ryzyka 0,61; $p = 0,002$.

W przypadku drugorzędowego punktu końcowego – ocenę całkowitego przeżycia – zgłoszono łącznie 113 zgonów (51 dla letrozolu i 62 dla placebo). Ogólnie nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami leczenia w zakresie całkowitego przeżycia (współczynnik ryzyka 0,82; $p = 0,29$). Następnie badanie kontynuowano bez ślepej próby, a pacjentki z grupy placebo mogły przejść na leczenie letrozolem w razie wyrażenia takiej chęci. Po ujawnieniu przydziału do grupy, ponad 60% pacjentek w grupie placebo kwalifikujących się do zmiany sposobu leczenia wybrało przejście na letrozol (populacja późno rozpoczynająca przedłużone leczenie adiuwantowe). Pacjentki, które zaczęły przyjmować letrozol zamiast placebo, miały przerwę w terapii adiuwantowej tamoksyfenem o medianie czasu trwania 31 miesięcy (w zakresie od 14 do 79 miesięcy).

Uaktualnione analizy w populacji wyodrębnionej zgodnie z zamiarem leczenia (*intent-to-treat*) przeprowadzono po okresie obserwacji kontrolnej o medianie czasu trwania 49 miesięcy. W grupie letrozolu nie mniej niż 30% pacjentek ukończyło 5-letnią, a 59% – co najmniej 4-letnią obserwację kontrolną. W uaktualnionej analizie DFS, letrozol istotnie zmniejszał ryzyko nawrotu raka piersi w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka 0,68; 95% CI 0,55; 0,83; $p = 0,0001$). Ponadto stosowanie letrozolu prowadziło do istotnego zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia nowego inwazyjnego raka przeciwnego piersi o 41% w porównaniu z placebo (iloraz szans 0,59; 95% CI 0,36; 0,96; $p = 0,03$). Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących czasu przeżycia bez odległej postaci choroby oraz przeżycia całkowitego.

Uaktualnione wyniki (mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej wynosiła 40 miesięcy) części badania dotyczącej gęstości mineralnej kości (BMD) (włączonych 226 pacjentek) wykazały, że po 2 latach, w porównaniu z wartościami początkowymi, leczenie letrozolem wiązało się z większym spadkiem BMD w zakresie całego biodra (mediana zmniejszenia wartości BMD biodra wynosiła 3,8% w porównaniu ze spadkiem o medianie 2,% w grupie placebo ($p = 0,012$; z poprawką na stosowanie bisfosfonianów, $p = 0,018$). Leczenie letrozolem wiązało się z większym zmniejszeniem wartości BMD kręgosłupa lędźwiowego, choć różnica ta nie była znamienne.

W części badania dotyczącej BMD obowiązkowa była równoległa suplementacja wapnia i witaminy D.

Uaktualnione wyniki (mediana czasu trwania obserwacji kontrolnej wynosiła 50 miesięcy) części badania dotyczącej lipidów (włączonych 347 pacjentek) nie wykazują istotnych różnic pomiędzy grupami letrozolu i placebo odnośnie cholesterolu całkowitego lub jakiegokolwiek innej frakcji lipidów.

W uaktualnionej analizie głównej części badania, 11,1% pacjentek z grupy letrozolu zgłaszało sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane w czasie leczenia w porównaniu z 8,6% w grupie placebo, do chwili zmiany sposobu leczenia. Zdarzenia te obejmowały zawał mięśnia sercowego (letrozol 1,3%; placebo 0,9%); dusznicę bolesną wymagającą interwencji chirurgicznej (letrozol 1%; placebo 0,8%), nowe przypadki dusznicy bolesnej lub nasilenie dusznicy bolesnej (1,7% w grupie letrozolu w porównaniu z 1,2% w grupie placebo), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (letrozol 1%; placebo 0,6%) oraz incydent mózgowo-naczyniowy (letrozol 1,7% w porównaniu z 1,3% dla placebo).

Nie zaobserwowano istotnych różnic odnośnie sumarycznych wskaźników ogólnego stanu fizycznego i psychicznego, co sugeruje, że ogólnie rzecz biorąc, letrozol nie pogarsza jakości życia w porównaniu z placebo. Różnice w leczeniu na korzyść placebo zaobserwowano w ocenie dokonanej przez pacjentki, dotyczącej zwłaszcza wskaźników funkcjonowania fizycznego, bólu somatycznego, witalności, czynności seksualnych i wazomotoryki. Choć różnice te były znamienne statystycznie, uznano, że nie mają istotnego znaczenia klinicznego.

Leczenie pierwszego rzutu:

Przeprowadzono jedno kontrolowane badanie z podwójnie ślepą próbą, porównujące letrozol w dawce 2,5 mg z tamoksyfenem w dawce 20 mg w ramach leczenia pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi. Badanie wykonane w grupie 907 kobiet wykazało przewagę

letrozolu nad tamoksyfenem pod względem czasu do progresji choroby (główny punkt końcowy) oraz całkowitej obiektywnej odpowiedzi, czasu do niepowodzenia leczenia oraz korzyści klinicznych.

Wyniki podsumowano w Tabeli 5:

Tabela 5 Wyniki dla mediany obserwacji wynoszącej 32 miesiące			
Zmienna	Parametry statystyczne	Letrozol n = 453	Tamoksyfen n = 454
Czas do progresji	Mediana	9,4 miesiący	6 miesiący
	(95% CI dla mediany)	(8,9; 11,6 miesiący)	(5,4; 6,3 miesiący)
	Współczynnik ryzyka (HR)	0,72	
	(95% CI dla HR)	(0,62; 0,83)	
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)	<i>p</i>	<0,0001	
	CR + PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI dla wskaźnika)	(28; 36%)	(17; 25%)
	Iloraz szans	1,78	
Wskaźnik ogólnej korzyści klinicznej	(95% CI dla ilorazu szans)	(1,32; 2,40)	
	<i>p</i>	0,0002	
	CR + PR + NC \geq 24 tygodni	226 (50%)	173 (38%)
	Iloraz szans	1,62	
Czas do niepowodzenia leczenia	(95% CI dla ilorazu szans)	(1,24; 2,11)	
	<i>p</i>	0,0004	
	Mediana	9,1 miesiący	5,7 miesiący
	(95% dla mediany)	(8,6; 9,7 miesiący)	(3,7; 6,1 miesiący)
	Współczynnik ryzyka (HR)	0,73	
	(95% CI dla HR)	(0,64; 0,84)	
	<i>p</i>	<0,0001	

Czas do progresji był znamienne dłuższy, a wskaźnik odpowiedzi – znamienne większy dla letrozolu w porównaniu z tamoksyfenem u pacjentek z guzami o nieznanym statusie receptorowym i z obecnością receptorów. Analogicznie, czas do progresji był znamienne dłuższy, a wskaźnik odpowiedzi znamienne większy dla letrozolu, niezależnie od tego, czy stosowano adiuwantową terapię przeciwestrogenową, czy też jej nie stosowano. Czas do progresji był znamienne dłuższy w przypadku stosowania letrozolu, niezależnie od głównego umiejscowienia choroby. Mediana czasu do progresji była prawie dwa razy dłuższa w przypadku stosowania letrozolu u pacjentek z chorobą ograniczoną do tkanek miękkich (mediana 12,1 miesiący dla letrozolu; 6,4 miesiący dla tamoksyfenu) i u pacjentek z przerzutami do narządów trzewnych (mediana 8,3 miesiący dla letrozolu; 4,6 miesiący dla tamoksyfenu). Wskaźnik odpowiedzi był znamienne większy dla letrozolu u pacjentek z chorobą ograniczoną do tkanek miękkich (odpowiednio 50% i 34% dla letrozolu i tamoksyfenu) i pacjentek z przerzutami trzewnymi (28% dla letrozolu w porównaniu z 17% dla tamoksyfenu).

Plan badania pozwalał pacjentkom, u których doszło do progresji, na przejście do drugiej grupy leczenia lub wycofanie się z badania. Około 50% pacjentek przeszło do przeciwległej grupy leczenia; leczenie w układzie naprzemiennym było praktycznie ukończone przed upływem 36 miesięcy. Mediana czasu do zmiany sposobu leczenia wynosiła 17 miesięcy (z letrozolu na tamoksyfen) i 13 miesięcy (z tamoksyfenu na letrozol).

Wskutek stosowania letrozolu w ramach pierwszego rzutu leczenia zaawansowanego raka piersi, mediana całkowitego przeżycia wynosiła 34 miesiące w porównaniu z 30 miesiącami dla tamoksyfenu (w teście logarytmicznym rang $p = 0,53$; brak istotności). Poprawa wskaźnika przeżycia miała związek ze stosowaniem letrozolu przez co najmniej 24 miesiące. Wskaźnik przeżycia w 24 miesiącu wynosił 64% w grupie leczonej letrozolem w porównaniu z 58% w grupie tamoksyfenu. Naprzemienny układ badania może być wytłumaczeniem braku przewagi letrozolu pod względem korzystnego wpływu na całkowite przeżycie.

Łączny czas trwania leczenia endokrynologicznego („czas do chemioterapii”) był istotnie dłuższy dla letrozolu (mediana 16,3 miesiące, 95% CI od 15 do 18 miesięcy) w porównaniu z tamoksyfenem (mediana 9,3 miesiące, 95% CI od 8 do 12 miesięcy) (w teście logarytmicznym rang $p = 0,0047$).

Leczenie drugiego rzutu:

Przeprowadzono dwa badania z prawidłowo dobraną grupą kontrolną, porównujące dwie dawki letrozolu (0,5 mg i 2,5 mg), odpowiednio, z octanem megestrolu i aminoglutetymidem stosowanymi u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi leczonym uprzednio przeciwestrogenami. Czas do progresji nie był istotnie różny w grupie leczonej letrozolem w dawce 2,5 mg i w grupie octanu megestrolu ($p = 0,07$). Statystycznie znamienne różnice na korzyść letrozolu w dawce 2,5 mg w porównaniu z octanem megestrolu dotyczyły wskaźnika całkowitej obiektywnej odpowiedzi guza (24% w porównaniu z 16%, $p = 0,04$) i czasu do niepowodzenia leczenia ($p = 0,04$). Nie stwierdzono istotnych różnic odnośnie całkowitego przeżycia w obu grupach ($p = 0,2$).

W drugim badaniu nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących wskaźnika odpowiedzi pomiędzy grupami letrozolu stosowanego w dawce 2,5 mg i aminoglutetimidu ($p = 0,06$). Wykazano istotną statystycznie przewagę letrozolu w dawce 2,5 mg nad aminoglutetimidem pod względem wpływu na czas do progresji ($p = 0,008$), czas do niepowodzenia leczenia ($p = 0,003$) i przeżycie całkowite ($p = 0,002$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Letrozol szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego (średnia bezwzględna dostępność biologiczna wynosi 99,9%). Pokarm w niewielkim stopniu zmniejsza szybkość wchłaniania (mediana t_{max} : 1 godzina na czczo w porównaniu z 2 godzinami po posiłku; natomiast średnia C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/litr na czczo w porównaniu z $98,7 \pm 18,6$ nmol/litr po posiłku), niemniej stopień absorpcji (pole powierzchni obszaru pod krzywą zależności stężenie-czas, AUC) był niezmienny. Ponieważ ten niewielki wpływ na szybkość wchłaniania uznaje się za nieistotny klinicznie, letrozol może być przyjmowany niezależnie od pory posiłku.

Dystrybucja

Letrozol wiąże się z białkami osocza w około 60%, głównie z albuminami (55%). Stężenie letrozolu w krwinkach czerwonych wynosi około 80% stężenia w osoczu. Po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego izotopem ^{14}C , około 82% radioaktywności w osoczu przypadało na niezmienny związek. Ekspozycja ogólnoustrojowa na metabolity jest zatem niska. Letrozol jest szybko i w znacznym stopniu rozprowadzany do tkanek. Pozorna objętość dystrybucji leku w stanie stacjonarnym wynosi około $1,87 \pm 0,47$ l/kg mc.

Metabolizm i eliminacja

Główną drogą eliminacji letrozolu jest metaboliczna przemiana w nieaktywny farmakologicznie metabolit karbinolowy ($CL_m = 2,1$ l/h), zachodząca stosunkowo powoli w porównaniu z przepływem krwi przez wątrobę (około 90 l/h). Ustalono, że do przekształcania letrozolu w ten metabolit zdolne są izoenzymy 3A4 i 2A6 cytochromu P450. Powstawanie mniej ważnych, niezidentyfikowanych metabolitów oraz bezpośrednio wydalanie leku w moczu i z kałem odgrywają jedynie niewielką rolę w całkowitej eliminacji letrozolu. W ciągu dwóch tygodni od podania 2,5 mg letrozolu znakowanego izotopem ^{14}C zdrowym ochotniczkom po menopauzie, $88,2 \pm 7,6\%$ izotopu wykryto w moczu, a $3,8 \pm 0,9\%$ w kale. Co najmniej 75% izotopu wykrytego w moczu w ciągu 216 godzin ($84,7 \pm 7,8\%$

dawki) przypadało na pochodną glukuronową metabolitu karbinolowego, około 9% – na dwa niezidentyfikowane metabolity oraz 6% – na niezmieniony letrozol.

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza krwi wynosi około 2 dni. Po podaniu dawki 2,5 mg na dobę stan stacjonarny osiągany jest w ciągu 2 do 6 tygodni. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym jest około 7 razy większe od stężenia zmierzonego po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg, natomiast od 1,5 do 2 razy większe od wartości w stanie stacjonarnym przewidywanej na podstawie stężenia mierzonego po podaniu pojedynczej dawki, co wskazuje na nieznaczną nieliniowość farmakokinetyki letrozolu po podaniu dawki dobowej 2,5 mg. Ponieważ w stanie stacjonarnym stężenie utrzymuje się z upływem czasu, można wnioskować, że nie dochodzi do ciągłej kumulacji letrozolu.

Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę letrozolu.

Specjalne grupy pacjentów

W badaniu z udziałem 19 ochotników o różnym stopniu sprawności nerek (klirens kreatyniny w moczu dobowym wynosił 9 do 116 ml/min) nie stwierdzono wpływu pojedynczej dawki 2,5 mg letrozolu na farmakokinetykę leku. W podobnym badaniu z udziałem uczestników o różnym stopniu sprawności wątroby, średnie wartości AUC u ochotników z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) były o 37% większe niż u zdrowych osób, niemniej nadal mieściły się w zakresie obserwowanym u uczestników bez zaburzenia czynności wątroby. W badaniu porównującym farmakokinetykę letrozolu po podaniu pojedynczej dawki doustnej u 8 mężczyzn z marskością wątroby i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) i u zdrowych ochotników (n = 8), AUC i $t_{1/2}$ były większe odpowiednio o 95% i 187%. Dlatego też produkt leczniczy Letrozole Tecnimede należy podawać ostrożnie i po rozważeniu stosunku potencjalnego ryzyka do potencjalnych korzyści leczenia takich pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W wielu badaniach nieklinicznych badania nad bezpieczeństwem, wykonane na typowych gatunkach zwierząt, nie wykazały dowodów toksyczności ogólnoustrojowej ani narządowej.

Stwierdzono niewielką ostrą toksyczność letrozolu u gryzoni poddanych działaniu dawek do 2000 mg/kg. U psów letrozol wywołuje objawy umiarkowanej toksyczności w dawce 100 mg/kg.

W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych, prowadzonych na szczurach i psach przez okres do 12 miesięcy, główne zaobserwowane objawy można przypisać farmakologicznym właściwościom produktu leczniczego. Maksymalna dawka nie wywołująca zauważalnych działań niepożądanych (NOAEL) wynosiła 0,3 mg/kg u obydwu gatunków.

Badania *in vitro* i *in vivo* dotyczące potencjału mutagennego letrozolu nie wskazują na działanie genotoksyczne leku.

W badaniu dotyczącym rakotwórczego działania leku, prowadzonym przez 104 tygodnie na szczurach, nie stwierdzono występowania nowotworów związanych z leczeniem u samców szczurów. U samic szczurów, dla wszystkich dawek letrozolu, zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania łagodnych i złośliwych guzów sutków.

Podanie doustne letrozolu ciężarnym szczurom powodowało niewielkie zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych u zwierząt, którym podawano lek. Nie udało się jednak wykazać, czy zjawisko to było pośrednim następstwem farmakologicznego działania leku (hamowanie biosyntezy estrogenów), czy bezpośrednim skutkiem samego letrozolu (patrz zalecenia w punktach 4.3 i 4.6).

Obserwacje niekliniczne ograniczały się do tych, które miały związek ze znanym działaniem farmakologicznym leku, które na podstawie badań nad zwierzętami stanowią jedyną kwestię bezpieczeństwa stosowania leku u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka OPADRY II 85F32444 Yellow

Alkohol poliwinylowy
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Żółcień chinolinowa (E 104) lak
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki zapakowane są w blistry Aluminium/PVDC/PVC/PE/PVDC.

Dostępne są blistry po 10, 30 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

TECNIMEDE - Sociedade Técnico - Medicinal S.A.
Rua da Tapada Grande n°2, Abrunheira
2710-089 Sintra, Portugalia

8. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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