

2011/07-16

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Letromedac, 2,5 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 61,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie we wczesnym stadium raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych
- Przedłużone leczenie uzupełniające we wczesnym stadium hormononozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat
- Leczenie pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym, hormonozależnym rakiem piersi
- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie występującej naturalnie lub wywołanej sztucznie, leczonych wcześniej produktami leczniczymi o działaniu przeciwestrogenowym, u których wystąpił nawrót lub progresja choroby

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku

Zalecana dawka letrozolu wynosi 2,5 mg raz na dobę. U pacjentek w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikowania dawki.

W leczeniu uzupełniającym zaleca się prowadzenie terapii przez 5 lat lub do nawrotu nowotworu. Doświadczenie kliniczne w leczeniu uzupełniającym obejmuje okres 2 lat (mediana czasu leczenia wynosiła 25 miesięcy).

W przedłużonym leczeniu uzupełniającym doświadczenie kliniczne obejmuje okres 4 lat (mediana czasu leczenia).

U pacjentek z zaawansowanym rakiem lub z przerzutami raka leczenie letrozolem należy kontynuować do czasu ewidentnej progresji guza.

Dzieci

Nie stosuje się

Pacjentki z zaburzeniem czynności wątroby i (lub) nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u chorych z niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny większym niż 30 ml/min.

Nie ma wystarczających danych w przypadku niewydolności nerek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min lub u pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Letrozol jest przeciwwskazany:

- u osób ze zdiagnozowaną nadwrażliwością na letrozol lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- u kobiet przed menopauzą; w czasie ciąży; w czasie karmienia piersią (patrz punkty 4.6 i 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentek, u których nie ma pewności, czy są po menopauzie, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność LH, FSH i (lub) stężenia estradiolu, aby jednoznacznie określić stan po menopauzie.

Zaburzenie czynności nerek

Letrozol nie został przebadany u wystarczającej liczby osób z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min. Przed podaniem letrozolu u tych pacjentek należy starannie rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem.

Zaburzenie czynności wątroby

Letrozol był badany jedynie u ograniczonej liczby chorych bez przerzutów z różnym stopniem zaburzenia czynności wątroby: z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby. U ochotników płci męskiej bez choroby nowotworowej, z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (marskość wątroby i C wg Child-Pugh), dostępność leku i okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększyły się 2 do 3 razy w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Dlatego u takich pacjentek letrozol należy podawać ostrożnie i po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka (patrz punkt 5.2).

Wpływ na kości

Letrozol jest lekiem silnie zmniejszającym stężenie estrogenu. W leczeniu uzupełniającym i przedłużonym leczeniu uzupełniającym mediana okresu obserwacji, wynosząca odpowiednio 30 i 49 miesięcy, jest niewystarczająca dla pełnej oceny ryzyka złamań związanego z długotrwałym stosowaniem letrozolu. U kobiet z osteoporozą i (lub) złamaniami w wywiadzie, lub z grupy podwyższonego ryzyka osteoporozy przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego lub przedłużonego leczenia uzupełniającego należy wykonać densytometryczne badanie gęstości kości, a także pacjentki powinny być monitorowane w kierunku rozwoju osteoporozy podczas i po zakończeniu leczenia letrozolem. W razie potrzeby należy rozpocząć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i prowadzić staranną obserwację (patrz punkt 4.8).

Tabletki zawierają 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

Kliniczne badania interakcji z cymetydyną i warfaryną wykazały, że jednoczesne podawanie letrozolu z tymi lekami nie powoduje istotnych klinicznie interakcji.

Ponadto analiza bazy danych dotyczącej badań klinicznych nie dostarczyła dowodów na istotne klinicznie interakcje z innymi, powszechnie stosowanymi lekami.

Nie ma jak dotąd doświadczenia klinicznego ze stosowaniem letrozolu jednocześnie z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

In vitro letrozol hamuje izoenzym 2A6 i w umiarkowanym stopniu 2C19 cytochromu P450. CYP2A6 i CYP3A4 nie odgrywają znaczącej roli w metabolizmie leku. W związku z tym należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego podawania leków, których metabolizm zależy głównie od tych izoenzymów i które mają wąski indeks terapeutyczny.

4.6 Ciąża i laktacja

Kobiety w wieku okołomenopauzalnym lub w wieku rozrodczym

W przypadku kobiet, które mogą zajść w ciążę (tj. u kobiet w okresie okołomenopauzalnym lub od niedawna po menopauzie) przed rozpoczęciem leczenia letrozolem lekarz powinien porozmawiać z pacjentką o konieczności wykonania testu ciążowego i o zastosowaniu odpowiedniej antykoncepcji do czasu potwierdzenia stanu po menopauzie (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

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

W czasie stosowania letrozolu obserwowano zmęczenie i zawroty głowy. Niezbyt często opisywano też senność. W związku z tym zaleca się ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Ogólnie we wszystkich badaniach klinicznych letrozol był dobrze tolerowany jako lek pierwszego i drugiego rzutu w leczeniu zaawansowanego raka piersi i jako leczenie uzupełniające raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania. Działania niepożądane występowały u około 1/3 chorych leczonych letrozolem z obecnością przerzutów, u około 70-75% chorych otrzymujących leczenie uzupełniające (zarówno w ramieniu letrozolu jak i tamoksyfenu) i u około 40% pacjentek otrzymujących przedłużone leczenie uzupełniające (zarówno w ramieniu letrozolu jak i placebo). Ogólnie obserwowane działania niepożądane były łagodne lub umiarkowane. Większość działań niepożądanych można przypisać normalnym, farmakologicznym konsekwencjom niedoboru estrogenów (np. uderzenia gorąca).

Do najczęściej opisywanych działań niepożądanych w badaniach klinicznych należały: uderzenia gorąca, bóle stawów, nudności i uczucie zmęczenia. Wiele działań niepożądanych można przypisać normalnym, farmakologicznym konsekwencjom niedoboru estrogenów (np. uderzenia gorąca, łysienie i krwawienia z dróg rodnych).

Po standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfemem, uwzględniając medianę okresu obserwacji 28 miesięcy, były zgłoszone następujące działania niepożądane niezależnie od związku przyczynowego, częściej w grupie letrozolu niż w grupie placebo: uderzenia gorąca (50,7% w porównaniu z 44,3%), bóle stawów i (lub) zapalenie stawów (28,5% w porównaniu z 23,2%) i bóle mięśni (10,2% w porównaniu z 7%). Większość tych działań niepożądanych obserwowano w czasie pierwszego roku leczenia. U chorych otrzymujących letrozol stwierdzono nieznacznie zwiększoną, częstość występowania osteoporozy i złamań kości w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odpowiednio 7,5% w porównaniu z 6,3% i 6,7% w porównaniu z 5,9%).

W uaktualnionej analizie, przedłużonego leczenia uzupełniającego po medianie czasu leczenia 47 miesięcy dla letrozolu i 28 miesięcy dla placebo niżej wymienione działania niepożądane niezależnie od ich związku przyczynowego, były opisywane istotnie częściej w grupie letrozolu niż w grupie placebo: uderzenia gorąca (60,3% w porównaniu z 52,6%), bóle stawów i (lub) zapalenie stawów (37,9% w porównaniu z 26,8%) i bóle mięśni (15,8% w porównaniu z 8,9%). Większość tych zdarzeń niepożądanych obserwowano w pierwszym roku leczenia. U pacjentów z ramienia placebo, których leczenie zostało zmienione na letrozol obserwowano podobny model zdarzeń. Osteoporozę i złamania stwierdzano częściej, w każdym czasie po randomizacji, u kobiet przyjmujących letrozol niż u kobiet przyjmujących placebo (odpowiednio 12,3% w porównaniu z 7,4% i 10,9% w porównaniu z 7,2%). U pacjentów po zmianie leczenia na letrozol nowo rozpoznaną osteoporozę, w dowolnym momencie po zmianie leczenia, odnotowano u 3,6% pacjentów natomiast złamania odnotowano u 5,1% pacjentów w dowolnym momencie po zmianie leczenia.

W czasie leczenia uzupełniającego w grupach letrozolu i tamoksyfenu, w różnych odstępach czasu po randomizacji wystąpiły następujące działania niepożądane, niezależnie od ich związku przyczynowego: zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (1,5% w porównaniu z 3,2%, $P < 0,001$), dławica piersiowa (0,8% w porównaniu z 0,8%), zawał serca (0,7% w porównaniu z 0,4%) i niewydolność serca (0,9% w porównaniu z 0,4%, $P = 0,006$).

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu letrozolu do obrotu odnotowano następujące, wymienione w tabeli 1., działania niepożądane.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących i przyjmując następującą klasyfikację:
bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadkie ($< 1/10000$) w tym pojedyncze doniesienia.

Tabela 1:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt częste: Zakażenia układu moczowego

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

Niezbyt częste: Ból nowotworowy (nie dotyczy sytuacji leczenia uzupełniającego i przedłużonego leczenia uzupełniającego)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt częste: Leukopenia

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częste: Brak apetytu, zwiększenie apetytu, hipercholesterolemia

Niezbyt częste: Uogólnione obrzęki

Zaburzenia psychiczne

Częste: Depresja

Niezbyt częste: Lęk (w tym nerwowość), rozdrażnienie

Zaburzenia układu nerwowego

Częste: Bóle głowy, zawroty głowy

Niezbyt częste: Senność, bezsenność, pogorszenie pamięci, zaburzenia czucia (w tym parestezje i osłabienie czucia), zaburzenia smaku, incydenty mózgowo-naczyniowe

Zaburzenia oka

Niezbyt częste: Zaćma, podrażnienie oka, nieostre widzenie

Zaburzenia serca

Niezbyt częste: Kołatanie serca, tachykardia

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt częste: Zakrzepowe zapalenie żył (w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i głębokich), nadciśnienie, zdarzenia niedokrwienne serca

Rzadkie: Zatorowość płucna, zakrzepica tętnicza, zawał mózgu

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt częste: Dusznność, kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Częste: Nudności, wymioty, niestrawność, zaparcie, biegunka

Niezbyt częste: Bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej, suchość w ustach

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt częste: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo częste: Zwiększone pocenie się

Częste: Łysienie, wysypka (w tym zmiany rumieniowe, plamisto-grudkowe, łuszczycopodobne i pęcherzykowe)

Niezbyt częste: Świąd skóry, suchość skóry, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo częste: Bóle stawów

Częste: Bóle mięśni, bóle kości, osteoporoza, złamania kości

Niezbyt częste: Zapalenie stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt częste: Częste oddawanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt częste: Krwawienie z dróg rodnych, upławy, suchość pochwy, bóle piersi

Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania

Bardzo częste: Uderzenia gorąca, zmęczenie, osłabienie

Częste: Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe

Niezbyt częste: Gorączka, suchość błon śluzowych, wzmożone pragnienie

Badania diagnostyczne

Częste: Zwiększenie masy ciała

Niezbyt częste: Zmniejszenie masy ciała

4.9 Przedawkowanie

Opisano pojedyncze przypadki przedawkowania letrozolu.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów
Kod ATC: L02B G04

Niesteroidowy inhibitor aromatazy (inhibitor biosyntezy estrogenów); lek przeciwnowotworowy

Efekty farmakodynamiczne

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

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

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

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

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

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

Leczenie uzupełniające

W wieloośrodkowym, podwójnie ślepych badaniu ponad 800 kobiet po menopauzie, po resekcji wczesnego raka piersi z obecnością receptora, randomizowano do jednej z następujących opcji terapeutycznych:

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

Tabela 2. przedstawia wyniki uzyskane na podstawie danych z ramion monitorowania pacjentek w każdej opcji randomizacyjnej i danych z 2 ramion, w których dokonywano zmian w leczeniu, obejmujących okres do 30 dni od daty zmiany leczenia. Analiza porównawcza monoterapii i sekwencyjnego leczenia endokrynologicznego zostanie przeprowadzona po osiągnięciu koniecznej liczby zdarzeń.

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

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu było przeżycie bez choroby (disease-free survival; DFS), oceniane jako okres czasu od randomizacji do pierwszego zdarzenia wznowy miejscowej lub regionalnej choroby podstawowej, wznowy odległej (przerzuty) choroby podstawowej, rozwoju inwazyjnego raka w drugiej piersi, wystąpienia drugiego nowotworu poza piersią lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny bez wcześniejszego zdarzenia związanego z nowotworem. Letrozol zmniejszał ryzyko nawrotu o 19% w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka 0,81; $P=0,003$). 5-letnie wskaźniki DFS wynosiły: 84,0% dla letrozolu i 81,4% dla tamoksyfenu. Poprawa DFS podczas stosowania letrozolu jest widoczna już po 12 miesiącach i utrzymuje się ponad 5 lat. Letrozol istotnie zmniejszał ryzyko w porównaniu z tamoksyfenem bez względu na to, czy stosowano wcześniejszą chemioterapię uzupełniającą (współczynnik ryzyka 0,72; $P=0,018$), czy nie (współczynnik ryzyka 0,84; $P=0,044$).

W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, całkowitego przeżycia, odnotowano w sumie 358 zgonów (166 na letrozolu i 192 na tamoksyfenie). Nie stwierdzono istotnych różnic między badanymi grupami pod względem całkowitego przeżycia (współczynnik ryzyka 0,86; $P=0,15$). Przeżycie bez odległej wznowy choroby (bez przerzutów), surogat całkowitego przeżycia, różniło się istotnie zarówno ogółem (współczynnik ryzyka 0,73; $P=0,001$) jak i w wyjściowo określonych podgrupach stratyfikacyjnych. Letrozol istotnie zmniejszał ryzyko układowej nieskuteczności leczenia o 17% w porównaniu z tamoksyfenem (współczynnik ryzyka 0,83; $P=0,02$).

Stwierdzono nieistotną różnicę na korzyść letrozolu pod względem występowania raka w drugiej piersi (współczynnik ryzyka 0,61; $P=0,09$). Analiza wyjaśniająca zależność między DFS a stanem zajęcia węzłów wykazała, że letrozol miał istotną przewagę nad tamoksyfenem w zakresie zmniejszania ryzyka nawrotu choroby u chorych z zajęciem węzłów chłonnych (HR 0,71; 95% przedział ufności (confidence interval; CI) 0,59, 0,85; $P=0,0002$) podczas gdy u pacjentek bez zajęcia węzłów chłonnych nie stwierdzono istotnej różnicy między tymi 2 lekami (HR 0,98; 95% CI 0,77, 1,25; $P=0,89$). Tę zmniejszoną korzyść u pacjentek bez zajęcia węzłów potwierdziła wyjaśniająca analiza interakcji ($P=0,03$).

Pacjentki przyjmujące letrozol, w porównaniu z pacjentkami leczonymi tamoksyfenem, miały mniej innych nowotworów złośliwych (1,9% w porównaniu z 2,4%). Szczególnie częstość występowania

raka endometrium była mniejsza po stosowaniu letrozolu niż tamoksyfenu (0,2% w porównaniu z 0,4%).

Wyniki zestawiono w tabelach 2. i 3. Analizy zestawione w tabeli 4. pomijają 2 ramiona leczenia sekwencyjnego z 1. opcji randomizacyjnej, tzn. uwzględniają tylko ramiona monoterapii.

Tabela 2. Przeżycie bez choroby i przeżycie całkowite (populacja wyodrębniona zgodnie z zamiarem leczenia).

	Letrozol n=4003	Tamoksyfen n=4007	Współczynnik ryzyka (95% CI) ¹	Wartość P ²
Przeżycie bez choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy) – zdarzenia (definicja w protokole, razem)	351	428	0,81 (0,70, 0,93)	0,0030
Przeżycie bez wznowy odległej (bez przerzutów) (drugorzędowy punkt końcowy)	184	249	0,73 (0,60, 0,88)	0,0012
Przeżycie całkowite (drugorzędowy punkt końcowy) – liczba zgonów (razem)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	0,1546
Przeżycie bez choroby układowej (drugorzędowy punkt końcowy)	323	383	0,83 (0,72, 0,97)	0,0172
Rak w drugiej piersi (inwazyjny) (drugorzędowy punkt końcowy)	19	31	0,61 (0,35, 1,08)	0,0910

¹ CI: przedział ufności

² Test logrank, stratyfikacja wg opcji randomizacyjnej i stosowania wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej

Tabela 3. Przeżycie bez choroby i przeżycie całkowite w zależności od stanu zajęcia węzłów chłonnych i wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej (populacja wyodrębniona zgodnie z zamiarem leczenia).

	Współczynnik ryzyka (95% CI) ¹	Wartość P ²
Przeżycie bez choroby:		
Stan węzłów chłonnych		
- Zajęte	0,71 (0,59, 0,85)	0,0002
- Niezajęte	0,98 (0,77, 1,25)	0,8875
Wcześniejsza chemioterapia uzupełniająca		
- Tak	0,72 (0,55, 0,95)	0,0178
- Nie	0,84 (0,71, 1,00)	0,0435
Przeżycie całkowite:		

Stan węzłów chłonnych		
- Zajęte	0,81 (0,63, 1,05)	0,1127
- Niezajęte	0,88 (0,59, 1,30)	0,5070
Wcześniejsza chemioterapia uzupełniająca		
- Tak	0,76 (0,51, 1,14)	0,1848
- Nie	0,90 (0,71, 1,15)	0,3951
Przeżycie bez wznowy odległej:		
Stan węzłów chłonnych		
- Zajęte	0,67 (0,54, 0,84)	0,0005
- Niezajęte	0,90 (0,60, 1,34)	0,5973
Wcześniejsza chemioterapia uzupełniająca		
- Tak	0,69 (0,50, 0,95)	0,0242
- Nie	0,75 (0,60, 0,95)	0,0184

¹ CI: przedział ufności

² Poziom istotności w modelu Coxa

Tabela 4. Pierwsza główna analiza: Punkty końcowe oceniające skuteczność w poszczególnych ramionach monoterapii opcji randomizacyjnych (populacja wyodrębniona zgodnie z zamiarem leczenia)

Punkt końcowy	Opcja	Statystyka	Letrozol	Tamoksyfen
Przeżycie bez choroby (pierwszorzędowy punkt końcowym definicja w protokole)	1	Zdarzenia/ n	100/ 1546	137/ 1548
		HR ¹ (95% CI ²), P ³	0,73 (0,56, 0,94)	0,0159
	2	Zdarzenia/ n	177/ 917	202/911
		HR (95% CI), P	0,85 (0,69, 1,04)	0,1128
	Ogółem	Zdarzenia/ n	277/ 2463	339/ 2459
		HR (95% CI), P	0,80 (0,68, 0,94)	0,0061
Przeżycie bez choroby (wyłączając drugi nowotwór złośliwy)	1	Zdarzenia/ n	80/ 1546	110/ 1548
		HR (95% CI), P	0,73 (0,54, 0,97)	0,0285
	2	Zdarzenia/ n	159/ 917	187/ 911
		HR (95% CI), P	0,82 (0,67, 1,02)	0,0753
	Ogółem	Zdarzenia/ n	239/ 2463	297/ 2459
		HR (95% CI), P	0,79 (0,66, 0,93)	0,0063
Przeżycie bez wznowy odległej (drugorzędowy punkt końcowy)	1	Zdarzenia/ n	57/ 1546	72/ 1548
		HR (95% CI), P	0,79 (0,56, 1,12)	0,1913
	2	Zdarzenia/ n	98/ 917	124/ 911
		HR (95% CI), P	0,77 (0,59, 1,00)	0,0532
	Ogółem	Zdarzenia/ n	155/ 2463	196/ 2459
		HR (95% CI), P	0,78 (0,63, 0,96)	0,0195
Przeżycie całkowite (drugorzędowy punkt końcowy)	1	Zdarzenia/ n	41/ 1546	48/ 1548
		HR (95% CI), P	0,86 (0,56, 1,30)	0,4617
	2	Zdarzenia/ n	98/ 917	116/ 911
		HR (95% CI), P	0,84 (0,64, 1,10)	0,1907
	Ogółem	Zdarzenia/ n	139/ 2463	164/ 2459
		HR (95% CI), P	0,84 (0,67, 1,06)	0,1340

¹ HR = współczynnik ryzyka

² CI = przedział ufności

³ Podana wartość P pochodzi dotyczy testu logrank, ze stratyfikacją w zależności od chemioterapii uzupełniającej dla każdej opcji randomizacyjnej i w zależności od opcji randomizacyjnej i chemioterapii uzupełniającej dla całościowej analizy.

Mediana okresu leczenia (populacja analizy bezpieczeństwa) wyniosła 25 miesięcy, 73% pacjentek było leczonych przez ponad 2 lata, 22% pacjentek przez ponad 4 lata. Mediana okresu obserwacji wyniosła 30 miesięcy, zarówno dla letrozolu jak i tamoksyfenu.

Zdarzenia niepożądane, które podejrzewano o związek z badanym produktem leczniczym, odnotowano u 78% chorych leczonych letrozolem i 73% pacjentek leczonych tamoksyfenem. Najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące podczas stosowania letrozolu były to: uderzenia gorąca, poty nocne, bóle stawów, zwiększenie wagi ciała i nudności. Spośród nich tylko bóle stawów występowały istotnie częściej w grupie letrozolu niż w grupie tamoksyfenu (20% w porównaniu 13%). Leczenie letrozolem wiązało się z większym ryzykiem osteoporozy (2,2% w porównaniu z 1,2% dla tamoksyfenu). Ogółem, bez względu na związek przyczynowy, zdarzenia sercowo-naczyniowe i (lub) mózgowo-naczyniowe w dowolnym momencie po randomizacji odnotowano u podobnego odsetka pacjentek w obu ocenianych grupach (10,8% dla letrozolu, 12,2% dla tamoksyfenu). Spośród nich zdarzenia zakrzepowo-zatorowe opisywano istotnie rzadziej w grupie letrozolu (1,5%) niż w grupie tamoksyfenu (3,2%) ($P<0,001$) natomiast niewydolność serca stwierdzano istotnie częściej w grupie letrozolu (0,9%) niż w grupie tamoksyfenu (0,4%) ($P=0,006$). Uwzględniając pacjentki, u których na początku badania stężenia cholesterolu w surowicy mieściły się w granicach normy, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy o ponad 1,5 raza niż górna granica normy stwierdzono u 5,4% pacjentek w ramieniu letrozolu i 1,1% pacjentek w ramieniu tamoksyfenu.

Przedłużone leczenie uzupełniające

W wieloośrodkowym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu z randomizacją, obejmującym ponad 5100 kobiet po menopauzie z pierwotnym rakiem piersi z obecnością lub nieokreślonym statusem receptora, pacjentki, które po ukończeniu leczenia uzupełniającego tamoksyfenem (4,5 do 6 lat) pozostawały bez choroby rozdzielano losowo albo do grupy otrzymującej letrozol, albo do grupy placebo.

Główna analiza, przeprowadzona po medianie okresu obserwacji około 28 miesięcy (25% pacjentek obserwowano przez co najmniej 38 miesięcy) wykazała, że letrozol zmniejsza ryzyko nawrotu choroby o około 42% w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka 0,58; $P=0,00003$). Istotną statystycznie korzyść w zakresie DSF w grupie letrozolu stwierdzano bez względu na stan zajęcia węzłów chłonnych – bez zajęcia węzłów: współczynnik ryzyka 0,48; $P=0,002$; z zajęciem węzłów: współczynnik ryzyka 0,61; $P=0,002$).

W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, przeżycia całkowitego (overall survival; OS) odnotowano w sumie 113 zgonów (51 w grupie letrozolu, 62 w grupie placebo). Ogółem, nie stwierdzono istotnej różnicy między ocenianymi grupami w zakresie OS (współczynnik ryzyka 0,82; $P=0,29$).

Badanie kontynuowano następnie jako próbę otwartą a pacjentkom z ramienia placebo leczenie mogło zostać zmienione na letrozol, jeśli tego chciały. Po zakończeniu zaślepionej części badania u 60% pacjentek z grupy placebo, u których możliwa była zmiana na letrozol, dokonano takiej zmiany (populacja późnego, przedłużonego leczenia uzupełniającego). Pacjentki, którym zmieniono leczenie na letrozol pozostawały bez uzupełniającej terapii tamoksyfenem przez okres o medianie 31 miesięcy (zakres od 14 do 79 miesięcy).

Uaktualniona analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z zamiarem leczenia została przeprowadzona po okresie obserwacji (mediana) 49 miesięcy. W ramieniu letrozolu co najmniej 30% pacjentek ukończyło 5 lat obserwacji a 59% co najmniej 4 lata obserwacji. 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; $P=0,0001$). Letrozol zmniejszał również w sposób istotny ryzyko wystąpienia nowego raka inwazyjnego w drugiej piersi, o 41% w porównaniu z placebo (iloraz szans 0,59; 95% CI 0,36, 0,96; $P=0,03$). Nie było istotnej różnicy pod względem przeżycia bez wznowy odległej i przeżycia całkowitego.

Uaktualnione wyniki (mediana okresu obserwacji 40 miesięcy) cząstkowego badania poświęconego ocenie gęstości mineralnej kości (bone mineral density; BMD) (obejmującego 226 pacjentek) wykazały, że w porównaniu ze stanem wyjściowym po 2 latach leczenia pacjentki przyjmujące letrozol miały większe zmniejszenie BMD biodra (mediana spadku 3,8% w porównaniu medianą spadku 2% w grupie placebo (P=0,012 po uwzględnieniu stosowania bisfosfonianów, P=0,018). U pacjentek przyjmujących letrozol stwierdzono większe zmniejszenie BMD kręgosłupa lędźwiowego, choć nie była to różnica istotna statystycznie.

W badaniu cząstkowym oceniającym BMD obowiązkowa była suplementacja wapnia i witaminy D.

Uaktualnione wyniki (mediana okresu obserwacji 50 miesięcy) badania cząstkowego Lipid (obejmującego 347 pacjentek) nie wykazały istotnych różnic między ramionami letrozolu a placebo w zakresie stężenia cholesterolu całkowitego bądź jakiegokolwiek frakcji lipidów.

W uaktualnionej analizie 11,1% pacjentek z grupy letrozolu, zgłosiło występowanie zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych podczas leczenia, w porównaniu do 8,6% pacjentek z grupy placebo do czasu zmiany leczenia. Do zdarzeń tych należały: zawał serca (letrozol 1,3%, placebo 0,9%), dławica piersiowa wymagająca interwencji chirurgicznej (letrozol 1%, placebo 0,8%), nowa lub nasilająca się dławica piersiowa (letrozol 1,7%, placebo 1,2%), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (letrozol 1%, placebo 0,6%) i incydent mózgowo-naczyniowy (letrozol 1,7%, placebo 1,3%).

Nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach ogólnej oceny stanu fizycznego i psychicznego, co wskazuje, że letrozol nie pogarsza jakości życia w porównaniu z placebo.

Zaobserwowano różnice między ocenianymi grupami na korzyść placebo w ocenach pacjentek, szczególnie w zakresie takich parametrów jak czynności życiowe, ból fizyczny, vitalność, funkcje seksualne i objawy naczynioruchowe. Choć były to różnice istotne statystycznie, uznano że nie mają znaczenia klinicznego.

Leczenie pierwszego rzutu

Przeprowadzono 1 kontrolowane badanie z podwójnie ślepą próbą porównujące letrozol 2,5 mg z tamoksyfenem 20 mg jako terapię pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi. U 907 kobiet letrozol okazał się skuteczniejszy od tamoksyfenu pod względem czasu do progresji choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz pod względem ogólnej, obiektywnej odpowiedzi na leczenie, czasu do niepowodzenia leczenia i korzyści klinicznych.

Wyniki zestawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Wyniki po 32 miesiącach obserwacji (mediana)

Zmienna	Statystyka	Letrozol n = 453	Tamoksyfen n=454
Czas do progresji	Mediana	9,4 miesiące	6 miesięcy
	(95% CI dla mediany)	(8,9, 11,6 miesięcy)	(5,4, 6,3 miesięcy)
	Współczynnik ryzyka (HR)	0,72	
	(95% CI dla HR)	(0,62, 0,83)	
	P	<0,0001	
Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)	Pełna odpowiedź (CR) + częściowa odpowiedź (PR)	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI dla wskaźnika)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Iloraz szans	1,78	
	(95% CI dla ilorazu szans)	(1,32, 2,40)	

	P	0,0002	
Wskaźnik ogólnych korzyści klinicznych	CR+PR+ stabilizacja choroby (NC) $\geq$ 24 tygodnie	226 (50%)	173 (38%)
	Iloraz szans	1,62	
	(95% CI dla ilorazu szans)	(1,24, 2,11)	
	P	0,0004	
Czas do niepowodzenia leczenia	Mediana	9,1 miesięcy	5,7 miesięcy
	(95% CI dla mediany)	(8,6, 9,7 miesięcy)	(3,7, 6,1 miesięcy)
	Współczynnik ryzyka	0,73	
	(95% CI dla HR)	(0,64, 0,84)	
	P	<0,001	

U pacjentek z nowotworem o nieznanym statusie receptorowym oraz z nowotworem wykazującym obecność receptora czas do progresji choroby był istotnie dłuższy a wskaźnik odpowiedzi na leczenie istotnie większy w grupie letrozolu niż w grupie tamoksyfenu. Podobnie, czas do progresji był istotnie dłuższy a wskaźnik odpowiedzi istotnie większy w grupie letrozolu bez względu na to, czy stosowano uzupełniające leczenie przeciwestrogenowe, czy nie. Czas do progresji był istotnie dłuższy w przypadku letrozolu bez względu na dominującą lokalizację choroby. Mediana czasu do progresji była prawie 2 razy większa w grupie letrozolu u pacjentek z chorobą ograniczoną tylko do tkanek miękkich (mediana 12,1 miesięcy dla letrozolu, 6,4 miesięcy dla tamoksyfenu) i u pacjentek z przerzutami do narządów wewnętrznych (mediana 8,3 miesięcy dla letrozolu, 4,6 miesięcy dla tamoksyfenu). Wskaźnik odpowiedzi na leczenie był istotnie większy w grupie letrozolu u pacjentek z chorobą ograniczoną tylko do tkanek miękkich (50% dla letrozolu w porównaniu z 34% dla tamoksyfenu) i u pacjentek z przerzutami do narządów wewnętrznych (28% dla letrozolu w porównaniu z 17% dla tamoksyfenu).

Badanie zaprojektowano w taki sposób, że w razie progresji choroby pacjentki mogły przejść do grupy badania otrzymującej drugi badany produkt leczniczy lub przerwać swój udział w badaniu. Około 50% chorych przeszło do grupy otrzymującej drugi badany produkt leczniczy a wszystkie zmiany leczenia przeprowadzono przed upływem 36 miesięcy. Mediana czasu do zmiany leku wynosiła 17 miesięcy (zmiana letrozolu na tamoksyfen) i 13 miesięcy (zmiana tamoksyfenu na letrozol).

W czasie leczenia letrozolem jako terapią pierwszego rzutu w zaawansowanym raku piersi uzyskano medianę całkowitego przeżycia 34 miesiące w porównaniu z 30 miesiącami dla tamoksyfenu (test log-rank $P=0,53$, różnica nieistotna statystycznie). Lepsze przeżycie było związane z letrozolem do co najmniej 24. miesiąca. Wskaźnik przeżycia w 24. miesiącu wynosił 64% w grupie letrozolu i 58% w grupie tamoksyfenu. Brak przewagi letrozolu w zakresie całkowitego przeżycia można wyjaśnić układem krzyżowym badania.

Całkowity czas trwania terapii endokrynologicznej (czas do chemioterapii) był istotnie dłuższy w przypadku letrozolu (mediana 16,3 miesięcy, 95% CI 8 do 12 miesięcy, test log-rank, $P=0,0047$).

Leczenie drugiego rzutu

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

Czas do progresji nie różnił się istotnie między letrozolem 2,5 mg a octanem megestrolu ($P=0,07$). Statystycznie istotne różnice zaobserwowano na korzyść letrozolu 2,5 mg w porównaniu z octanem megestrolu pod względem wskaźnika ogólnej obiektywnej odpowiedzi nowotworu na leczenie (24%

w porównaniu z 16%, $P=0,04$) i czasu do niepowodzenia leczenia ($P=0,04$). Całkowite przeżycie nie różniło się istotnie między ramionami badania ($P=0,2$).

W drugim badaniu wskaźnik odpowiedzi nie różnił się istotnie między letrozolem 2,5 mg a aminoglutetymidem ($P=0,06$). Letrozol 2,5 mg wykazywał istotną statystycznie przewagę nad aminoglutetymidem pod względem czasu do progresji ($P=0,008$), czasu do niepowodzenia leczenia ($P=0,003$) i całkowitego przeżycia ($P=0,002$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

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

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

Wiek nie miał żadnego wpływu na farmakokinetykę letrozolu.

Szczególne populacje

W badaniu obejmującym 19 ochotników z różnego stopnia zaburzeniem czynności nerek (24-godzinny klirens kreatyniny 9 do 116 ml/min) nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce letrozolu po pojedynczej dawce 2,5 mg. W podobnym badaniu obejmującym osoby z różnego stopnia zaburzeniem czynności wątroby średnie wartości AUC u ochotników z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (B wg Child-Pugh) były o 37% większe niż u osób zdrowych, ale nadal mieściły się w zakresie stwierdzanym u osób bez zaburzenia czynności wątroby. W badaniu porównującym

farmakokinetykę letrozolu po pojedynczej dawce doustnej u 8 mężczyzn z marskością wątroby i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C wg Child-Pugh) z wynikami uzyskanymi u zdrowych ochotników (N=8) stwierdzono zwiększenie AUC i $t_{1/2}$ odpowiednio o 95% i 187%. Dlatego u takich pacjentów letrozol należy podawać ostrożnie i po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka.

5.3 Przedkliniczne dane na temat bezpieczeństwa

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

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

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

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

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

Doustne podawanie letrozolu ciężarnym samicom szczura powodowało niewielki wzrost częstości występowania wad rozwojowych u młodych. Nie można było jednak ustalić, czy był to pośredni wynik farmakologicznych właściwości letrozolu (hamowanie biosyntezy estrogenów) czy bezpośrednie działanie samego letrozolu (patrz zalecenia w punktach 4.3 i 4.6).

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Skrobia żelowana kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)
Magnezu stearynian (E572)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Otoczka tabletki

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania

Brak specjalnych warunków przechowywania..

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/aluminium

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Fehlandtstr. 3
20354 Hamburg
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18507

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

22.07.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.07.2015