

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trozebax, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 2,5 mg letrozolu.

Substancje pomocnicze: każda tabletkę zawiera 65 mg jednowodzianu laktazy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletkę powlekane, z wytłoczonym napisem „LET1” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku

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

U pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami leczenie produktem leczniczym Trozebax należy prowadzić do czasu pojawienia się dowodów świadczących o progresji nowotworu.

W terapii uzupełniającej i przedłużonym leczeniu uzupełniającym leczenie produktem leczniczym Trozebax należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu choroby nowotworowej, w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpi jako pierwsze.

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

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

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Menopauza

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

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu leczniczego Trozebax nie było badane u wystarczającej liczby pacjentek z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min. Przed podaniem produktu leczniczego Trozebax należy dokładnie rozważyć stosunek potencjalnego ryzyka do korzyści jego zastosowania u każdej pacjentki.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Wpływ na kości

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

Inne ostrzeżenia

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

Ponieważ tabletki zawierają laktozę, produkt leczniczy Trozebax nie jest zalecany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, ciężkim niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku okołomenopauzalnym lub rozrodczym

Produkt leczniczy Trozebax powinien być stosowany wyłącznie u kobiet, u których wyraźnie potwierdzono, że są one po menopauzie (patrz punkt 4.4). Z uwagi na doniesienia o wznowieniu czynności jajników u pacjentek podczas leczenia produktem leczniczym Trozebax mimo wyraźnie stwierdzonego wieku pomenopauzalnego w chwili rozpoczynania terapii, lekarz powinien omówić z pacjentką odpowiednie metody antykoncepcji, gdy jest to konieczne.

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego Trozebax została ustalona głównie na podstawie danych z badań klinicznych.

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

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

Ponadto, ważnymi działaniami niepożądanymi, które mogą wystąpić po zastosowaniu produktu leczniczego Trozebax są: zdarzenia w obrębie kośćca takie jak osteoporoza i (lub) złamania kości oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zdarzenia mózgowo-naczyniowe i zakrzepowozatorowe). Częstość występowania tych działań niepożądanych podano w Tabeli 1.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego Trozebax została ustalona głównie na podstawie danych z badań klinicznych.

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego Trozebax do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane, wymienione w Tabeli 1:

Tabela 1

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania, najczęściej występujące podano jako pierwsze, stosując następującą skalę: bardzo często ($\geq 1/10$), 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zakażenia układu moczowego

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i

polipy)

Niezbyt często: ból nowotworowy¹

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: leukopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: hipercholesterolemia

Często: jadłowstret, wzmożony apetyt

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja

Niezbyt często: lęk (w tym nerwowość), drażliwość

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, zawroty głowy

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

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaćma, podrażnienie oka, niewyraźne widzenie

Zaburzenia serca

Niezbyt często: kołatania serca¹, tachykardia, incydenty niedokrwienia serca (w tym nowe przypadki lub nasilenie już istniejącej dusznicy, dusznica wymagająca leczenia chirurgicznego, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego)

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: uderzenia gorąca

Często: nadciśnienie tętnicze

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

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

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, niestrawność¹, zaparcia, ból brzucha, biegunka, wymioty

Niezbyt często: suchość jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej¹

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Częstość nieznana: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: zwiększona potliwość

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

Niezbyt często: świąd, pokrzywka

Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: bóle stawów

Często: ból mięśni, ból kości¹, osteoporoza, złamania kości

Niezbyt często: zapalenie stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zwiększona częstość oddawania moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: krwawienia z dróg rodnych

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: uczucie zmęczenia (w tym astenia, złe samopoczucie ogólne)

Często: obrzęk obwodowy

Niezbyt często: obrzęk ogólny, suchość błon śluzowych, pragnienie, gorączka

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie masy ciała

Niezbyst często: zmniejszenie masy ciała

¹ Działania niepożądane leku zgłaszane tylko w leczeniu nowotworów z przerzutami

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

Tabela 2 Monoterapia uzupełniająca produktem leczniczym Trozebax w porównaniu z monoterapią tamoksyfenem - zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice

	Trozebax, częstość występowania	Tamoksyfen, częstość występowania
Złamanie kości	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporoza	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Zawał mięśnia sercowego	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Hiperplazja endometrium /rak endometrium	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)

Uwaga: Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 60 miesięcy. Zdarzenia zgłaszano podczas leczenia oraz przez 30 dni po jego zaprzestaniu.
Wartości procentowe w nawiasach wskazują częstość występowania zdarzenia w jakimkolwiek czasie po randomizacji, z uwzględnieniem leczenia po zakończeniu badania. Mediana czasu obserwacji wyniosła 73 miesiące.

Tabela 3 Leczenie sekwencyjne w porównaniu z monoterapią produktem leczniczym Trozebax - zdarzenia niepożądane wykazujące istotne różnice

	Monoterapia produktem Trozebax	Trozebax ->tamoksyfen	Tamoksyfen->Trozebax
Złamania kości	9,9%	7,6%*	9,6%
Zaburzenia proliferacyjne endometrium	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hipercholesterolemia	52,5%	44,2%*	40,8%*
Uderzenia gorąca	37,7%	41,7%**	43,9%**
Krwawienia z dróg rodnych	6,3%	9,6%**	12,7%**

* Istotnie mniej w porównaniu z monoterapią produktem leczniczym Trozebax
** Istotnie więcej w porównaniu z monoterapią produktem leczniczym Trozebax
Uwaga: Zdarzenia zgłaszano podczas leczenia oraz przez 30 dni po jego zaprzestaniu.

Opis wybranych działań niepożądanych*Działania niepożądane dotyczące serca*

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

W przedłużonym leczeniu uzupełniającym-odpowiednio dla produktu leczniczego Trozebax (mediana czasu leczenia 5 lat) i placebo (mediana czasu leczenia 3 lata) zgłaszano: dusznicę wymagającą leczenia chirurgicznego (0,8% w porównaniu z 0,6%); nowe przypadki dusznicy lub nasilenie istniejącej dusznicy (1,4% w porównaniu z 1,0%); zawał mięśnia sercowego (1,0% w porównaniu z 0,7%); zdarzenia zakrzepowo-zatorowe* (0,9% w porównaniu z 0,3%); udar i (lub) przemijający napad niedokrwienny* (1,5% w porównaniu z 0,8%).

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

Działania niepożądane w obrębie kośćca

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

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

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano pojedyncze przypadki przedawkowania produktu leczniczego Trozebax.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leczenie endokrynologiczne. Antagonista hormonów i leki powiązane: inhibitor aromatazy, kod ATC: L02BG04.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

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

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

U pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi dawki dobowe od 0,1 mg do 5 mg zmniejszały 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 większe zahamowanie powstawania estrogenów w wyniku podania

tych dawek. Zahamowanie wytwarzania estrogenów utrzymywało się przez cały okres leczenia u wszystkich wspomnianych pacjentek.

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

U zdrowych kobiet po menopauzie, po jednorazowym podaniu dawki 0,1 mg; 0,5 mg i 2,5 mg letrozolu, nie zaobserwowano zmian stężeń androgenów (androstendionu i testosteronu) w osoczu. Podobnie, u pacjentek po menopauzie, leczonych dobową dawką 0,1 mg do 5 mg nie stwierdzono zmian w stężeniach androstendionu w osoczu, co świadczy o tym, że zahamowanie syntezy estrogenów nie prowadzi do kumulowania się prekursorów androgenów. Letrozol nie zmienia stężeń LH i FSH w osoczu pacjentek, ani też czynności tarczycy ocenianej za pomocą oznaczania wychwyty TSH, T4 i T3.

Leczenie uzupełniające

Badanie BIG 1-98

Badanie BIG 1-98 było wieloośrodkowym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem, w którym ponad 8 000 kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi posiadającym receptory dla hormonów losowo przydzielono do jednej z następujących grup terapii: A. tamoksyfen przez 5 lat; B. Trozebax przez 5 lat; C. tamoksyfen przez 2 lata, a następnie Trozebax przez 3 lata; D. Trozebax przez 2 lata, następnie tamoksyfen przez 3 lata.

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

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

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

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

Tabela 4 Pierwszorzędowa Analiza Główna: Przeżycie bez choroby i przeżywalność całkowita po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 26 miesięcy i po czasie obserwacji o medianie wynoszącej 60 miesięcy (populacja ITT)

Pierwszorzędowa Analiza Główna						
Mediana czasu obserwacji 26 miesięcy				Mediana czasu obserwacji		
60 miesięcy						
	Trozebax N=4003	Tamoksyfen N=4007	HR ¹ (95% CI) P	Trozebax N=4003	Tamoksyfen N=4007	HR ¹ (95% CI) P
Przeżycie bez	351	428	0,81	585	664	0,86

choroby (pierwszorzędowy) – zdarzenia (definicja protokołu ²)			(0,70; 0,93) 0,003			(0,77; 0,96) 0,008
Przeżywalność całkowita (drugorzędowy) Liczba zgonów	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

HR = Współczynnik ryzyka; CI = Przedział ufności

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

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

Wyniki czasu obserwacji o medianie wynoszącej 73 miesiące (tylko grupy monoterapii)

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

Tabela 5 Analiza Grup Monoterapii: Przeżycie bez choroby i przeżywalność całkowita przy czasie obserwacji o medianie wynoszącej 73 miesiące (populacja ITT)

	Trozebax	Tamoksyfen n=2459	HR ¹ (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia DFS (pierwszorzędowy) ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Czas do odległych przerzutów (drugorzędowy)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Przeżywalność całkowita (drugorzędowy) - zgony	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
Analiza ucięta DFS ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
Analiza ucięta OS ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

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

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

³ Obserwacje w grupie tamoksyfenu zostały ucięte w dniu selektywnej zmiany na leczenie letrozolem.

Analiza Leczenia Sekwencyjnego (STA)

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

Tabela 6 Analiza leczenia sekwencyjnego dotycząca przeżycia bez choroby, z letrozolem

stosowanym jako pierwszy lek endokrynologiczny (populacja ze zmianą leczenia w analizie STA)

	n	Liczba zdarzeń ¹	HR ²	(97,5% przedział ufności)	Wartość p w modelu Coxa
[Letrozol →]Tamoksyfen	1460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
Letrozol	1463	178			

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

² Skorygowane z uwzględnieniem stosowania chemioterapii.

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

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

	Letrozol → Tamoksyfen	Letrozol
Liczba pacjentek	1540	1546
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (definicja protokołu)	236	248
Współczynnik ryzyka ¹ (99% CI)	0,96 (0,76; 1,21)	
	Letrozol → Tamoksyfen	Tamoksyfen ²
Liczba pacjentek	1540	1548
Liczba pacjentek ze zdarzeniami DFS (definicja protokołu)	236	269
Współczynnik ryzyka ¹ (99% CI)	0,87 (0,69; 1,09)	
¹ Skorygowane w zależności od stosowania chemioterapii (tak/nie)		
² 624 (40%) pacjentek selektywnie przeszło na leczenie letrozolem po rozłączeniu terapii tamoksyfenem w 2005 r.		

Badanie D2407

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

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

U żadnej z pacjentek z prawidłową wyjściową wartością BMD nie doszło do rozwoju osteoporozy w ciągu 2 lat leczenia i tylko u 1 pacjentki z osteopenią przed rozpoczęciem badania (T score -1.9) wystąpiła osteoporoza podczas leczenia (centralna ocena danych).

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

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

W grupie otrzymującej tamoksyfen mediana stężenia cholesterolu całkowitego zmniejszyła się o 16% po 6 miesiącach w porównaniu z wartościami wyjściowymi i spadek ten obserwowano również po kolejnych wizytach aż do 24 miesięcy. W grupie otrzymującej letrozol mediana stężenia cholesterolu

całkowitego była względnie stała przez cały czas badania, wykazując statystycznie znamiennej różnicę na korzyść tamoksyfenu w każdym punkcie czasowym.

Przedłużone leczenie uzupełniające (MA-17)

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

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

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

W konsekwencji, po dokonaniu pierwszej analizy pośredniej leczenie stosowane w badaniu zostało odkodowane i kontynuowane w badaniu otwartym, a pacjentkom z grupy placebo można było zmienić terapię na leczenie produktem leczniczym Trozebax przez okres do 5 lat. Ponad 60% pacjentek spełniających kryteria włączenia (bez choroby w chwili odkodowania leczenia) wybrało zmianę terapii na leczenie produktem leczniczym Trozebax. Do ostatecznej analizy włączono 1 551 kobiet, które zmieniły leczenie z placebo na produkt leczniczy Trozebax po (mediana) 31 miesiącach (zakres 12 do 106 miesięcy) od ukończenia terapii uzupełniającej tamoksyfenem. Mediana czasu leczenia produktem leczniczym Trozebax po zmianie terapii wyniosła 40 miesięcy.

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

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

	Mediana czasu obserwacji 28 miesiące			Mediana czasu obserwacji 62 miesiące		
	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95% CI) ² wartość p	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95% CI) ² wartość p
Przeżycie bez choroby³	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58	209	286	0,75
Zdarzenia			(0,45; 0,76) 0,00003	(8,1%)	(11,1%)	(0,63; 0,89)
Wskaźnik 4-letniego DFS	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Przeżycie bez choroby³, w tym zgony z jakiejkolwiek przyczyny						
Zdarzenia	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62	344	402	0,89
			(0,49; 0,78)	(13,3%)	(15,5%)	(0,77; 1,03)
Wskaźnik 5-letniego DFS	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Odległe przerzuty						

Zdarzenia	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70; 1,10)
Przeżywalność całkowita						
Zgony	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Zgony ⁴	--	--		236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = Współczynnik ryzyka; CI = Przedział ufności

¹ W chwili odkodowania badania w 2003 r. u 1551 pacjentek zrandomizowanych do grupy placebo (60% pacjentek spełniających kryteria zmiany leczenia, tzn. pozostających w okresie remisji) przeszło na leczenie letrozolem po 31 miesiącach (mediana) od randomizacji. W przedstawionych tu analizach nie uwzględniono selektywnych zmian leczenia.

² Stratyfikacja z uwzględnieniem statusu receptorowego, stanu węzłów i wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej.

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

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

⁵ Mediana czasu obserwacji 62 miesiące.

⁶ Mediana czasu obserwacji do zmiany leczenia (jeśli nastąpiła) 37 miesięcy.

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

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

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

Terapia neoadjuwantowa

Przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby badanie (P024) z udziałem 337 pacjentek po menopauzie z rakiem piersi, które losowo przydzielono do grupy otrzymującej produkt leczniczy Trozebax w dawce 2,5 mg przez 4 miesiące lub do grupy leczonej tamoksyfenem przez 4 miesiące. W chwili rozpoczynania badania u wszystkich pacjentek występował nowotwór w stadium zaawansowania T2-T4c, N0-2, M0, z receptorami ER i (lub) PgR i żadna z pacjentek nie kwalifikowała się do leczenia chirurgicznego oszczędzającego piersi. Na podstawie oceny klinicznej odnotowano 55% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej produkt leczniczy Trozebax w porównaniu z 36% obiektywnych odpowiedzi w grupie otrzymującej tamoksyfen ($p < 0,001$). Wyniki te zostały potwierdzone w badaniu ultrasonograficznym (Trozebax 35% w porównaniu z tamoksyfenem 25%, $p = 0,04$) oraz w mammografii (Trozebax 34% w porównaniu z tamoksyfenem 16%, $p < 0,001$). Łącznie 45% pacjentek z grupy otrzymującej produkt leczniczy Trozebax w

porównaniu z 35% pacjentek z grupy otrzymującej tamoksyfen ($p=0,02$), zostało poddanych terapii oszczędzającej piersi). W okresie przedoperacyjnym trwającym 4 miesiące u 12% pacjentek leczonych produktem leczniczym Trozebax oraz u 17% pacjentek leczonych tamoksyfenem wystąpiła progresja choroby w ocenie klinicznej.

Leczenie pierwszego rzutu

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

Wyniki przedstawiono w Tabeli 9:

Tabela 9 Wyniki czasu obserwacji o medianie wynoszącej 32 miesiące

Zmienna	Wskaźnik	Trozebax n=453	Tamoksyfen n=454
Czas do progresji choroby	Mediana	9,4 miesięcy	6,0 miesięcy
	(95% CI dla mediany)	(8,9; 11,6 miesięcy)	(5,4; 6,3 miesięcy)
	Wskaźnik ryzyka (HR)	0,72	
	(95% CI dla HR) p	(0,62; 0,83) <0,0001	
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI dla wskaźnika)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Iloraz szans	1,78	
	(95% CI ilorazu szans) p	(1,32; 2,40) 0,0002	

Czas do progresji choroby był istotnie dłuższy, a wskaźnik odpowiedzi istotnie większy w grupie otrzymującej letrozol, niezależnie od wcześniejszego stosowania antyestrogenowej terapii uzupełniającej. Czas do progresji był istotnie dłuższy w grupie otrzymującej letrozol, niezależnie od głównego miejsca lokalizacji choroby. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 12,1 miesięcy dla produktu leczniczego Trozebax i 6,4 miesięcy dla tamoksyfenu u pacjentek z chorobą ograniczoną do tkanek miękkich oraz medianę 8,3 miesięcy dla produktu leczniczego Trozebax i 4,6 miesięcy dla tamoksyfenu u pacjentek z przerzutami do narządów mięsistych.

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

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

Leczenie drugiego rzutu

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

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

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

Rak piersi u mężczyzn

Nie przeprowadzono badania dotyczącego stosowania produktu leczniczego Trozebax u mężczyzn z rakiem piersi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 2 dni. Po podawaniu 2,5 mg na dobę, stan stacjonarny występuje w ciągu 2 do 6 tygodni. Stężenia leku w osoczu w stanie stacjonarnym są około 7 razy większe niż stężenia mierzone po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg, natomiast 1,5 do 2 razy większe niż stężenia leku w stanie stacjonarnym, przewidywane na podstawie

stężeń mierzonych po podaniu pojedynczej dawki. Wskazuje to na nieznaczną nieliniowość farmakokinetyki letrozolu po podaniu dawki dobowej 2,5 mg. Stężenia letrozolu w stanie stacjonarnym utrzymują się na stałym poziomie przez cały czas jego podawania, dlatego można wnioskować, że nie występuje kumulowanie się letrozolu.

Szczególne populacje pacjentek

Pacjentki w podeszłym wieku

Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę letrozolu.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu obejmującym 19 ochotników o zróżnicowanym stopniu czynności nerek (24-godzinny klirens kreatyniny 9-116 ml/min), nie zaobserwowano wpływu na farmakokinetykę letrozolu po podaniu pojedynczej dawki 2,5 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Hypromeloza

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Magnezu stearynian (E572)

Otoczka: Opadry 03F52007 yellow

(Hypromeloza

Żelaza tlenek żółty (E172)

Makrogol 6000

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku

Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 28, 30 i 100 tabletek w blistrze / pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.

ul. Kubickiego 11

02-954 Warszawa

Polska

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

Pozwolenie Nr 18876

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

16.11.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.11.2012