

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AROMEK, 2,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 40 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekane

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi posiadającego receptory dla hormonów, u kobiet po menopauzie.

Leczenie zaawansowanego nowotworu piersi u kobiet z naturalną lub sztucznie wywołaną menopauzą, które wcześniej leczone były lekami blokującymi receptory estrogenowe i u których nastąpił nawrót lub progresja choroby.

Leczenie uzupełniające u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania.

Przedłużenie leczenia uzupełniającego u pacjentek po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, po zabiegu chirurgicznym i standardowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem.

Nie potwierdzono skuteczności letrozolu u kobiet z rakiem piersi nie posiadającym receptorów dla estrogenów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli:

Zalecana dawka produktu leczniczego to 2,5 mg raz na dobę. W przedłużonym leczeniu uzupełniającym, leczenie należy kontynuować przez 5 lat lub do momentu nawrotu choroby nowotworowej. Po wcześniejszym leczeniu tamoksyfenem leczenie należy kontynuować przez 3 lata lub do momentu nawrotu choroby nowotworowej. U pacjentek z przerzutami, leczenie letrozolem należy prowadzić do czasu pojawienia się dowodów świadczących o progresji procesu nowotworowego.

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u osób w podeszłym wieku.

Dzieci:

Nie dotyczy.

Pacjenci z niewydolnością wątroby bądź nerek

Nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek i klirensem kreatyniny większym niż 10 ml/min.

Nie ma wystarczających danych o konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i klirensem kreatyniny niższym od 10 ml/min bądź pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymieniona w punkcie 6.1. Przeciwwskazaniem jest również stan przed menopauzą, ciąża i laktacja (patrz punkt 5.3) oraz ciężka niewydolność wątroby (w skali Child-Pugh stopnia 3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Letrozol nie został przebadany na dostatecznej liczbie pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 10 ml/min.

Lek był przebadany na niewielkiej liczbie pacjentów z chorobą nowotworową bez przerzutów i z różnym stopniem niewydolności wątroby: łagodną do umiarkowanej i ciężką niewydolnością wątroby. U badanych ochotników bez choroby nowotworowej ze stwierdzoną ciężką niewydolnością wątroby (C w skali Child-Pugh), stężenia w osoczu oraz okres półtrwania były 2-3-krotnie większe w porównaniu do zdrowych ochotników (patrz punkt 4.3).

Letrozol jest substancją silnie zmniejszającą stężenie estrogenów, dlatego może powodować spadek mineralnej gęstości kości. Nie określono wpływu letrozolu na długoterminowe ryzyko złamań. U kobiet ze stwierdzoną w wywiadzie osteoporozą lub znajdujących się w grupie podwyższonego ryzyka osteoporozy, przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego należy obowiązkowo wykonać densytometryczne badanie gęstości kości. Chociaż brak jest odpowiednich danych wskazujących na bezpośredni wpływ terapii letrozolem na spadek mineralnej gęstości kości, uzasadnione jest wprowadzenie leczenia lub zapobiegania osteoporozie oraz starannie monitorowane.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadki występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania kliniczne interakcji letrozolu z cymetydyną i warfaryną wskazują na brak klinicznie istotnych interakcji podczas jednoczesnego stosowania.

Dodatkowo stosując metodę przeglądu klinicznych baz danych nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji letrozolu z innymi powszechnie stosowanymi lekami.

Nie ma doświadczenia w stosowaniu leku w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

In vitro letrozol jest inhibitorem izoenzymu 2A6 cytochromu P-450 oraz słabym inhibitorem izoenzymu 2C19. CYP2A6 nie pełni istotnej roli w metabolizmie leków, jednak należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania letrozolu z lekami, których dyspozycja w organizmie jest zależna od powyższych izoenzymów i które mają wąski przedział terapeutyczny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Letrozol jest przeciwwskazany u kobiet w okresie przed menopauzą, u kobiet w ciąży oraz podczas laktacji (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W trakcie stosowania letrozolu zaobserwowano występowanie zmęczenia lub zawrotów głowy. Pacjentki należy uprzedzić, że lek wywiera wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, oraz że należy zachować ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych: 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 $< 1/10\ 000$.

Letrozol był na ogół dobrze tolerowany we wszystkich badaniach klinicznych, zarówno stosowany w terapii pierwszego rzutu i drugiego rzutu zaawansowanego raka piersi, jak i w przedłużonym leczeniu uzupełniającym u kobiet, które wcześniej otrzymały standardowe leczenie tamoksyfenem.

U około jednej trzeciej osób leczonych mogą wystąpić działania niepożądane. Najczęściej występowały uderzenia gorąca, nudności i łysienie. Wiele działań niepożądanych można przypisać farmakologicznym skutkom pozbawienia estrogenów (uderzenia gorąca, wypadanie włosów i krwawienie z pochwy).

Zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Niezbyt często: zakażenia układu moczowego

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

Niezbyt często: ból nowotworowy

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: leukopenia

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: brak łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy

Niezbyt często: obrzęki ogólne

Zaburzenia psychiczne:

Często: depresja

Niezbyt często: lęk w tym nerwowość i drażliwość

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy, zawroty głowy

Niezbyt często: senność, bezsenna, zaburzenia pamięci, nieprawidłowe odczuwanie bodźców w tym parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, udar naczyniowo-mózgowy

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: zaćma, podrażnienie oka, zaburzenia widzenia

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: kołatanie serca, tachykardia

Zaburzenia naczyniowe:

Niezbyt często: zakrzepowe zapalenie żył w tym zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych i głębokich, nadciśnienie, niedokrwienie mięśnia sercowego
Rzadko: zator płuc, zakrzepica tętnic, udar niedokrwienno-mózgowy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności, wymioty, niestrawność, zaparcie, biegunka

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

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

Niezbyt często: świąd, suchość skóry, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: bóle kostno-mięśniowe (w tym: bóle mięśni, kości i stawów)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: zwiększenie częstości oddawania moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: krwawienia z dróg rodnych, obfite białe upławy, suchość pochwy, bóle piersi

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Bardzo często: uderzenia gorąca

Często: uczucie zmęczenia w tym astenia, złe samopoczucie, obrzęki obwodowe

Niezbyt często: gorączka, suchość śluzówek, pragnienie

Badania diagnostyczne:

Często: zwiększenie masy ciała

Niezbyt często: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferaz

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane specyficzne postępowanie po przedawkowaniu. W razie przedawkowania letrozolu zaleca się stosowanie terapii objawowej i podtrzymującej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki endokrynologiczne, antagoniści hormonów i leki powiązane, inhibitory aromatazy;

kod ATC: L02BG04.

Eliminacja stymulacji estrogenowej jest wstępnym warunkiem odpowiedzi na leczenie nowotworów, u których wzrost komórek zależy od obecności estrogenów.

U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie w wyniku działania enzymu aromatazy, który przekształca androgeny (głównie androstenedion i testosteron) do estronu i estradiolu. Hamowanie biosyntezy estrogenów w komórkach obwodowych i w samych komórkach nowotworowych można uzyskać dzięki zahamowaniu aktywności enzymu aromatazy.

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Wpływa na aromatazę poprzez odwracalne wiązanie z cytochromem P-450 tego enzymu, w wyniku czego hamuje syntezę estrogenów we wszystkich tkankach, w których one występują.

U zdrowych kobiet po menopauzie pojedyncze dawki 0,1 mg, 0,5 mg lub 2,5 mg letrozolu zmniejszały stężenie estronu i estradiolu w osoczu odpowiednio o 75%, 78% i 78% w porównaniu do stężenia początkowego. Maksymalne zmniejszenie stężenia zarejestrowano w okresie 48-78 godzin od podania.

U kobiet po menopauzie z zaawansowanym nowotworem piersi, dobowe dawki letrozolu obniżały stężenia estradiolu, estronu i siarczanu estronu o 75% do 95%. Podczas stosowania dawek letrozolu 0,5 mg i większych, stężenia estronu i sulfonianu estronu były w wielu przypadkach poza granicą wykrywalności, co wskazuje na silniejsze hamowanie syntezy estrogenów po takich dawkach. Hamowanie estrogenów było utrzymane przez cały okres terapii letrozolem.

U zdrowych kobiet po menopauzie pojedyncze dawki 0,1 mg, 0,5 mg lub 2,5 mg letrozolu nie powodowały żadnych zmian w stężeniu androgenów (androstendionu i testosteronu), co wskazuje, że blokada syntezy estrogenów nie prowadzi do kumulacji prekursorów androgenowych. Stężenia LH i FSH w osoczu również nie ulegały zmianie po podawaniu letrozolu podobnie jak czynność tarczycy, oceniana testami TSH, T4 i T3.

Przedłużenie leczenia uzupełniającego

- w wielośrodkowym, podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem ponad 5100 pacjentek po menopauzie chorych na raka piersi z receptorami hormonów lub o nieznanym statusie receptorowym. Pacjentki pozostające w okresie remisji po ukończeniu terapii uzupełniającej tamoksyfenem (4,5-6 lat), losowo przydzielono do grupy letrozolu lub placebo.

Analiza przeprowadzona po medianie obserwacji wynoszącej około 28 miesięcy (25% pacjentek pozostawało pod obserwacją do 38 miesięcy) wykazała, że leczenie letrozolem zmniejszyło ryzyko nawrotu o 42% w porównaniu z placebo (wskaźnik ryzyka 0,58; p=0,00003). Analiza czułości testu potwierdziła rzetelność danych. Statystycznie istotną przewagę letrozolu nad placebo w zakresie długości przeżycia w okresie remisji obserwowano niezależnie od stanu węzłów chłonnych – pacjentki bez przerzutów do węzłów chłonnych, wskaźnik ryzyka 0,48, p= 0,002; pacjentki z przerzutami do węzłów chłonnych, wskaźnik ryzyka 0,61; p=0,002.

W analizie kryterium drugorzędowego czyli całkowitego przeżycia, odnotowano 113 zgonów (51 w grupie letrozolu, 62 w grupie placebo). Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie całkowitego przeżycia pomiędzy obiema grupami (współczynnik ryzyka 0,82; p=0,29). U pacjentek z zajęciem węzłów chłonnych, letrozol powodował istotne zmniejszenie ryzyka zgonu o około 40% (wskaźnik ryzyka 0,61; p=0,035), natomiast nie odnotowano istotnych różnic w przypadku pacjentek bez przerzutów do węzłów chłonnych (wskaźnik ryzyka 1,36; P= 0,385), u pacjentek poddanych częściej chemioterapii oraz u pacjentek nie otrzymujących chemioterapii przed badaniem. Podsumowanie uzyskanych wyników - Tabela 1 i 2.

Tabela 1 Przeżycie w okresie remisji i przeżycie całkowite (zmodyfikowana populacja ITT)

	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	Wskaźnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
Przeżycie w okresie remisji (kryterium pierwszorzędowe) - zdarzenia (definicja protokołu, razem)	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58(0,45;0,76) ¹	p=0,00003
Odległe przeżycia w okresie remisji	57	93	0,61(0,44;0,84) ²	p=0,003
Przeżycie całkowite (kryterium drugorzędowe) - liczba zgonów (razem)	51	62	0,82(0,56;1,19) ¹	p=0,292
Rak drugiej piersi (kryterium drugorzędowe) - w tym DCIS/LCIS-inwazyjny	19 15	30 25	0,63(0,36;1,13) ³ 0,60(0,31;1,14) ³	p=0,120 p=0,117

CI= przedział ufności, DCIS= rak przewodowy *in situ*, LCIS= rak zrazikowy *in situ*

¹Analiza warstwowa (stratyfikacja) z uwzględnieniem statusu receptorowego, stanu węzłów chłonnych i wcześniejszych uzupełniających chemioterapii

²Analiza bez uwzględnienia warstw

³Iloraz szans, analiza bez uwzględnienia

Tabela 2 Przeżycie w okresie remisji oraz przeżycie całkowite z uwzględnieniem statusu receptorowego, stanu węzłów chłonnych i wcześniejszej chemioterapii (zmodyfikowana populacja ITT)

	Wskaźnik ryzyka, 95%CI dla przeżycia w okresie remisji	Wartość p
Przeżycie w okresie remisji		
Status receptorowy -nowotwór posiadający receptory hormonalne	0,57(0,44;0,75)	0,00003
Stan węzłów - bez przerzutów - z przerzutami	0,48(0,30;0,78) 0,61(0,44;0,83)	0,00239 0,00168
Chemioterapia - brak - prowadzono	0,58(0,40;0,84) 0,59(0,41;0,84)	0,00330 0,00322
Przeżycie całkowite		
Stan węzłów - bez przerzutów - z przerzutami	1,36(0,68;2,71) 0,61(0,38;0,97)	0,385 0,035

CI = przedział ufności

Nie stwierdzono różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania letrozolu pomiędzy pacjentkami w wieku < 65 lat i kobietami w wieku ≥65 lat.

W grupie letrozolu zgłaszano następujące działania niepożądane, o różnym związku przyczynowo-skutkowym, które występowały istotnie częściej w porównaniu z placebo – uderzenia gorąca (49,7% w porównaniu do 43,3%), bóle lub zapalenie stawów (27,7% w porównaniu do 22,2%) oraz bóle mięśni (9,5% w porównaniu do 6,7%). Większość tych działań niepożądanych obserwowano w pierwszym roku leczenia. Częstość występowania przypadków osteoporozy

zgłaszanych przez pacjentki była większa w grupie letrozolu niż w grupie placebo (6,9% w porównaniu do 5,5%). Częstość występowania złamań kości była tylko nieznacznie większa wśród pacjentek leczonych letrozolem niż u kobiet otrzymujących placebo (5,9% w porównaniu z 5,5%). Częstość złamań na 1000 kobieto-lat w grupie letrozolu (24,6) mieści się w zakresie obserwowanym dla podobnej populacji zdrowych kobiet w okresie po menopauzie. Wstępne wyniki analizy (mediana obserwacji 20 miesięcy) opartej o badania mineralnej gęstości kości (BMD) wykazały, że po dwóch latach leczenia u pacjentek stosujących letrozol nastąpił 3% spadek wartości BMD kości biodrowej w stosunku do wartości wyjściowych, w porównaniu do 0,4% spadku analogicznych wartości w grupie placebo ($p=0,048$). Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie zmian wartości BMD dla lędźwiowego odcinka kręgosłupa. Wstępne wyniki analizy (mediana obserwacji 29 miesięcy) opartej o badania profilu lipidowego wykazały brak różnic pomiędzy grupą letrozolu a placebo. W badaniu głównym częstość występowania zdarzeń niedokrwienia była porównywalna w obu ramionach badania (6,8% względem 6,5%).

Leczenie pierwszego rzutu

W kontrolowanym, podwójnie ślepych badaniu porównującym letrozol 2,5 mg z tamoksyfenem 20 mg jako leki pierwszego rzutu u 907 kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, letrozol był skuteczniejszy od tamoksyfenu w zakresie: czas do wystąpienia progresji choroby (TTP) - główny punkt końcowy, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR), czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF) i wskaźnik korzyści klinicznej (CBR). Szczegółowe wyniki przedstawione są w tabeli 3.

Tabela 3.

	letrozol	tamoksyfen	p
Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP)	9,4 mies	6,0 mies	0,0001
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR)	30%	20%	0,0006
Czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF)	9,1 mies	5,7 mies	0,0001
Wskaźnik korzyści klinicznej (CBR)	49%	38%	0,001

Leczenie drugiego rzutu

Przeprowadzono dwa kontrolowane badania kliniczne porównujące dwie dawki letrozolu (0,5 mg i 2,5 mg) z octanem megestrolu i aminoglutetimidem u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, które poprzednio były leczone antyestrogenami.

Czas do wystąpienia progresji choroby (TTP) nie był statystycznie różny pomiędzy letrozolem 2,5 mg a octanem megestrolu ($p=0,07$). Statystycznie istotne różnice na korzyść letrozolu 2,5 mg stwierdzono w zakresie wskaźnika obiektywnej odpowiedzi (ORR) (24% vs 16%, $p=0,04$) i czasu do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF) ($p=0,04$). Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy dwoma terapiami w całkowitym czasie przeżycia.

W drugim badaniu porównującym letrozol z aminoglutetimidem wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) nie był statystycznie różny pomiędzy letrozolem a aminoglutetimidem. Letrozol 2,5 mg był statystycznie skuteczniejszy od aminoglutetimidu w zakresie: czas do wystąpienia progresji choroby (TTP) ($p=0,008$), czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (TTF) ($p=0,003$) i całkowity czas przeżycia ($p=0,002$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Letrozol jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego (średnia całkowita biodostępność wynosi 99,9%). Spożywanie posiłków nieznacznie wpływa na szybkość wchłaniania leku (mediana t_{max} wynosi 1 h dla leku podawanego na czczo i 2 h dla leku podawanego po posiłku; C_{max} wynosi $129 \pm 20,3$ nmol/l i $98,7 \pm 18,6$ nmol/l odpowiednio, ale pole pod krzywą AUC nie ulega zmianie). Nieznaczna różnica szybkości wchłaniania nie powinna mieć klinicznego znaczenia i dlatego uważa się że letrozol może być podawany bez względu na towarzyszący posiłek.

Dystrybucja

Letrozol wiąże się w około 60% z białkami we krwi, głównie z albuminą (55%). Stężenie letrozolu w erytrocytach osiąga około 80% stężenia w osoczu. Po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego radioaktywnym węglem ^{14}C , niezmienny letrozol wykazywał około 82% radioaktywności w osoczu. Letrozol jest szybko i intensywnie dystrybuowany do tkanek. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Metabolizm i eliminacja

Główną ścieżką metabolizmu letrozolu jest redukcja do farmakologicznie nieaktywnego metabolitu karbinolowego ($\text{CL}_m=2,1$ l/h) ale jest ona relatywnie wolna w porównaniu z przepływem krwi w wątrobie (90 l/h). Uważa się, że za przekształcanie letrozolu do tego metabolitu odpowiedzialne są izoenzymy 3A4 i 2A4 cytochromu P-450. Tworzenie innych niezidentyfikowanych metabolitów i ich bezpośrednie wydalanie w moczu lub z kałem ma niewielkie znaczenie w całkowitej eliminacji letrozolu. W ciągu dwóch tygodni po podaniu 2,5 mg letrozolu znakowanego radioaktywnym węglem ^{14}C zdrowym kobietom po menopauzie, $88,2 \pm 7,6\%$ radioaktywności wykryto w moczu i $3,8 \pm 0,9\%$ wykryto w kale. Co najmniej 75% radioaktywności wykrytej w moczu w ciągu 216 godzin ($84,7 \pm 7,8\%$ dawki) związana była z metabolitem karbinolowym, około 9% z niezidentyfikowanymi metabolitami a 6% z niezmiennym letrozolem.

Okres połowicznej eliminacji w osoczu wynosi około 2 dni. Po podaniu 2,5 mg letrozolu, stężenie w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu dwóch do sześciu tygodni. Stężenia w stanie stacjonarnym są około 7 razy wyższe niż stężenia uzyskane po podaniu jednorazowej dawki 2,5 mg i około 1,5 do 2 razy wyższe niż stężenia szacowane na podstawie uzyskanych stężeń po podaniu dawki jednorazowej, wskazując tym samym na nieznaczną nieliniowość w farmakokinetyce letrozolu po podawaniu 2,5 mg na dobę. Ponieważ stężenia leku w stanie stacjonarnym utrzymują się w czasie na podobnym poziomie, można przyjąć, że nie występuje ciągła kumulacja letrozolu.

Wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę letrozolu.

Populacje specjalne

W badaniu z udziałem 19 osób o zróżnicowanej czynności nerek (24-godzinny klirens kreatyniny wynosił 9-116 ml/min) nie stwierdzono zmiany farmakokinetyki letrozolu po podaniu jednorazowej dawki 2,5 mg. W podobnym badaniu z udziałem osób o zróżnicowanej czynności wątroby, średnie wartości AUC u osób z łagodną niewydolnością wątroby (B wg skali Child-Pugh) były o 37% wyższe niż u pacjentów bez niewydolności wątroby ale wciąż w zakresie obserwowanym u pacjentów zdrowych.

W badaniu porównującym farmakokinetykę letrozolu po podaniu jednorazowej doustnej dawki u ośmiu mężczyzn z marskością wątroby i ostrą niewydolnością wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami ($n=8$), AUC i $T_{1/2}$ wzrosły o 95% i 187% odpowiednio. W związku z powyższym AROMEK powinien być podawany ostrożnie biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko i korzyści w tej podgrupie pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W wielu badaniach nieklinicznych prowadzonych na typowych gatunkach zwierząt nie stwierdzono systemowej bądź narządowej toksyczności letrozolu.

Letrozol wykazał niską toksyczność ostrą u gryzoni, którym podawano dawki nawet do 2000 mg/kg mc. Po podaniu leku psom, umiarkowaną toksyczność zaobserwowano po dawce 100 mg/kg mc.

W badaniach toksyczności przewlekłej prowadzonych na szczurach i psach przez okres do 12 miesięcy, główne obserwowane objawy można przypisać mechanizmowi działania

farmakologicznego leku. Dawka bez działań niepożądanych wynosiła 0,3 mg/kg mc. u obu gatunków.

Badania mutagenności prowadzone zarówno *in vitro* jak i *in vivo* nie wykazały genotoksyczności.

W badaniu rakotwórczości u szczurów-samców trwającym 104 tygodnie, nie stwierdzono powstawania nowotworów związanych z podawaniem leku. U szczurów-samic stwierdzono zmniejszenie częstości występowania łagodnych i złośliwych nowotworów sutka przy wszystkich stosowanych dawkach letrozolu.

Po doustnym podawaniu letrozolu ciężarnym szczurom zaobserwowano nieznaczny wzrost częstości występowania uszkodzeń płodów. Nie można jednak stwierdzić, czy efekt ten jest pośrednią konsekwencją właściwości farmakologicznych (zahamowania syntezy estrogenów), czy też jest bezpośrednim skutkiem podawania samego letrozolu.

Obserwacje niekliniczne były ograniczone do tych, które są związane z farmakologicznym mechanizmem działania leku.

Wyniki tych badań potwierdzają proponowane przeciwwskazania zawarte w punkcie 4.3 i zalecenia w punkcie 4.6.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Karboksymetylokrobia sodowa
Magnezu stearynian

Skład otoczki (Opadry AMB White):
alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E 171), talk, lecytyna sojowa, guma ksantan.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

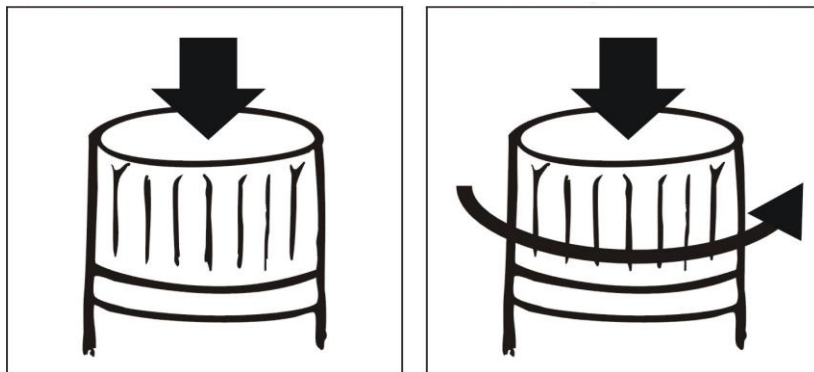
Pojemnik z HDPE z polipropylenową zakrętką i pierścieniem gwarancyjnym, z pochłaniaczem wilgoci, w tekturowym pudełku.
30 tabletek powlekanych

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

W celu ochrony leku przed dostępem osób niepowołanych i dzieci, nakrętka opakowania zaopatrzona jest w pierścień gwarancyjny i mechanizm blokady odkręcania.

W celu prawidłowego otwarcia opakowania należy postępować zgodnie z poniższymi rysunkami:

- ① WCISNAĆ MOCNO ZAKRĘTKĘ ② WCIŚNIĘTĄ ZAKRĘTKĘ
PRZEKRĘCIĆ O PÓŁ OBROTU



Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celon Pharma S.A.
ul. Ogrodowa 2A, Kielpin
05-092 Łomianki
Tel. (22) 751 59 33
Fax. (22)751 44 58
e-mail:info@celonpharma.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10607

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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