

**ИАЛ
ОДОБРЕНО!**

ДАТА 24.11.08

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Letrozole Pharmacenter 2.5 mg film-coated tablets

Летрозол Фармацентър 2.5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2.5 mg letrozole.

Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 61.5 mg лактоза монохидрат (lactose monohydrate).

За пълния списък на помощни вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Жълта, кръгла, двустранно изпъкнала филмирана таблетка, с означение „L900” от едната страна и „2.5” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

- Адювантно лечение на ранен рак на млечната жлеза при постменопаузални жени с позитивни хормонални рецептори.
- Продължително адювантно лечение на хормонозависим ранен рак на млечната жлеза при постменопаузални жени, получавали преди това стандартно, адювантно лечение с тамоксифен в продължение на 5 години.
- Първа линия лечение на хормонозависим напреднал рак на млечната жлеза при постменопаузални жени.
- Напреднал рак на млечната жлеза при жени в естествена или изкуствено индуцирана постменопауза, лекувани с антиестрогени, след релапс или прогресия на заболяването.

Не е била установена ефективност на лекарствения продукт при жени с рак на млечната жлеза с негативни хормонални рецептори.

4.2. ДОЗИРАНЕ И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Възрастни, включително в старческа възраст

Препоръчаната доза на летрозол е 2.5 mg веднъж дневно. Не се изисква корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст.

В адювантен аспект се препоръчва лечение в продължение на 5 години или до поява на релапс на тумора. В този аспект е налице клиничен опит от дълготрайно лечение (средната продължителност на лечение е била 25 месеца).

При продължително адювантно лечение е налице клиничен опит от дълготрайно лечение (средна продължителност на лечение).



При пациенти с напреднало или метастатично заболяване лечението с летрозол би трябвало да продължи до очевидна туморна прогресия.

Деца

Не се препоръчва употребата на летрозол при деца.

Пациенти с нарушена чернодробна и/или бъбречна функция

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс по-висок от 30 ml/min.

Няма достатъчно данни от приложението при пациенти с бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс по-нисък от 30 ml/min или пациенти с тежки нарушения на чернодробната функция (виж точка 4.4 и 5.2).

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Летрозол е противопоказан при:

- Пациенти с известна свръхчувствителност към летрозол или някое от помощните вещества.
- Пременопаузален ендокринен статус; бременност; кърмене (виж точка 4.6. и 5.3).

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

При пациенти с неясен постменопаузалния статус, трябва да се изследват нива на LH, FSH и/или естрадиол, за да се определи сигурно постменопаузалния статус преди започване на лечението.

Бъбречни нарушения

Приложението на летрозол не е било изследвано при достатъчен брой болни с креатининов клирънс по-нисък от 10 ml/min. Потенциалният риск/полза при тези пациенти трябва да бъде внимателно обмислен преди започване на лечение с летрозол.

Чернодробни нарушения

Приложението на летрозол е било изследвано при ограничен брой пациенти с неметастатично заболяване и различни степени на нарушение на чернодробната функция: от слаба до умерена и тежка чернодробна недостатъчност. При изследвания на доброволци мъже, без раково заболяване с тежко нарушение на чернодробната функция (чернодробна цироза и Child-Pugh score C), при системно приложение е установено 2-3кратно повишаване на крайното време на полуживот ($t_{1/2}$), сравнено с това на здрави доброволци. Затова при тези пациенти, летрозол би трябвало да се прилага с повишено внимание и при внимателна преценка на потенциалните риск/полза. (виж точка 5.2).

Ефекти върху костите

Летрозол е мощно естроген-понижаващо средство. При адювантно и продължително адювантно лечение с летрозол, средното време на проследяване от 30 и съответно 49 месеца е било недостатъчно за пълна оценка на риска от фрактури при дългосрочна употреба. Жени с данни за остеопороза и/или фрактури или с повишен риск от остеопороза би трябвало да имат измерена чрез остеоденситометрична гъстота, преди започване на адювантно или продължително адювантно лечение с летрозол, проследяване за развитие на остеопороза по-време и след лечението с летрозол. Лечение или



профилактика на остеопорозата, трябва да бъдат иницирани при необходимост и проследявани внимателно (виж точка 4.8).

Летрозол съдържа лактоза. Пациенти с редките наследствени заболявания, като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не би трябвало да приемат този лекарствен продукт.

4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При клинични проучвания на взаимодействията с циметидин и варфарин е установено, че едновременното приложение на летрозол с тези лекарства не води до клинично значимо лекарствено взаимодействие.

В допълнение, при преглед на данните от клинични проучвания не се установяват доказателства за клинично изявени взаимодействия с най-често предписваните лекарства.

Към момента няма клиничен опит от употребата на летрозол в комбинация с други противотуморни лекарства.

In vitro, летрозол инхибира изоензим 2A6 и умерено изоензим 2C19 на цитохром P450. CYP2A6 и CYP3A4 не играят основна роля в метаболизма на лекарството. Затова съпътстващото приложение на летрозол с лекарства, чието разпределение е основно зависимо от тези изоензими и са с тесен терапевтичен индекс, трябва да става с повишено внимание.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Жени с перименопаузален статус или с потенциален риск от бременност

Лекарят трябва да обсъди необходимостта от тест за бременност преди започване на лечението с летрозол и от адекватна контрацепция при жени с потенциален риск от забременяване (например жени, които са перименопаузални или са отскоро в постменопауза), докато техния постменопаузален статус се установи напълно (виж точка 4.4 и 5.3).

Бременност

Летрозол е противопоказан по време на бременност (виж точка 4.3 и 5.3).

Кърмене

Летрозол е противопоказан в периода на кърмене (виж точка 4.3 и 5.3).

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

При употребата на летрозол са наблюдавани уморяемост и световъртеж, както и необичайно сънливост. Следователно трябва да шофирате или да работите с машини с повишено внимание.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Във всички клинични изследвания като първа и втора линия на лечение на метастазален рак на млечната жлеза и като адювантно лечение на ранен рак на млечната жлеза, летрозол е показал добра поносимост. Нежелани лекарствени реакции са наблюдавани:



до около 1/3 от пациентите лекувани с летрозол в метастатичен стадий, до около 70-75% от пациентите лекувани в адювантен аспект (и двете рамена – летрозол и тамоксифен) и до около 40% от пациентите лекувани с продължително адювантно лечение (и двете рамена – летрозол и плацебо). Най-общо, наблюдаваните нежелани реакции са били основно леки до умерени по характер.

Повечето от нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат приписани на нормалните фармакологични последствия от естрогеновия дефицит (например топли вълни).

Най-честите нежелани реакции докладвани в клиничните проучвания са били: топли вълни, артралгия, гадене и повръщане. Много от нежеланите лекарствени реакции могат да бъдат приписани на нормалните фармакологични последствия от естрогеновия дефицит (например топли вълни, алопецията и вагиналното кървене).

След стандартно адювантно лечение с тамоксифен и базирано на период на средно проследяване от 28 месеца, следните нежелани лекарствени реакции, независими от причинно-следствената връзка, са били значително по-чести в летрозол групата в сравнение с плацебо: топли вълни (50.7 % срещу 44.3%), артралгия/артрит (28.5 % срещу 23.2%) и миалгия (10.2% срещу 7 %). По-голямата част от тези нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани по-вreme на първата година от лечението. Била е наблюдавана по-висока, но не значима, честота на остеопороза и костни фрактури при пациенти, получавали летрозол срещу плацебо (7.5% срещу 6.3% и съответно 6.7% срещу 5.9%).

В осъвременен анализ на продължително адювантно лечение проведено за среден период на терапия с летрозол от 47 месеца и плацебо от 28 месеца, следните нежелани лекарствени реакции, независими от причинно-следствената връзка, са били значително по-чести в летрозол групата в сравнение с плацебо: топли вълни (60.3 % срещу 52.6%), артралгия/артрит (37.9 % срещу 26.8%) и миалгия (15.8% срещу 8.9%). По-голямата част от тези нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани по-вreme на първата година от лечението. При пациентите от плацебо рамото, които са преминали на летрозол е бил наблюдаван подобен модел на нежеланите реакции. По всяко време след рандомизацията е била наблюдавана по-висока честота на остеопороза и костни фрактури при пациенти, получавали летрозол в сравнение с плацебо (12.3% срещу 7.4% и съответно 10.9% срещу 7.2%). При пациенти преминали на лечение с летрозол, по-всяко време след превключването е била наблюдавана новодиагностицирана остеопороза в 3.6%, докато фрактури са били наблюдавани в 5.1%.

При адювантно приложение, следните нежелани реакции, независими от причинно-следствената връзка, са възникнали по-всяко време след рандомизацията в летрозол и тамоксифен групата: тромбоемболични инциденти (1.5% срещу 3.2%, $P < 0.001$), ангина пекторис (0.8% срещу 0.8%), миокарден инфаркт (0.7% срещу 0.4%) и сърдечна недостатъчност (0.9% срещу 0.4%, $P = 0.006$).

Нежеланите лекарствени реакции, изброени в Таблица 1, са били наблюдавани в клинични проучвания и постмаркетингови изследвания с летрозол.

Нежеланите лекарствени реакции са класирани според честотата, на първо място са поставени най-честите, като са използвани следните критерии:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), включително изоллираните случаи.

Таблица 1:

Инфекции и генерализирани инфекции



Нечести: Инфекции на пикочните пътища

Доброкачествени, злокачествени тумори и неопределени (включително кисти и полипи)

Нечести: Болка в тумора (Не се отнася за адювантното или продължителното адювантно лечение)

Нарушения на кръвотворната и лимфна система

Нечести: Левкопения

Метаболитни и хранителни нарушения

Чести: Анорексия, повишаване на апетита, хиперхолестеролемия

Нечести: Общи отоци

Психиатрични нарушения

Чести: Депресия

Нечести: Безпокойство (включително нервност), раздразнителност

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие, световъртеж

Нечести: Сомнолентност, безсъние, нарушения на паметта, дизестезия (включително парестезия и хипоестезия), промени във вкуса, цереброваскуларни инциденти

Очни нарушения

Нечести: Катаракт, възпаления на очите, замъглено зрение

Сърдечни нарушения

Нечести: Палпитации, тахикардия

Съдови нарушения

Нечести: Тромбофлебит (включително на повърхностните и дълбоки вени), хипертезия, исхемични сърдечни инциденти,

Редки: Белодробен емболизъм, артериална тромбоза, цереброваскуларен инфаркт

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Диспнея, кашлица

Гастроинтестинални нарушения

Чести: Гадене, повръщане, диспепсия, запек, диария

Нечести: Коремна болка, стоматит, сухота в устата

Хепатобилиарни нарушения

Нечести: Повишаване на чернодробните ензими

Нарушения на кожна и подкожна тъкан

Много чести: Повишено потене

Чести: Алопеция, обриви (включително еритематозен, макулопапуларен, псориаформен и везикуларен)

Нечести: Пруритус, суха кожа, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетна и съединителна тъкан

Много чести: Артралгия



Чести: Миалгия, костни болки, остеопороза, костни фрактури
Нечести: Артрит

Бъбречни и пикочни нарушения

Нечести: Повишена честота на уриниране

Нарушения от страна на репродуктивна система и млечни жлези

Нечести: Вагинално кървене, вагинално течение, сухота във влагалището, болка в млечните жлези

Нарушения на общото състояние

Много чести: Топли вълни, уморяемост, включително астения

Чести: Общо неразположение, периферни отоци

Нечести: Пирексия, сухота на лигавиците, жажда

Други

Чести: Повишаване на телесното тегло

Нечести: Загуба на телесно тегло

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Докладвани са изолирани случаи на предозирание с летрозол.

Няма специфично лечение при предозирание. Лечението би трябвало да бъде симптоматично и поддържащо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтична група: Ензимни инхибитори

АТС: L02BG04

Нестероиден ароматазен инхибитор (инхибитор на биосинтезата на естроген); антинеопластично лекарство.

Фармакодинамика

Елиминирането на естроген-медираната растежна популация е необходимо условие за туморен отговор в случаите, когато растежа на туморната тъкан е зависим от наличието на естрогени и се прилага ендокринна терапия. При постменопаузалните жени, естрогените се синтезират основно посредством действието на ароматазния ензим, който конвертира андрогените от надбъбречната жлеза – основно андростендион и тестостерон в естрон и естрадиол.

Следователно супресията на естрогеновата биосинтеза в периферните тъкани и в самата туморна тъкан може да бъде постигната чрез специфично инхибиране на ароматазния ензим.

Летрозол е нестероиден ароматазен инхибитор. Той инхибира ароматазата като конкурентивно се свързва с хема на ароматазната цитохром Р450, което води до намаляване на естрогеновата биосинтеза, във всички тъкани, в които тя се извършва.

При здрави постменопаузални жени, еднократна доза от 0.1, 0.5 и 2.5 mg летрозол супресира серумните нива на естрон и естрадиол с 75-78% и съответно 78% от базовите нива. Максимална супресия се постига за 48-78 часа.



При постменопаузални пациентки с напреднал рак на млечната жлеза, дневна доза от 0.1 до 5 mg супресира плазмената концентрация на естрадиол, естрон и естрон сулфат с 75-95% от базовата при всички лекувани пациентки. С доза от 0.5 mg или по-висока, много от стойностите на естрон и естрон сулфат са под установимата чрез използваните методи граница, показвайки, че чрез тези дози се постига по-висока естрогенна супресия. Естрогенната супресия се е поддържала през цялото време на лечение при всички тези пациентки.

Летрозол е силно специфичен по отношение на инхибирането на действието на ароматазата. Не е наблюдавано нарушение на адреналната стероидогенеза. При постменопаузални пациентки получавали дневна доза от 0.1 до 5 mg не са били открити клинично значими промени в плазмената концентрация на кортизол, алдостерон, 11-деоксикортизол, 17-хидроксипрогестерон, АСТН или действието на плазмения ренин. АСТН-стимулационният тест, проведен след 6 и 12 седмици от лечението с дневни дози от 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5 и 5 mg не е показал намаляване на алдостероновата и кортизоловата продукция. По тази причина не е необходима глюкокортикоидна и минералкортикоидна заместителна терапия.

Не са били отбелязани промени в плазмената концентрация на андрогени (андростендион и тестостерон) при здрави постменопаузални жени, след 0.1, 0.5 или 2.5 mg еднократна доза летрозол, както и промени в плазмената концентрация на андростендион при постменопаузални жени, лекувани с летрозол в дневни дози от 0.1 до 5 mg, което показва, че блокадата на биосинтезата на естроген не води до акумулация на прекурсори на андрогенната синтеза.

Летрозол повлиява на плазмените нива на LH и FSH при пациентите, но не и на функцията на щитовидната жлеза, установено чрез измерване на TSH, T4 и чрез тест с T3 прием.

Адювантно лечение

В мултицентрично, двойно-сляпо клинично проучване, са рандомизирани над 8000 постменопаузални жени, с резециран, рецепторно-позитивен, ранен рак на млечната жлеза, лекувани по една от следните схеми:

Схема 1:

- A. тамоксифен за 5 години
- B. летрозол за 5 години
- C. тамоксифен за 2 години последван от летрозол за 3 години
- D. летрозол за 2 години последван от тамоксифен за 3 години

Схема 2:

- A. тамоксифен за 5 години
- B. летрозол за 5 години

Данните в таблица 1 отразяват резултати базирани на данни от наблюдаваното рамо при всяка схема на рандомизиране и данни от двете сменящи се рамена до 30 дни от данните за смяната. Анализът на монотерапията съпоставена срещу последователност на ендокринни лечения ще бъде проведен, когато необходимият брой събития бъде достигнат.

Пациентите са били проследявани средно за 26 месеца, 76% от пациентите за повече от 2 години и 16% (1252 пациента) за 5 години или по-дълго.

Основна цел на клиничното проучване е била свободната от заболяване преживяемост (DFS), която е била оценена като време от рандомизацията до най-ранната поява на локорегионален или далечен рецидив (метастази) на първичното заболяване, развитие на инвазивен рак на контралатералната млечна жлеза, поява на втори рак на млечната жлеза или смърт, по каквата и да е причина, но не свързана с рака. Летрозол намалява риска от рецидив с 19% в сравнение с тамоксифен. (hazard ratio) рискът се понижава 0.81;



P=0.003). Честотата на 5-годишната свободна от заболяване преживяемост (DFS) е била 84.0% за летрозол и 81.4% за тамоксифен. Подобрене на свободната от заболяване преживяемост (DFS) с летрозол е наблюдавано най-рано от 12-тия месец и се е запазило за следващите 5 години. Летрозол сравнен с тамоксифен също така значително намалява риска независимо дали е провеждана адювантна химиотерапия (hazard ratio\рисково съотношение 0.72; P=0.018) или не е провеждана (hazard ratio\рисково съотношение 0.84; P=0.044).

Като второстепенна цел е била проследявана общата преживяемост, като са докладвани 358 случая на смърт (166 групата на летрозол и 192 в групата на тамоксифен). По отношение на общата преживяемост няма значителна разлика между двата вида лечение (hazard ratio\рисково съотношение 0.86; P=0.15). Свободната от далечна прогресия преживяемост (далечни метастази), като заместител на общата преживяемост, се различава значително от общата (hazard ratio\рисково съотношение 0.73; P=0.001). Летрозол значително намалява риска от системна органна недостатъчност с 17% в сравнение с тамоксифен (hazard ratio\рисково съотношение 0.83; P=0.02).

Въпреки данните в полза на летрозол, не е установена значителна разлика в честотата на поява на контралатерален рак на млечната жлеза (hazard ratio\рисково съотношение 0.61; P=0.09). Обяснителен анализ на свободната от заболяване преживяемост (DFS) и нодалния статус, показва значимо превъзходство на летрозол срещу тамоксифен при намаляването на риска от рецидив при пациенти с позитивни лимфни възли (HR 0.71; 95% CI 0.59, 0.85; P=0.0002) и не значимо при пациенти с негативни лимфни възли (HR 0.98; 95% CI 0.77, 1.25; P=0.89). Намаляването на ползата при пациенти с негативни лимфни възли е потвърдена и чрез обяснителен анализ на взаимодействието (p=0.03).

Пациентите получавали летрозол, в сравнение с тези на тамоксифен са имали по-малко вторични неоплазми (1.9% срещу 2.4%). Особено честотата на ендометриален карцином е била по-ниска за летрозол в сравнение с тамоксифен (0.2% срещу 0.4%).

Виж Таблица 2 и 3, които обобщават резултатите. Обобщените анализи в Таблица 4 пропускат 2 последователни рамена от рандомизационната схема 1, т.е. те взимат под внимание само рамената с монотерапия.

Таблица 2: Свободна от заболяване и обща преживяемост (ITT популация)

Свободна от заболяване преживяемост (DFS) (първична) -събития (дефиниция на схема, общо)	351	428	0.81 (0.70, 0.93)	0.0030
Свободна от далечна прогресия преживяемост (метастази) (вторична)	184	249	0.73 (0.60, 0.88)	0.0012
Обща преживяемост (вторична) -брой смъртни случаи (общо)	166	192	0.86 (0.70, 1.06)	0.1546
Обща свободна от заболяване преживяемост (вторична)	323	383	0.83 (0.72, 0.97)	0.0172
Контралатерален рак на млечната жлеза (инвазивен) (вторична)	19	31	0.61 (0.35, 1.08)	0.0910

¹ CI: confidence interval (доверителен интервал)

² Logrank test, формиран от рандомизационния модел и провеждана адювантна химиотерапия



Таблица 3: Свободна от заболяване и обща преживяемост чрез нодален статус и предшестваща адювантна химиотерапия (ITT популация)

	HR (95% CI)	p-value
Свободна от заболяване преживяемост:		
Нодален статус		
- Позитивен	0.71 (0.59, 0.85)	0.0002
- Негативен	0.98 (0.77, 1.25)	0.8875
Предшестваща адювантна химиотерапия		
- Да	0.72 (0.55, 0.95)	0.0178
- Не	0.84 (0.71, 1.00)	0.0435
Обща преживяемост:		
Нодален статус		
- Позитивен	0.81 (0.63, 1.05)	0.1127
- Негативен	0.88 (0.59, 1.30)	0.5070
Предшестваща адювантна химиотерапия		
- Да	0.76 (0.51, 1.14)	0.1848
- Не	0.90 (0.71, 1.15)	0.3951
Свободна от далечна прогресия преживяемост:		
Нодален статус		
- Позитивен	0.67 (0.54, 0.84)	0.0005
- Негативен	0.90 (0.60, 1.34)	0.5973
Предшестваща адювантна химиотерапия		
- Да	0.69 (0.50, 0.95)	0.0242
- Не	0.75 (0.60, 0.95)	0.0184

¹ CI: confidence interval (Доверителен интервал)

² Cox модел на significance level (на нива на значимост)



Таблица 4: Основен анализ: Цели за ефективност съобразно рандомизационния модел на монотерапевтичните рамена (ITT популация)

Свободна от заболяване преживяемост (DFS) (основна) (дефиниция на схема, общо)	1	Събития / n	100 / 1546	137 / 1548
		HR ¹ (95% CI ²), P ³	0.73 (0.56, 0.94), 0.0159	
	2	Събития / n	177 / 917	202 / 911
Обща		HR (95% CI), P	0.85 (0.69, 1.04), 0.1128	
		Събития / n	277 / 2463	339 / 2459
		HR (95% CI), P	0.80 (0.68, 0.94), 0.0061	
Свободна от прогресия преживяемост (с изключение на вторичните неоплазии)	1	Събития / n	80 / 1546	110 / 1548
	2	Събития / n	159 / 917	187 / 911
		HR (95% CI), P	0.73 (0.54, 0.97), 0.0285	
Обща		HR (95% CI), P	0.82 (0.67, 1.02) 0.0753	
		Събития / n	239 / 2463	297 / 2459
		HR (95% CI), P	0.79 (0.66, 0.93), 0.0063	
Свободна от далечна прогресия преживяемост (вторична)	1	Събития / n	57 / 1546	72 / 1548
	2	Събития / n	98 / 917	124 / 911
		HR (95% CI), P	0.79 (0.56, 1.12) 0.1913	
Обща		HR (95% CI), P	0.77 (0.59, 1.00), 0.0532	
		Събития / n	155 / 2463	196 / 2459
		HR (95% CI), P	0.78 (0.63, 0.96), 0.0195	
Обща преживяемост (вторична)	1	Събития / n	41 / 1546	48 / 1548
	2	Събития / n	98 / 917	116 / 911
		HR (95% CI), P	0.86 (0.56, 1.30), 0.4617	
Обща		HR (95% CI), P	0.84 (0.64, 1.10), 0.1907	
		Събития / n	139 / 2463	164 / 2459
		HR (95% CI), P	0.84 (0.67, 1.06), 0.1340	

¹ HR = hazard ratio (рисково съотношение)

² CI = confidence interval (доверителен интервал)

³ стойност P-value \ P-стойност базирана на Logrank test, формиран от предшестваща адювантна химиотерапия за всеки рандомизационен модел и от рандомизационния модел и адювантната химиотерапия за общите анализи.

Средната продължителност на лечение (популация на безопасност) е била 25 месеца, 73% от пациентите са били лекувани повече от 2 години, 22% от пациентите повече от 4 години. Средната продължителност на проследяване е била 30 месеца за летрозол и тамоксифен.

Нежелани лекарствени реакции с допустима връзка с изследваните лекарства са наблюдавани при 78% от пациентите, лекувани с летрозол срещу 73% от пациентите, лекувани с тамоксифен. Най-честите нежелани реакции наблюдавани в летрозол групата са били: топки и лъни, нощно потене, артралгия, повишаване на теллото и гадене. От изброените само артралгията е значително по-честа при летрозол в сравнение с тамоксифен (29% срещу 18% за тамоксифен).



Лечението с летрозол е свързано с по-висок риск от остеопороза (2.2% срещу 1.2% за тамоксифен). Най-общо, кардио и цереброваскуларните нежелани реакции, независими от причинно-следствената връзка, възникнали по-всяко време след рандомизацията са в съпоставими пропорции при пациентите в двете терапевтични рамена (10.8% за летрозол, 12.2% за тамоксифен). Измежду тях, тромбоемболичните инциденти са били значително по-малко за летрозол (1.5%) отколкото за тамоксифен (3.2%) ($P < 0.01$), докато сърдечна недостатъчност е била докладвана значително по-често за летрозол (0.9%), отколкото за тамоксифен (0.4%) ($P = 0.006$). Измежду пациентите с нормални базови стойности на общ серумен холестерол, повишаване с над 1.5 пъти на общия серумен холестерол е било наблюдавано при 5.4% от пациентите в летрозол рамото, в сравнение с 1.1% от пациентите в тамоксифен рамото.

Продължително (удължено) адювантно лечение

В мултицентрично, двойно-сляпо, рандомизирано клинично проучване с плацебо, проведено на над 5100 постменопаузални пациентки с първичен рак на млечната жлеза, с рецепторно позитивен или с неизвестен рецепторен статус, пациентките, които са останали свободни от заболяване след завършване на адювантното лечение с тамоксифен (4.5 до 6 години), на случаен принцип са били пренасочени към лечение с летрозол или плацебо.

Първоначален анализ, проведен върху среден период на проследяване от около 28 месеца (25% от пациентите са били проследявани най-малко 38 месеца), е показал, че летрозол намалява риска от рецидив с 42% в сравнение с плацебо (hazard ratio \riskово съотношение 0.58; $P \leq 0.00003$). В летрозол групата е била наблюдавана статистически значима полза по отношение на свободната от заболяване преживяемост (DFS), без зависимост от нодалния статус, негативен нодален статус: hazard ratio \riskово съотношение 0.48; $P = 0.002$; позитивен нодален статус: hazard ratio \riskово съотношение 0.61; $P = 0.002$.

По отношение на вторичната цел: общата преживяемост (OS) са били докладвани общо 113 смъртни случая (51 в летрозол рамото, 62 в плацебо рамото). Най-общо по отношение на общата преживяемост (OS) няма значителна разлика между различните видове лечение (hazard ratio \riskово съотношение 0.82; $P = 0.29$).

Впоследствие проучването е продължило като отворено и пациентите на плацебо са имали възможността ако желаят да преминат на лечение с летрозол. След отварянето на клиничното проучване повече от 60% от пациентите на плацебо, подходящи за превключване към летрозол, за избрали това лечение (т.н късна продължителна/удължена адювантна популация). Пациентите, които са преминали към летрозол от плацебо не са приемали адювантно тамоксифен средно за 31 месеца (от 14 до 79 месеца).

На подходящите за лечение пациенти е бил проведен осъвременен анализ на среден период на проследяване от 49 месеца. В летрозол рамото най-малко 30% от пациентите са завършили 5 годишно проследяване и 59% са завършили 4 годишно проследяване. В осъвременен анализ на свободната от заболяване преживяемост (DFS), летрозол значително е намалил риска от рецидив на рак на млечната жлеза, в сравнение с плацебо. (hazard ratio \riskово съотношение 0.68; CI 0.55, 0.83; $P = 0.0001$); Летрозол също така, значително, с 41% намалява риска от нов инвазивен контралатерален рак в сравнение с плацебо. (odds ratio 0.59; 95% CI 0.36, 0.96, $P = 0.03$). Не е била наблюдавана значителна разлика по отношение на свободната от далечна прогресия или общата преживяемост.

Осъвременените резултати от допълнително изследване за минералната костна плътност (BMD) (среден период на проследяване – 40 месеца, набрани 226 пациента) е показало, че на втората година, пациентите на летрозол са получили по-изразено намаляване на минералната костна плътност (BMD) на бедрената кост, в сравнение с базовата стойност (3.8% средно намаляване на минералната костна плътност на бедрената кост за летрозол, срещу 2% средно намаляване за плацебо групата), ($P = 0.012$, регулирано за употреба на бифосфонати, $P = 0.015$). Пациентите получавали летрозол са имали по-изразено намаляване на минералната костна плътност и на лумбалния сегмент на гръбначния стълб, въпреки че разликата не е



допълнителното изследване за костната плътност е било задължително съпътстващото приложение на калций и витамин D.

Осъвременените резултати от допълнително изследване за липидите (среден период на проследяване – 50 месеца, набрани 347 пациента) не са показали значима разлика между летрозол рамото и плацебо рамото, по отношение на общия холестерол или която и да е друга липидна фракция.

В осъвременен анализ на основното проучване кардиоваскуларни нежелани реакции, по-време на лечението с летрозол са наблюдавани при 11.1% от пациентите, срещу 8.6% за пациентите в плацебо рамото, до превключването на лечение с летрозол. Те включват: миокарден инфаркт (летрозол 1.3%, плацебо 0.9%); ангина пекторис, изискваща хирургическа интервенция (летрозол 1.0%, плацебо 0.8%), нововъзникнала или прогресираща ангина (летрозол 1.7% срещу плацебо 1.2%), тромбоемболични инциденти (летрозол 1.0%, плацебо 0.6%) и цереброваскуларни инциденти (летрозол 1.7% срещу плацебо 1.3%).

Не са били наблюдавани значими разлики в сумарните оценки на общото психично и умствено състояние, което предполага, че летрозол не влошава качеството на живот, отнесено към плацебо.

Разлики в двете групи пациенти, в полза на плацебо са били отбелязани при оценяване най-вече на параметри като: физически функции, болки в тялото, виталност, сексуалност и други вазомоторни такива. Въпреки, че са статистически значими, тези разлики са преценени като клинично незначими.

Първа линия на лечение

В контролирано двойно-сляпо клинично проучване е бил сравнен летрозол 2.5 mg с тамоксифен 20 mg като първа линия на лечение при постменопаузални жени с напреднал рак на млечната жлеза. При 907 жени летрозол е показал превъзходство по отношение на времето до прогресия (основна цел) и общия обективен отговор, време до провал на лечението и клинична полза.

Резултатите са систематизирани в Таблица 5.

Таблица 5: Резултати от 32 месеца средно проследяване

Променливи	Статистика	letrozole n=453	tamoxifen n=454
Време до прогресия	Средно	9.4 месеца	6.0 месеца
	(95% CI for median)	(8.9, 11.6 месеца)	(5.4, 6.3 месеца)
	Hazard ratio (HR) (рисково съотношение)	0.72	
	(95% CI for HR)	(0.62, 0.83)	
	<i>P</i>	<0.0001	
Честота на обективен отговор (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI for rate)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Odds ratio	1.78	
	(95% CI for odds ratio)	(1.32, 2.40)	
	<i>P</i>	0.0002	
Честота на клинична полза (обща)	CR+PR+NC ≥24 седмици	226 (50%)	173 (38%)
	Odds ratio	1.62	



	(95% CI for odds ratio)	(1.24, 2.11)	
	<i>P</i>	0.0004	
Време до терапевтичен неуспех	Средно	9.1 месеца	5.7 месеца
	(95% за средно)	(8.6, 9.7 месеца)	(3.7, 6.1 месеца)
	Hazard ratio (рисково съотношение)	0.73	
	(95% CI for HR)	(0.64, 0.84)	
	<i>P</i>	<0.0001	

Времето до прогресия е било значително по-дълго и честотата на отговор е била значително по-висока за летрозол, в сравнение с тамоксифен, както при пациенти с неизвестен рецепторен статус, така и при пациенти с позитивен рецепторен статус. Подобно на това, времето до прогресия е било значително по-дълго и честотата на отговор е била значително по-висока за летрозол, независимо от това дали е била давана или не адювантна антиестрогенна терапия. Също така, времето до прогресия е било значително по-дълго за летрозол и независимо от най-честото разположение на тумора в млечната жлеза. Средното време до прогресия е било почти два пъти по-дълго за летрозол при пациенти само с мекотъканно заболяване (средно 12.1 месеца за летрозол, 6.4 месеца за тамоксифен) и при пациенти с висцерални метастази (средно 8.3 месеца за летрозол, 4.6 месеца за тамоксифен). Честотата на отговор е била значително по-висока за летрозол при пациенти само с мекотъканно заболяване (50% срещу 30%, съответно за летрозол и тамоксифен) и при пациенти с висцерални метастази (28% за летрозол срещу 17% за тамоксифен).

Провеждането на клиничното проучване допуска при прогресия на заболяването пациентите да превключат (прекръстосване, crossover) на друга терапия (от другото рамо) или да отпаднат от проучването. Около 50% от пациентите са превключили на срещуположното рамо (прекръстосване, crossover), като прекръстосването на практика е завършено за 36 месеца. Средното време до прекръстосване е било 17 месеца (от летрозол на тамоксифен) и 13 месеца (от тамоксифен на летрозол).

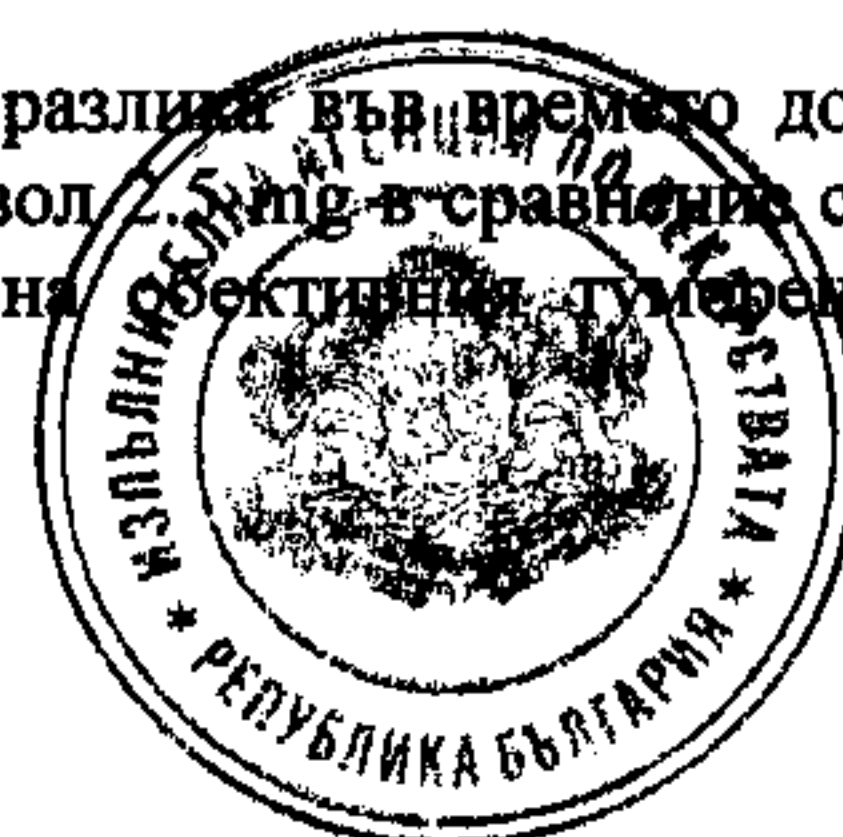
Средната обща преживяемост при първа линия лечение на напреднал рак на млечната жлеза за летрозол е била 34 месеца, в сравнение с 30 месеца за тамоксифен (logrank тест $P=0.53$, не е значително). Предимство на летрозол по отношение на преживяемостта е наблюдавано до 24-тия месец. Честотата на преживяемост за 24 месеца е била 64% за летрозол групата срещу 58% за тамоксифен групата. Липсата на предимство на летрозол по отношение на общата преживяемост би могло да бъде обяснено с начина на прекръстосване (crossover) на клиничното проучване.

Общата продължителност на ендокринната терапия (време до химиотерапия) е била значително по-дълга за летрозол (средно 16.3 месеца, 95% CI 15 до 18 месеца) отколкото за тамоксифен (средно 9.3 месеца, 95% CI 8 до 12 месеца) (logrank $P=0.0047$).

Втора линия на лечение

Били са проведени две контролирани клинични проучвания, сравнявайки 2 дози на летрозол (0.5 mg и 2.5 mg) с мегестрол ацетат и съответно с аминоклутетимид за лечение на напреднал рак на млечната жлеза при постменопаузални жени, лекувани с антиестрогени.

Между летрозол 2.5 mg и мегестрол ацетат не е имало значителна разлика във времето до прогресия ($P=0.07$). Статистически значими разлики, в полза на летрозол 2.5 mg в сравнение с мегестрол ацетат са били установени по отношение на честотата на обективния туморен



отговор (24% срещу 16%, $P=0.04$) и на времето до провал на лечението ($P=0.04$). Общата преживяемост не е имала значителна разлика в двете рамена ($P=0.2$).

Във второто клинично проучване, честотата на отговор не е била значително различна за летрозол 2.5 mg, в сравнение с аминоклутетимид ($P=0.06$). Летрозол 2.5 mg срещу аминоклутетимид е имал статистически значимо превъзходство по отношение на времето до прогресия ($P=0.008$), време до провал на лечението ($P=0.003$) и общата преживяемост ($P=0.002$).

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Абсорбция

Летрозол се абсорбира бързо и напълно в гастроинтестиналния тракт (абсолютна бионаличност: 99%). Храната леко намалява степента на абсорбция. (средно t_{max} 1 h на гладно срещу 2 h след нахранване; средно C_{max} 129 ± 20.3 pmol/l на гладно срещу 98.7 ± 18.6 pmol/l след нахранване), но разширената крива на абсорбция (AUC), не е променена. Счита се, че леките промени в степента на абсорбция не са клинично значими и поради това летрозол може да се приема без конкретна зависимост от храненето.

Разпределение

Летрозол се свързва в около 60% с плазмените протеини, основно с албумин (55%). Концентрацията на летрозол в еритроцитите е около 80% от тази в плазмата. След приложение на 2.5 mg ^{14}C -маркиран летрозол, около 82% от радиоактивността в плазмата е била от непромененото вещество. Цялостното излагане на метаболити следователно е ниска. Летрозол се разпределя бързо и генерализирано в тъканите. Явният обем на разпределение до равновесно състояние е 1.87 ± 0.47 l/kg.

Метаболизъм и елиминиране

Основният път на елиминиране на летрозол е до фармакологично неактивния метаболит карбинол ($CL_m=2.1$ l/h), като този процес е сравнително бавен, особено ако се сравни с хепаталния кръвен ток (90 l/h). Изоензимите 3A4 и 2A6 на цитохром P450 са способни да конвертират летрозол до този метаболит. Образуването на второстепенни, неустановени метаболити и директната ренална и фекална екскреция играят маловажна роля в общата елиминация на летрозол. В рамките на 2 седмици след приложението на 2.5 mg ^{14}C -маркиран летрозол на здрави постменопаузални жени, $88.2 \pm 7.6\%$ от радиоактивността е била открита в урината и $3.8 \pm 0.9\%$ в фецеса. Най-малко 75% от радиоактивността открита в урината до 216 часа ($84.7 \pm 7.8\%$ от дозата) се дължи на глюкуронид на метаболита карбинол, около 9% на два неустановени метаболита и 6% на непроменен летрозол.

Явната крайна елиминация на полуживот в плазмата е около 2 дни. След приложение на 2.5 mg дневно равновесно състояние на постоянни нива се постига в рамките на 2 до 6 седмици. Плазмената концентрация в равновесно състояние е около 7 пъти по-висока от концентрацията измерена след единична доза от 2.5 mg, докато тя е 1.5 до 2 пъти по-висока от очакваната равновесна концентрация, предвидена при измерване на концентрацията от еднократна доза, което показва слаба нелинейност в фармакокинетиката на летрозол на еднократна доза от 2.5 mg. От това, че равновесните нива се поддържат продължително време, може да бъде заключено, че не възниква продължителна акумулация на летрозол.

Възрастта не оказва въздействие върху фармакокинетиката на летрозол.

Специални популации

В изследване включващо 18 доброволци с вариращи степени на бъбречна функция (24-часов креатининов клирънс 9-116 ml/min), след еднократна доза от 2.5 mg, не е установено въздействие върху фармакокинетиката на летрозол.

В подобно изследване на доброволци с вариращи степени на чернодробна функция, средната AUC стойност на доброволците с умерено нарушена чернодробна функция (Child-Pugh score B)



е била 37% по-висока от тази на нормалните обекти, но все още в рамките на наблюдаваната при изследвани с нормални чернодробни функции. В изследване сравняващо фармакокинетиката на летрозол след еднократна орална доза на 8 мъже с чернодробна цироза и тежко нарушение на чернодробната функция (Child-Pugh score C) с фармакокинетиката на здрави доброволци (N=8), е установено повишаване на AUC и $t_{1/2}$ съответно с 95% и 187%. Затова при тези пациенти летрозол би трябвало да се прилага с повишено внимание и след преценка на потенциалния риск/полза.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

В многообразни предклинични проучвания на безопасността, проведени на стандартни животински видове не са установени доказателства за обща или целева органна токсичност.

Летрозол е показал ниска степен на остра токсичност при гризачи, изложени на до 2000 mg/kg. При кучета летрозол е предизвикал признаци на умерена токсичност при доза 100 mg/kg.

При многократни изследвания на дозовата токсичност на плъхове и кучета, основните наблюдавани ефекти могат да се причислят на фармакологичното действие на веществото.

In vivo и in vitro изследвания на мутагенния потенциал на летрозол не са открили данни за каквато и да е генотоксичност.

В 104-седмично изследване за карциногенност на плъхове, при мъжки плъхове не са открити тумори свързани с лечението. При женски плъхове е установена ниска честота на доброкачествени и злокачествени тумори на млечните жлези при всички прилагани дози.

При орално приложение на летрозол на бременни плъхове е установено слабо повишаване на честотата на фетални малформации сред третираните животни. Въпреки това, не е било възможно да се заключи, дали това е последицие от фармакологичните ефекти (инхибиране на естрогеновата биосинтеза) или от директния ефект на летрозол (виж точка 4.3 и 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат (Lactose monohydrate)
Микрокристална целулоза (Cellulose, microcrystalline) (E460)
Нежелатинизирано царевично нишесте (Maize starch, pregelatinised)
Натриев нишестен глюконат (Sodium starch glycolate)
Магнезиев стеарат (Magnesium stearate) (E572)
Силициев диоксид (Colloidal silicon dioxide) (E551)

Обвивката на таблетката:

Макрогол (PEG 8000)
Талк (Talk) (E553b)
Хидроксипропил метил целулоза (Hypromellose) (E464)
Титаниев диоксид (Titanium dioxide) (E171)
Жълт железен оксид (Iron oxide yellow) (E172).



6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Неприложимо.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

2 години.

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Не се изискват специални условия на съхранение.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

PVC/ алуминиеви блистери.

Видове опаковки: 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 таблетки в картонена опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmacenter Hungary Ltd.
H-1114 Budapest, Bartók Béla u. 15/A.
Унгария
pharmacenter@pharmacenter.hu

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

