

Пациенти с чернодробна и/или бъбречна недостатъчност.

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност, при които клирънса на креатина е над 30 ml / min.

Няма достатъчно данни за случаи на бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс под 30 ml / min или при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (виж т. 4.4 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Предменопаузен ендокринен статус; бременност и кърмене (виж т. 4.6 Бременност и кърмене и т. 5.3 Предклинични данни за безопасност).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с неясен постменопаузен статус трябва да бъдат определени нивата на ЛХ, ФСХ и/или естрадиол преди започване на лечението, за да се установи точно менопаузния статус.

Бъбречно увреждане

Летрофемин не е изследван при достатъчен брой пациенти с креатининов клирънс под 10 ml / min. Потенциалното съотношение риск/полза при тези пациенти трябва внимателно да се прецени преди прилагането на Летрофемин.

Чернодробно увреждане

Летрофемин е бил проучван при ограничен брой пациенти с карцином без метастази и различна степен на чернодробна функция: лека до умерено тежка и тежка чернодробна недостатъчност.

При мъже доброволци, без онкологично заболяване и с тежко чернодробно заболяване (чернодробна цироза и степен С по Child- Pugh), системната експозиция и крайният полуживот са се повишили 2-3 пъти в сравнение с тези при здрави доброволци. Поради тази причина Летрофемин трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти и след внимателна преценка на потенциалното съотношение риск/полза (виж т. 5.2. Фармакокинетични свойства).

Ефект върху костите

Летрофемин е мощен естроген-понижаващ агент. При адювантна и удължена адювантна терапия, средната продължителност на проследяване на пациентите от 30 и съответно 49 месеца не е достатъчна за да се оцени напълно риска от фрактури, свързан с продължителната употреба на Летрофемин.

На жени с анамнеза за остеопороза и/или фрактури или с повишен риск от развитие на остеопороза е препоръчително да се направи конвенционална оценка на плътността на костните минерали посредством костна денситометрия преди да бъдат включени на адювантна или адювантна терапия и да бъдат наблюдавани за развитие на остеопороза по време на и след приключване на лечението с летрозол. Препоръчително е да се предприеме и внимателно да се наблюдава лечение или профилактика на остеопороза (виж т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Тъй като таблетките съдържат лактоза, Летрофемин не се препоръчва при пациенти с редки наследствени проблеми с галактозна непоносимост, тежка лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбация.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.

Клиничните проучвания на взаимодействията с циметидин и варфарин показват, че едновременното приложение на Летрофемин с тези лекарства не води до клинично значими лекарствени взаимодействия.

Също така, при преглед на проведените клинични проучвания не са установени доказателства за клинично значими взаимодействия с други често предписвани лекарства.

Към момента няма клиничен опит от прилагането на Летрофемин в комбинация с други противоракови агенти.

Летрофемин инхибира *in vitro* цитохром Р-450 изоензимите 2А6, а също и 2С19 в умерена степен. Все пак е необходимо повишено внимание при едновременното прилагане на лекарства, чиято диспозиция зависи главно от тези изоензими и имат малък терапевтичен индекс.

4.6 Бременност и кърмене

Жени преди менопауза или с детероден потенциал

Лекуващият лекар трябва да прецени необходимостта от тест за бременност преди да започне лечение с Летрофемин и от съответна контрацепция при жени, които имат потенциал да забременеят (т.е. жени преди менопауза и тези, които от скоро са в менопауза), докато не се установи напълно техния менопаузен статус (виж т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и т. 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Бременност

Летрофемин е противопоказан по време на бременност (виж т. 4.3 Противопоказания и т. 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Кърмене

Летрофемин е противопоказан по време на кърмене (виж т. 4.3 Противопоказания).

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като при лечението с Летрофемин се наблюдават умора, световъртеж, а така също понякога се докладва сънливост, се препоръчва повишено внимание при шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Летрофемин обикновено се понася добре при всички проучвания като първа и втора линия на терапия на рак на гърдата в напреднал стадий, също както и при адювантна терапия на рак на гърдата в начален стадий. Приблизително при една трета от пациентите, лекувани с Летрофемин като терапия за метастазите, приблизително при 70-75% от пациентите на адювантна терапия (както в групата на Летрофемин, така и при тамоксифен) и приблизително при 40% от пациентите на удължена адювантна терапия (както при Летрофемин, така и в плацебо групата) се появяват нежелани реакции. Най-общо, наблюдаваните нежелани реакции са главно леки или умерено тежки. Повечето нежелани реакции могат да бъдат обяснени с нормалните фармакологични следствия от изчерпването на естрогените (напр. горещите вълни).



Най-често докладваните нежелани реакции в клиничните проучвания са горещите вълни, артралгия, гадене и умора. Повечето нежелани реакции могат да бъдат обяснени с нормалните фармакологични последици от изчерпването на естрогени (напр. горещите вълни, алопеция и вагинално кървене)

След стандартна адювантна терапия с тамоксифен със средна продължителност на проследяване 28 месеца, следните нежелани реакции, независимо от наличието на причинно-следствена връзка, бяха докладвани значително по-често при терапията с летрозол отколкото с плацебо: горещи вълни (50.7 % спрямо 44.3 %), артралгия/артрит (28.5 % спрямо 23.2 %) и миалгия (10.2 % спрямо 7.0 %). По-голямата част от тези нежелани реакции бяха наблюдавани през първата година на лечение. Беше установена по-висока, но без клинично значение честота на остеопорозата и костните фрактури при пациенти, получаващи летрозол спрямо тези, които са получавали плацебо (7.5 % спрямо 6.3 % и съответно 6.7 % спрямо 5.9 %).

При съвременни анализи на удължена адювантна терапия, проведена със средна продължителност от 47 месеца за летрозол и 28 месеца за плацебо, следните нежелани реакции, независимо от причинно-следствената връзка, са докладвани значително по-често при летрозол отколкото при плацебо: горещи вълни (60,3% спрямо 52,6%), артралгия/артрит (37,9% спрямо 26,8%) и миалгия (15,8% спрямо 8,9%). По-голямата част от тези нежелани реакции са наблюдавани през първата година от лечението. При пациенти, получаващи плацебо, които са преминали в следствие на летрозол, също са наблюдавани подобни симптоми. Наблюдавана е по-висока честота на остеопороза и костни фрактури, по всяко време след рандомизирането, при пациенти, приемали летрозол спрямо тези, които са приемали плацебо (12,3% спрямо 7,4% и съответно 10,9% спрямо 7,2%). При пациенти, които в следствие са преминали на Летрофемин, новооткрита остеопороза, по всяко време след преминаването, е докладвана при 3,6% от пациентите, докато фрактури са докладвани при 5,1% от пациентите по всяко време след преминаването.

При адювантна терапия, независимо от наличието на причинно-следствена връзка, следните нежелани реакции са наблюдавани по всяко време след рандомизирането при пациенти, получаващи Летрофемин и съответно тамоксифен: тромбоемболизъм (1,5% спрямо 3,2% $P < 0,001$), ангина пекторис (0,8% спрямо 0,8%), инфаркт на миокарда (0,7% спрямо 0,4%) и сърдечна недостатъчност (0,9% спрямо 0,4%, $P=0.006$).

Следните нежелани реакции, изброени в Таблица 1, са съобщени при клинични проучвания и от постмаркетинговия опит с Летрофемин:

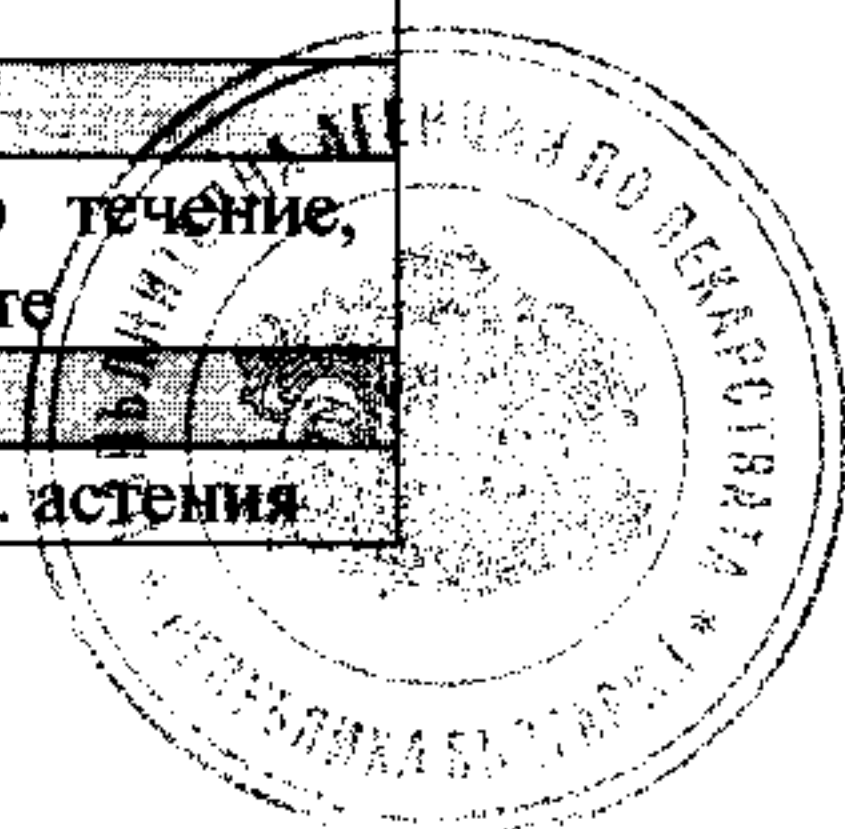
Таблица 1

Нежеланите реакции са класифицирани в зависимост от честотата, като се започва с най-честите, според следните условности: много чести $\geq 10\%$; чести $\geq 1\%$ до $< 10\%$; нечести $0,1\%$ до $< 1\%$; редки $\geq 0,01\%$ до $< 0,1\%$; много редки $< 0,01\%$, в това число изолирани случаи.

Инфекции и инфестации:	
Нечести	Инфекция на пикочните пътища
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи):	
Нечести	Туморна болка (няма приложение при адювантна и удължена адювантна терапия)
Нарушения в кръвообращената и лимфната системи	
Нечести	Левкопения



Нарушения в метаболизма и храненето	
Чести	Анорексия, повишен апетит, хиперхолестеролемия
Нечести	Генерализиран оток
Психични нарушения	
Чести	Депресия
Нечести	Тревожност, вкл. нервно напрежение и раздразнителност
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие, замаяност
Нечести	Сънливост, безсъние, нарушения в паметта, нарушена чувствителност, вкл. парестезии и хипоестезия, вкусови нарушения, мозъчно-съдов инцидент
Нарушения на очите:	
Нечести	Катаракта, дразнене в очите, замъглено виждане
Сърдечни нарушения:	
Нечести	Палпитации, тахикардия
Съдови нарушения:	
Нечести	Тромбофлебит, вкл. повърхностен и дълбок тромбофлебит, хипертония, исхемични сърдечно-съдови събития
Редки	Пулмонарен емболизъм, артериална тромбоза, мозъчно-съдов инфаркт
Респираторни, гърдни и медюстинални нарушения:	
Нечести	Диспнея, кашлица
Стомашно-чревни нарушения:	
Чести	Гадене, повръщане, диспепсия, констипация, диария
Нечести	Абдоминална болка, стоматит, сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения:	
Нечести	Повишение на чернодробните ензими
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Много чести	Увеличено потоотделяне
Чести	Алоpecia, обрив, вкл. еритематозен, макулопапуларен, псориазиформен и везикуларен обрив
Нечести	Пруритус, суха кожа, уртикария
Неизвестни	Ангиедема, анафилактична реакция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Артралгия
Чести	Миалгия, костна болка, остеопороза, фрактури на костите
Нечести	Артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Често уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Вагинално кървене, вагинално течение, вагинална сухота, болка в гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Горещи вълни, отпадналост, вкл. астения



Чести	Общ дискомфорт, периферен оток
Нечести	Пирексия, сухота на лигавиците, жажда
Други нарушения:	
Чести	Повишение на телото
Нечести	Загуба на телло

4.9 Предозиране

Докладвани са изолирани случаи на предозиране с Летрофемин.

Не е известно специфично лечение при предозиране; лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ензимен инхибитор. Нестероиден ароматазен инхибитор (инхибитор на естрогеновата биосинтеза); антинеопластичен агент, АТС код: L02B G04.

Фармакодинамични ефекти

Елиминирането на естроген-медираните стимулиращи ефекти е предпоставка за повлияването на тумора в случаите, когато растежа на туморна тъкан зависи от присъствието на естрогени и се използва ендокринно лечение.

При жени след настъпването на менопаузата естрогени се произвеждат основно под действието на ензима ароматаза, който преобразува надбъбречните андрогени - предимно андростендион и тестостерон, в естрон и естрадиол. Следователно, потискане на биосинтезата на естроген в периферната тъкан и в самата ракова тъкан може да се постигне чрез специфично инхибиране на ензима ароматаза.

Летрозол е нестероиден ароматазен инхибитор. Инхибира ензим ароматаза чрез конкурентно свързване с хема на ароматазния цитохром P450, което води до ограничаване биосинтезата на естроген във всички тъкани, в които се намира.

При здрави жени с настъпила менопауза, единични дози от 0.1, 0.5 и 2.5 mg летрозол понижават нивата на естрон и естрадиол в серума със съответно 75-78% спрямо изходните. Максималното понижение се постига в рамките на 48-78 часа.

При пациенти с настъпила менопауза и рак на гърдата в напреднал стадий, дневни дози от 0.1 до 5 mg понижават плазмените концентрации на естрадиол, естрон и естрон сулфат със 75-95% от изходните при всички лекувани пациенти. При дози от 0,5 mg и по-високи, много от стойностите на естрон и естрон сулфат са под достъпните за наблюдение граници, което показва, че при такава дозировка се постига по-висока степен на потискане на естрогена. Потискането на естрогените се поддържа при всички пациенти по време на целия лечебен курс.

Летрозол е високо специфичен при инхибирането на активността на ароматазата. Не се наблюдава нарушение на стероидогенезата на надбъбречната жлеза. Не са установени клинично значими изменения в плазмените концентрации на кортизол, алдостерон, 11-дезоксикортизол, 17-хидроксипрогестерон и адренкортикотропния хормон или в активността на плазмения ренин при пациенти с настъпила менопауза, лекувани с дневни дози летрозол от 0,1 до 5 mg . Тестът за стимулиране с аденкортикотропен хормон, проведен след 6 до 12 седмици лечение с дневни дози от 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5 и 5



mg, не показва отслабване на продукцията на алдостерон или кортизол. Така че, не е необходимо допълване на лечението с глюкокортикоиди и минералокортикоиди.

Не са установени изменения в плазмените концентрации на андрогените (андростенедион и тестостерон) при здрави жени с настъпила менопауза след приемане на единични дози от 0.1, 0.5 и 2,5 mg летрозол, както и в плазмените концентрации на андростенедион при пациентите с настъпила менопауза след лечение с дневни дози от 0.1 до 5 mg, което показва, че блокирането на биосинтезата на естроген не води до акумулиране на андрогенни прекурсори. Плазмените нива на лутеинизиращия хормон (LH) и фоликулостимулиращия хормон (FSH) не се повлияват от летрозол при пациентите, същото се отнася и до функцията на щитовидната жлеза, отчетено чрез проведени тестове за тиротропин (TSH), трийодотиронин (Т4) и тироксин (Т3).

Адювантна терапия

При едно мултицентрово, двойно сляпо проучване, над 8 000 жени в менопауза с оперативно отстранен рецептор-позитивен ранен рак на гърдата са рандомизирани в един от следните варианти:

Вариант 1:

А. тамоксифен за 5 години

Б. летрозол за 5 години

В. тамоксифен за 2 години, последвани от летрозол за 3 години

Г. летрозол за 2 години, последвани от тамоксифен за 3 години

Вариант 2:

А. тамоксифен за 5 години

Б. летрозол за 5 години

Данните в таблица 2 отразяват резултатите, основаващи се на данните от монотерапията от всяка от опциите за рандомизация и данните от кръстосаната терапия до 30 дни след датата на смяната. Анализът на монотерапията спрямо последователната ендокринна терапия ще бъде проведен, когато се съберат необходимите събития.

Пациентите са наблюдавани за средно 26 месеца, 76% от пациентите за повече от 2 години, а 16% (1 252 пациенти) – за 5 или повече години.

Първичният критерий на клиничното проучване е свободна от заболяване преживяемост (disease-free survival–DFS), която се определя като периода от рандомизацията до най-ранното събитие на локално-регионален или отдалечен рецидив (метастази) на основното заболяване, развитие на инвазивен контралатерален рак на гърдата, поява на втори основен тумор, който не е свързан с гърдите или смърт от всякакво естество без предшестващо туморно образуване. Летрозол понижава риска от рецидив с 19% в сравнение с тамоксифен (HR 0.81; $P=0.003$). Пет годишните DFS нива са 84% за Летрофемин и 81,4% за тамоксифен. Повишение на DFS при употреба на Летрофемин се наблюдава още след 12 месеца и се запазва и след 5 години. Също така, Летрофемин значително понижава риска от рецидив в сравнение с тамоксифен, независимо дали е преди адювантна химиотерапия (HR 0.72; $P=0.18$) или не (HR 0.84 ; $P=0.044$).

За вторичния критерий – обща преживяемост, са били докладвани общо 358 смъртни случая (166 приемачи Летрофемин и 192 приемачи тамоксифен). Няма значителна разлика в общата преживяемост между леченията (HR 0.86; $P=0.15$). Продължителната преживяемост, свободна от заболяване (отдалечени метастази), заместител на общата преживяемост, като цяло се различава значително (HR 0.73; $P=0.001$) и в



предварително оформените групи. Летрофемин значително намалява риска от системни нарушения със 17% в сравнение с тамоксифен (HR 0.83; $P=0.02$). Въпреки това, не са получени значителни различия в полза на летрозол по отношение на контралатерален карцином на гърдата (HR 0.61; $P=0.09$). Експлоративен анализ на DFS според нодалния статус показва, че летрозол притежава значителни предимства пред тамоксифен по отношение редуцирането на риска от рецидив при пациенти с нодално позитивно заболяване (HR 0.71; 95% CI 0.59; 0.85; $P=0.0002$), като същевременно не бяха установени съществени разлики между лечението при пациентите с нодално негативно заболяване (HR 0.98; 95% CI 0.77, 1.25; $P=0.89$). Тази намалена полза при пациенти с нодално негативно заболяване, е потвърдена с експлоративен интеракционен анализ ($p=0.03$).

При пациентите, приемащи Летрофемин, се наблюдават по-малко вторични злокачествени образувания в сравнение с тези, приемащи тамоксифен (1,9% спрямо 2,4%). В частност, честотата на поява на ендометриален рак е по-ниска след прием на летрозол в сравнение с тамоксифен (0,2% спрямо 0,4%).

Виж таблици 2 и 3, в които са обобщени резултатите. Анализите, обобщени в таблица 4 пропускат двете последващи рамене от рандомизирания вариант 1, т.е. вземат предвид само резултатите от монотерапията.

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

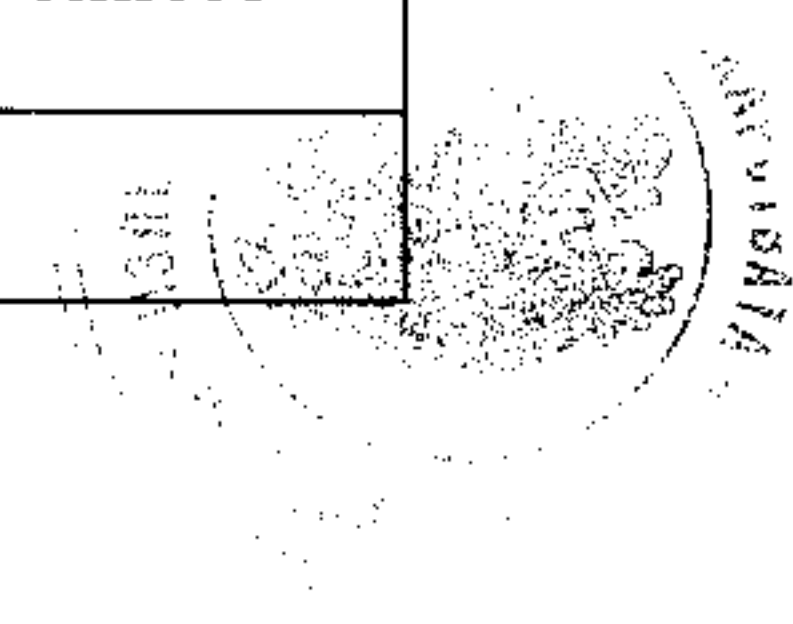
	Летрофемин n=4003	Тамоксифен n=4007	Hazard Ratio (95% CI)	P-стойност ¹
Свободна от заболяване преживяемост (първичен критерий) - събития (дефиниция по протокол, общо)	351	428	0.81 (0.70;0.93)	0.0030
Продължителна свободна от заболяване преживяемост (метастази)(вторичен критерий)	184	249	0.73 (0.60;0.88)	0.0012
Обща преживяемост (вторичен критерий) - брой смъртни случаи (общо)	166	192	0.86 (0.70;1.06)	0.1546
Обща преживяемост свободна от заболяване (вторичен критерий)	323	383	0.83 (0.72;0.97)	0.0172
Контралатерален рак на гърдата (инвазивен) (вторичен критерий)	19	31	0.61 (0.35;1.08)	0.0910

CI= доверителен интервал

¹ "Logrank" тест, разпределение по вариант на рандомизация и предхождаща адювантна химиотерапия

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

	Hazard Ratio, 95% CI за hazard ratio	P-стойност ¹
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
Продължителна преживяемост свободна от заболяване		
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

CI= доверителен интервал

¹ модел на Cox за нивата на значимост

Таблица 4: Първоначален основен анализ: критерии за ефикасност според рандомизираните варианти на монотерапията (ITT популация)

Критерий	Вариант	Статистика	Летрофемин	тамоксифен
DFS (първичен, дефиниция по протокол)	1	Събития/брой	100/1546	137/1548
		HR (95% CI), P	0.73 (0.56, 0.94)	0.0159
	2	Събития/брой	177/917	202/911
		HR (95% CI), P	0.85 (0.69, 1.04)	0.1128
	Общо	Събития/брой	277/2463	339/2459
		HR (95% CI), P	0.80 (0.68, 0.94)	0.0061
DFS (изключвайки вторични неоплазми)	1	Събития/брой	80/1546	110/1548
		HR (95% CI), P	0.73 (0.54, 0.97)	0.0285
	2	Събития/брой	159/917	187/911
		HR (95% CI), P	0.82 (0.67, 1.02)	0.0753
	Общо	Събития/брой	239/2463	297/2459



		HR (95% CI), P	0.79 (0.66, 0.93)	0.0063
Далечна свободна от заболяване преживяемост (вторичен)	1	Събития/брой	57/1546	72/1548
		HR (95% CI), P	0.79 (0.56, 1.12)	0.1913
	2	Събития/брой	98/917	124/911
		HR (95% CI), P	0.77 (0.59, 1.00)	0.0532
	Общо	Събития/брой	155/2463	196/2459
		HR (95% CI), P	0.78 (0.63, 0.96)	0.0195
Обща преживяемост (вторичен)	1	Събития/брой	41/1546	48/1548
		HR (95% CI), P	0.86 (0.56, 1.30)	0.4617
	2	Събития/брой	98/917	116/911
		HR (95% CI), P	0.84 (0.64, 1.10)	0.1907
		Събития/брой	139/2463	164/2459
		HR (95% CI), P	0.84 (0.67, 1.06)	0.1340

Посочената *P*-стойност се базира на logrank тест, стратифициран за адювантна химиотерапия за всеки вариант на рандомизиране, както и по вариант на рандомизиране и адювантна химиотерапия за общ анализ.

Средната продължителност на лечението (в популацията, проследявана за безопасност) беше 25 месеца, 73% от пациентите бяха лекувани повече от 2 години, а 22% от пациентите за повече от 4 години. Средната продължителност на проследяване беше 30 месеца и за двете групи – с летрозол и с тамоксифен.

Нежелани реакции, за които се подозира, че са свързани с проучвания лекарствен продукт бяха докладвани при 78% от пациентите, лекувани с летрозол в сравнение с 73% от пациентите, лекувани с тамоксифен. Най-често съобщавани нежелани реакции от приложението на Летрофемин бяха горещи вълни, нощно изпотяване, артралгия, увеличаване на теллото и гадене. От тях, само артралгията беше със значително по-голяма честота при пациенти, лекувани с Летрофемин в сравнение с пациенти, лекувани с тамоксифен (20% спрямо 13% с тамоксифен). Лечението с Летрофемин е свързано с по-висок риск от остеопороза (2,2% спрямо 1,2% с тамоксифен). Общо, независимо от причинно-следствена връзка, сърдечно-съдови/мозъчно-съдови нежелани реакции бяха докладвани, по всяко време след рандомизацията, с приблизително еднаква честота при пациенти и от двете терапевтични рамена (10,8% за летрозол, 12,2% за тамоксифен). От тях, тромбоемболичните инциденти бяха докладвани значително по-рядко при Летрофемин (1,5%) в сравнение с тамоксифен (3,2%) ($P < 0,001$), докато сърдечната недостатъчност беше докладвана значително по-често от пациентите, лекувани с Летрофемин (0,9%) в сравнение с тамоксифен (0,4%) ($P = 0,006$). Сред пациентите, които са имали изходни стойности на общия серумен холестерол в нормални граници, повишаване на общия серумен холестерол с повече от 1.5 пъти е наблюдавано при 5,4% от пациентите, лекувани с летрозол, в сравнение с 1,1% от пациентите на тамоксифен.

Удължена адювантна терапия

В мултицентрово, двойно сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, проучване, проведено с над 5 100 жени в менопауза с рецептор-положителен или неуставен първичен рак на гърдата, пациенти, които са били без проява на заболяване след завършване на адювантна терапия с тамоксифен (4,5 до 6 години), са рандомизирани на Летрофемин или плацебо.



Първичният анализ, проведен при средна продължителност на проследяване от около 28 месеца (25% от пациентите са били проследени в продължение на поне 38 месеца) показва, че Летрофемин понижава риска от рецидивирание с 42% в сравнение с плацебо (HR 0.58; $P=0.00003$). Статистически значимите ползи при свободната от заболяване преживяемост в полза на летрозол се наблюдават независимо от нодалния статус – нодално негативен: HR 0.48, $P=0.002$; нодално позитивен: HR 0.61, $P=0.002$.

За вторичния критерий – обща преживяемост са докладвани общо 113 смъртни случая (51 при летрозол, 62 при плацебо). Като цяло, липсва значима разлика между двете терапии, по отношение на общата преживяемост (HR 0.82; $P=0.29$).

След това проучването е продължено като единично и пациентите от плацебо рамото са могли да преминат на Летрофемин ако пожелаят. След като проучването е преминало в единично, повече от 60% от пациентите от плацебо рамото са избрали да преминат на Летрофемин (т.е. късно удължена адювантна популация). Пациентите, които са преминали към Летрофемин от плацебо не са приемали адювантно тамоксифен за среден период от около 31 месеца (интервал от 14 до 79 месеца).

Актуализирани за целите на лечението анализи са проведени при средна продължителност на проследяване 49 месеца. В летрозол рамото поне 30% от пациентите са завършили 5 години и 59% са завършили поне 4 години от проследяването. В актуализирани анализи на свободната от заболяване преживяемост, Летрофемин значително намалява риска от рецидив на рак на гърдата в сравнение с плацебото (HR 0.68; 95% CI 0.55, 0.83; $P=0.0001$). Летрофемин също намалява значително шансовете за възникване на контралатерален рак с 41% в сравнение с плацебото (OR 0.59; 95% CI 0.36, 0.96; $P=0.003$). Няма значителна разлика в отдалечената свободна от заболяване преживяемост или в общата преживяемост.

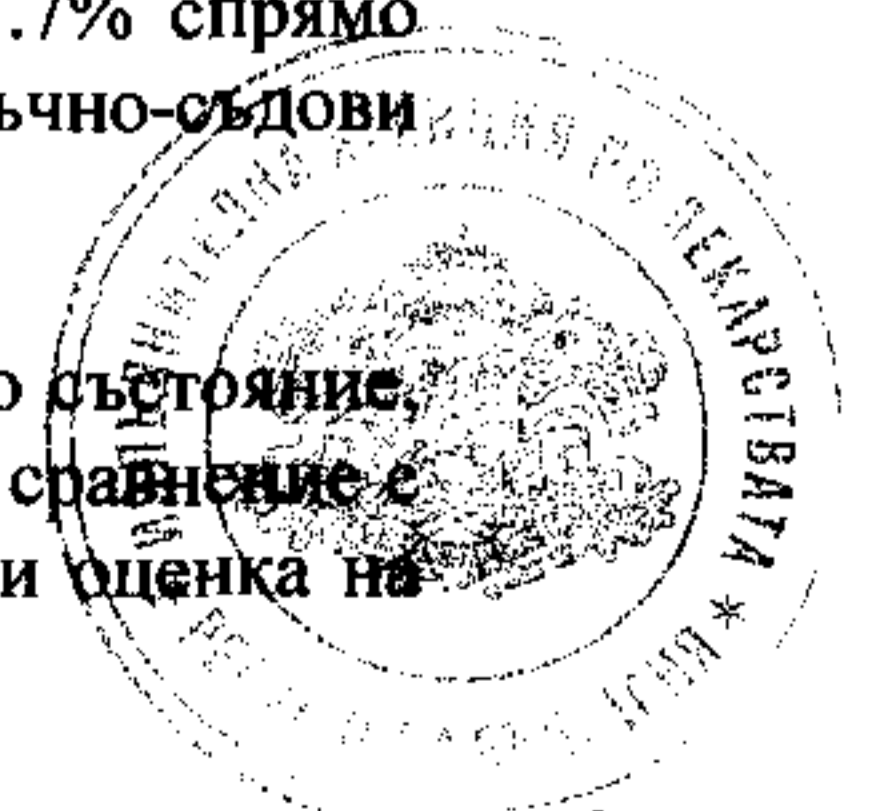
Актуализирани, резултати (средна продължителност на проследяване 40 месеца) от под-проучването на костната минерална плътност (включени 226 пациенти) показваха, че на втората година от лечението, в сравнение с изходните стойности, пациенти, получаващи летрозол бяха свързани с по-изразено намаляване на костната минерална плътност на бедрено ниво [(средно намаляване 3.8% на костната минерална плътност на бедрото, в сравнение с 2.0% при плацебо групата) ($P=0.012$, коригирана за употребата на бифосфонати $P=0.018$)]. Пациентите, получаващи летрозол бяха свързани с по-изразено намаляване на костната минерална плътност в лумбалната област на гръбначния стълб, въпреки че разликата не е значителна.

Едновременното приложение на калций и витамин D по време на под-проучването на костната минерална плътност, беше задължително.

Актуализирани резултати (средна продължителност на проследяване 50 месеца) от под-проучване на липидите (включени 347 пациенти) показват незначителни различия между Летрофемин и плацебо рамото по отношение на общия холестерол или каквито и да е липидни фракции.

В актуализирания анализ на основното проучване 11.1% от пациентите в Летрофемин рамото съобщават за сърдечно-съдови събития по време на лечението в сравнение с 8.6% от плацебо рамото. Тези събития включват инфаркт на миокарда (Летрофемин 1.3%, плацебо 0.9%), ангина, налагаща хирургична интервенция (Летрофемин 1.0%, плацебо 0.8%), новопоявила се или влошаваща се ангина (Летрофемин 1.7% спрямо плацебо 1.2%) тромбоемболизъм (Летрофемин 1.0%, плацебо 0.6%) и мозъчно-съдови инциденти (Летрофемин 1.7% спрямо плацебо 1.3%).

Не бяха наблюдавани значими различия в общото физическо и психическо състояние, което предполага, че като цяло летрозол не влошава качеството на живот в сравнение с плацебото. Терапевтични различия в полза плацебото бяха установени при оценка на



пациенти, по-специално по отношение на функционирането на организма, различни болки, жизненост, сексуални и вазомоторни параметри. Макар че са статистически значими, се счита, че тези разлики не са клинично значими.

Терапия на първа линия

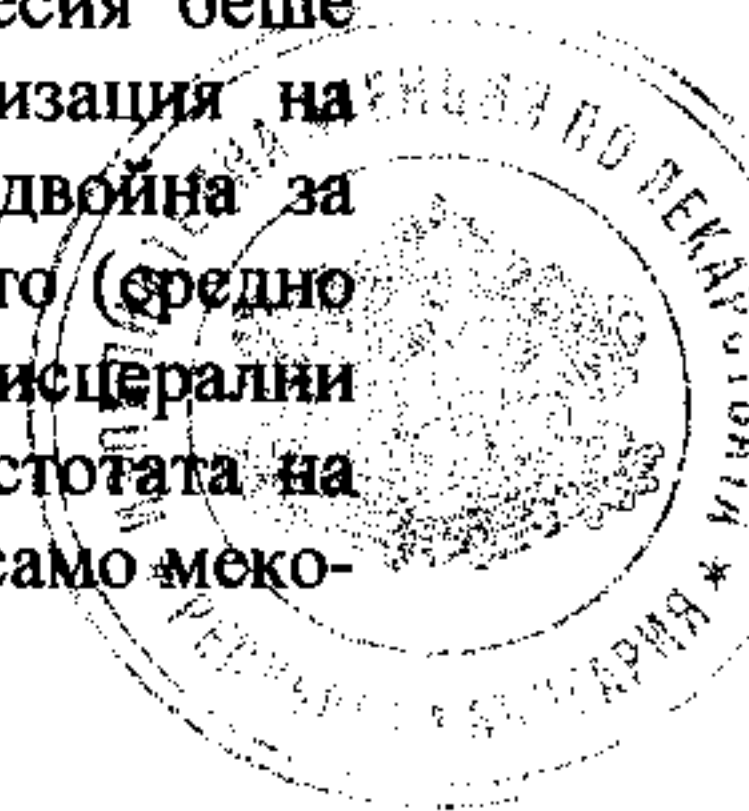
Контролирано, двойно-сляпо клинично проучване беше проведено сравнявайки Летрофемин (летрозол) 2,5 mg с тамоксифен 20 mg като първа линия терапия при жени в менопауза с напреднал рак на гърдата. При 907 жени, летрозол превъзхождаше тамоксифен по отношение на времето до прогресия на заболяването (първичен критерий) и общия обективен отговор, времето до терапевтичен неуспех и клиничните ползи.

Резултатите са обобщени в таблица 5.

Таблица 5 – резултати при средно проследяване 32 месеца

Вариабилна	Статистика	Летрофемин n=453	Тамоксифен 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)	0.72	
	(95% CI for HR)	(0.62; 0.83)	
	<i>P</i>	< 0.0001	
Честота на обективен отговор	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	
Обобщени клинични ползи	CR+PR+NC _≥ 24 седмици	226 (50 %)	173 (38%)
	Odds ration	1.62	
	(95%CI for odds ration)	(1.24; 2.11)	
	<i>P</i>	0.0004	
Време до терапевтичен неуспех	Средно	9.1 месеца	5.7 месеца
	(95%CI for median)	(8.6; 9.7 месеца)	3.7; 6.1 месеца
	HR	0.73	
	(95%CI for HR)	(0.64; 0.84)	
	<i>P</i>	< 0.0001	

Времето до прогресия на заболяването беше значително по-дълго и степента на клиничен отговор беше значително по-висока за летрозол в сравнение с тамоксифен при пациенти с тумори с неясен рецепторен статус, както и с тумори с позитивен рецепторен статус. Подобно на това, времето до прогресия беше значително по-дълго и степента на клиничен отговор значително по-висока за летрозол, без значение дали е била прилагана адювантна антиестрогенна терапия или не. Времето до прогресия беше значително по-дълго за летрозол без значение от доминантната локализация на заболяването. Средната стойност на времето до прогресия беше почти двойна за летрозол при пациенти със само меко-тъканна локализация на заболяването (средно 12.1 месеца за летрозол и 6.4 месеца за тамоксифен) и при пациенти с висцерални метастази (средно 8.3 месеца за летрозол и 4.6 месеца за тамоксифен). Честотата на клиничен отговор беше значително по-висока за летрозол при пациенти със само меко-



тъканна локализация на заболяването (50% за летрозол и съответно 34% за тамоксифен) и при пациенти с висцерални метастази (28% за летрозол спрямо 17% за тамоксифен).

Дизайнът на проучването позволи преминаването на пациентите на друга терапия при прогресия на заболяването или прекратяване на участие в проучването. Приблизително 50% от пациентите смениха рамото на терапия, като преминаването беше фактически завършено за 36 месеца. Средното време до преминаване на друга терапия беше 17 месеца (от летрозол на тамоксифен) и 13 месеца (от тамоксифен на летрозол).

Лечението в Летрофемин като първа линия терапия за рак на гърдата в напреднал стадий доведе до средна преживяемост 34 месеца, в сравнение с 30 месеца за тамоксифен (logrank тест $P=0.53$, несигнификантно). По-добра преживяемост беше свързана с летрозол за поне 24 месеца. Честотата на преживяване 24 месеца беше 64% за групата, лекувана с Летрофемин спрямо 58% за групата, лекувана с тамоксифен. Липсата на предимства за летрозол по отношение на общата преживяемост може да бъде обяснена с кръстосания дизайн на проучването.

Общата продължителност на ендокринната терапия ("време до химиотерапия) беше значително по-голяма за летрозол (средно 16.3 месеца, 95% CI 15 до 18 месеца) в сравнение с тамоксифен (средно 9.3 месеца, 95% CI 8 до 12 месеца) (logrank $P=0.0047$), logrank тест).

Терапия на втора линия

Две контролирани клинични проучвания бяха проведени, сравняващи две дози летрозол (0,5 mg и 2,5 mg) с мегестрол ацетат и съответно с аминоклутетимид при жени в менопауза с рак на гърдата в напреднал стадий, лекувани преди това с антиестрогени.

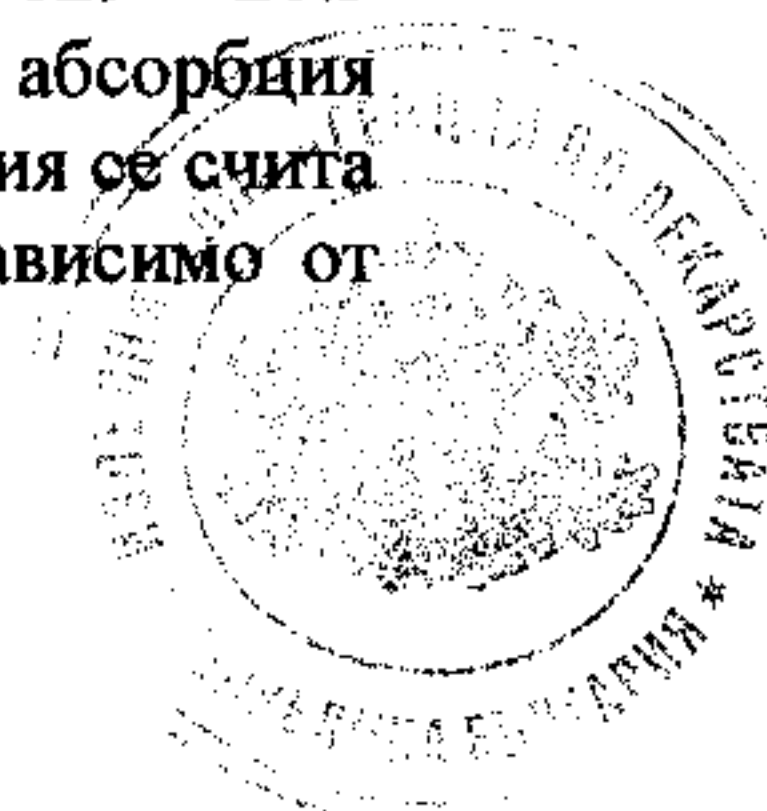
Времето до прогресия на заболяването не беше съществено различно между летрозол 2,5 mg и мегестрол ацетат ($P=0.07$). Статистически значими различия се наблюдават в полза на летрозол 2,5 mg в сравнение с мегестрол ацетат в степента на общия обективен туморен отговор (24% спрямо 16%, $P=0.04$), и във времето до настъпване на терапевтичен неуспех ($P=0.004$). Общата преживяемост не се различава значително между двете рамена ($P=0.02$).

Във второто проучване, степента на отговор не е значително различна между летрозол 2,5 mg и аминоклутетимид ($P=0.06$). Летрозол 2,5 mg статистически превъзхождаше аминоклутетимид по отношение на времето до прогресия на заболяването ($P=0.008$), времето до терапевтичен неуспех ($P=0.003$) и общата преживяемост ($P=0.002$).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Летрозол се абсорбира бързо и изцяло в стомашно-чревен тракт (средна абсолютна бионаличност 99.9%). Храната леко понижава степента на абсорбция (средно t_{max} : 1 час на гладно спрямо 2 часа след хранене; и средно C_{max} : 129 ± 20.3 pmol/L на гладно спрямо 98.7 ± 18.6 pmol/L след хранене), но степента на абсорбция (AUC) не се променя. Незначителното отражение върху степента на абсорбция се счита за клинично незначимо и следователно летрозол може да се приема независимо от времето на хранене.



Разпределение

Свързването на летрозол с плазмените протеини е приблизително 60% , предимно с албумин (55%). Концентрацията на летрозол в еритроцитите е около 80% от тази в плазмата. След прилагането на 2,5 mg ¹⁴C-маркиран летрозол, приблизително 82% от радиоактивността в плазмата е непроменено вещество. Следователно излагането на организма на метаболити е ниско. Летрозол се разпределя в тъканите бързо и екстензивно. Привидният обем на разпределение в steady state е около 1.87 ± 0.47 l/kg.

Метаболизъм и елиминиране

Метаболитния клирънс до фармакологично неактивен карбинолов метаболит е основният път на елиминиране на летрозол ($CL_m = 2.1$ L/h), но той е относително бавен в сравнение с чернодробния кръвен поток (около 90 l/h). Установено е, че изоензимите 3A4 и 2A6 на цитохром P450 могат да превръщат летрозол до този метаболит. Формирането на несъществени неидентифицирани метаболити и директното екскретиране през бъбреците и в изпражненията играе несъществена роля в общото елиминиране на летрозол. В рамките на две седмици след приложението на 2,5 mg ¹⁴C-маркиран летрозол при здрави менопаузални доброволци, $88.2 \pm 7.6\%$ от радиоактивността е установена в урината и $3.8 \pm 0.9\%$ в изпражненията. Най-малко 75% от радиоактивността, установена в урината за период от 216 часа ($84.7 \pm 7.8\%$ от дозата), се приписва на глюкуроновото производно на карбиноловия метаболит, около 9% на два неидентифицирани метаболита и 6% на непроменения летрозол.

Привидният краен полуживот на елиминиране в плазмата е около 2 дни. След прилагане на 2,5 mg дневно, steady-state нивата се достигат в рамките на 2 до 6 седмици. Плазмените концентрации steady state са приблизително 7 пъти по-високи от концентрациите, измерени след приемане на единична доза от 2,5 mg, но са само 1,5 до 2 пъти по-високи от steady state стойностите, предсказани от концентрациите, измерени след единична доза, което показва слаба нелинейност във фармакокинетиката на летрозол при прилагане на дневна доза от 2,5 mg. Тъй като steady-state нивата се запазват във времето, може да се заключи, че няма продължително натрупване на летрозол.

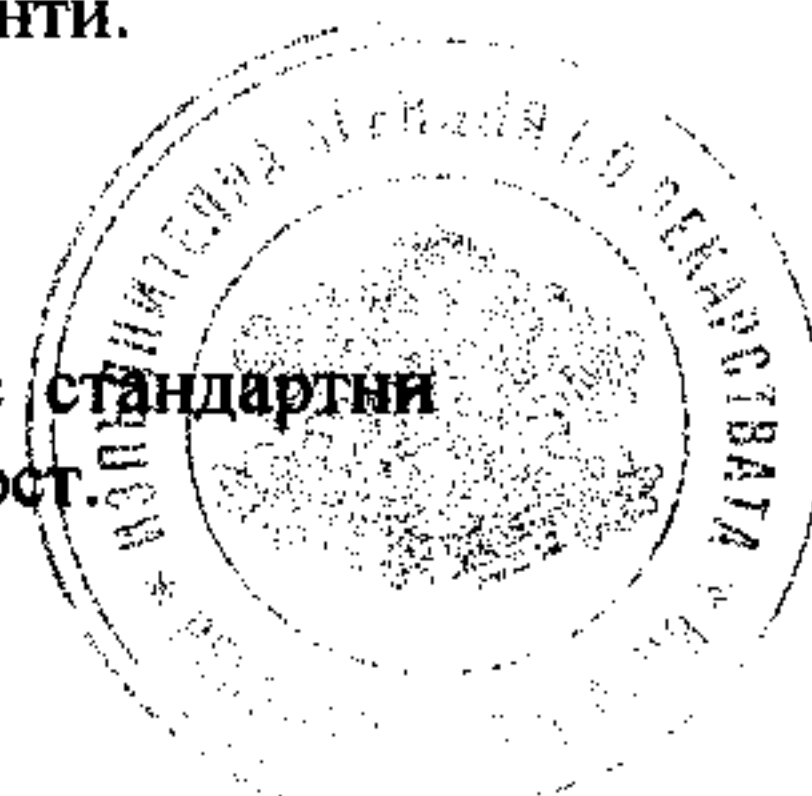
Възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на летрозол.

Специални категории пациенти

В проучване, включващо 19 доброволци с различна степен на бъбречна функция (24-часов клирънс на креатинина 9-116 mL/min) не е установен ефект върху фармакокинетиката на летрозола след прилагане на единична доза от 2,5 mg. В подобно проучване, включващо лица с различна степен на чернодробна функция, средните стойности на AUC при доброволците с умерено тежка чернодробна недостатъчност (степен B по Child- Pugh) са с 37% по-високи, но все пак в границите на стойностите, наблюдавани при лицата без чернодробна недостатъчност. В проучване сравняващо фармакокинетиката на летрозол след прием на еднократна орална доза при 8 мъже с чернодробна цироза и тежка чернодробна недостатъчност (степен C по Child- Pugh) спрямо здрави доброволци (N=8), AUC и t_{1/2} нарастват съответно с 95 и 187%. Поради тази причина Летрофемин трябва да се прилага с повишено внимание и след преценка на съотношението между потенциалните рискове и полза за подобни пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При различни предклинични проучвания за безопасност, проведени със стандартни животински видове, няма данни за системна или таргетна органна токсичност.



Летрозол показва ниска степен на остра токсичност при гризачи, приемащи до 2000 mg/kg. При кучета летрозол причинява признаци на умерена токсичност при доза от 100 mg/kg.

При проучвания за токсичност при плъхове и кучета с повтарящи се дози с продължителност до 12 месеца, основните наблюдавани прояви могат да се припишат на фармакологичното действие на лекарственото вещество. Дозировката, при която няма нежелани реакции (NOAEL) и при двата вида е 0,3 mg/Kg.

Проучвания *in vitro* и *in vivo* на мутагенния потенциал на летрозол не разкриват индикации за генотоксичност.

При 104-седмично проучване за карциногенност при плъхове не са установени свързани с лечението тумори при мъжките плъхове. При женските плъхове беше установена понижена честота на доброкачествените и злокачествените гръдни тумори при всички дозировки на летрозол.

Перорален прием на летрозол при бременни плъхове води да леко повишение на появата на малформации у плода при тези животни. Все пак не е възможно да се прецени дали това е индиректно следствие от фармакологичните свойства (инхибиране на биосинтезата на естрогени), или директен резултат от ефекта на летрозол (виж препоръките в т. 4.3 Противопоказания и 4.6 Бременност и кърмене).

Предклинични наблюдения са ограничени само до тези, асоциирани с известното фармакологично действие, което е единственото съображение за безопасност при употреба при хора, изведено от проучванията при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1.Списък на помощните вещества

Състав на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден безводен
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат

Състав на покритието

Поливинил алкохол
Талк
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Хинолиново жълто (E 104)
Червен железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)
(OPADRY II 85F32444 Yellow)

6.2. Несъвместимости



Не са известни

6.3. Срок на годност

30 месеца

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Таблетките са опаковани в ALU / PVDC блистери с прозрачно PVC/ PE / PVDC фолио.
Опаковки с блистери, съдържащи 10, 30 или 60 таблетки.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД

гр. София 1172, “Г.М. Димитров” № 1, България

тел.: 02/ 962 54 54

факс: 02/ 960 37 03

e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

