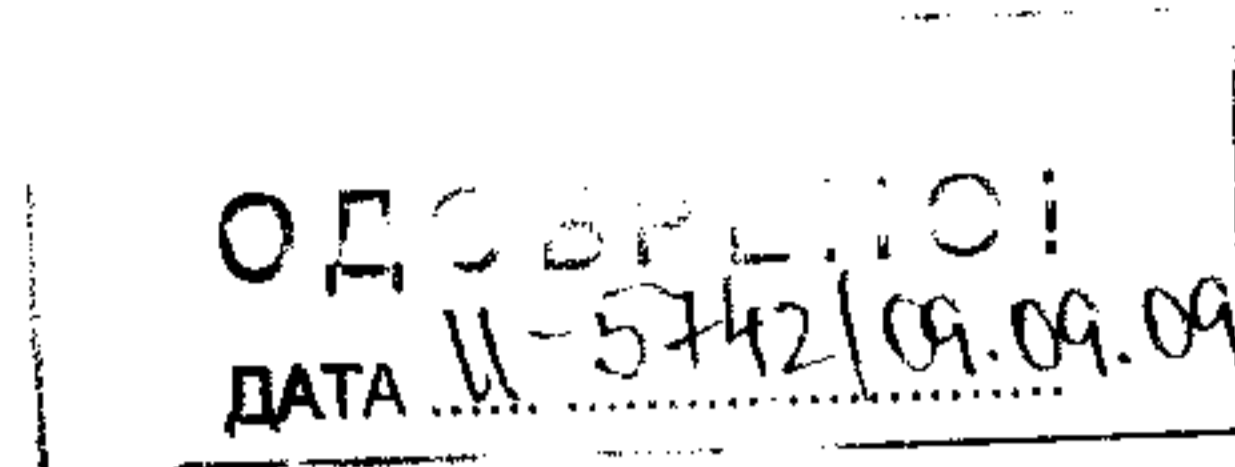


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Clarzole
Кларзол



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Clarzole 2,5 mg film-coated tablets
Кларзол 2,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg /letrozole/летрозол
Помощно вещество: всяка таблетка съдържа 58,4 mg лактоза/lactose/ като лактоза монохидрат /lactose monohydrate/.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки
Кларзол 2,5 mg са жълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Адювантна терапия на жени след менопауза с хормонално рецептор-позитивен рак на гърдата в ранен стадий.
- Удължена адювантна терапия на хормоно-зависим рак на гърдата в ранен стадий при жени след менопауза, които преди това са били на стандартна адювантна терапия с тамоксифен в продължение на 5 години.
- Първа линия терапия при жени след менопауза с хормонозависим авансирал рак на гърдата.
- Авансирал рак на гърдата при жени в естествена или изкуствено индуцирана менопауза, след рецидив или прогресия на болестта, които преди това са били лекувани с анти-естрогени.

Не е установена ефикасността на продукта при пациентки с хормонално рецептор-негативен рак на гърдата.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни и пациентки в напреднала възраст

Препоръчваната доза летрозол е 2,5 mg веднъж дневно. За възрастни пациентки не е необходимо да се коригира дозата.

При адювантна терапия се препоръчва лечение от 5 години или докато настъпи рецидив на тумора. При адювантна терапия съществува клиничен опит за 2 години (средна продължителност на лечението 25 месеца).

При удължена адювантна терапия има клиничен опит за 4 години (средна продължителност на лечението).

При пациентки с авансирал или метастатичен рак, лечението с летрозол трябва да продължи докато прогресията на тумора е очевидна.

Деца

Не е приложимо.



Пациенти с чернодробно и/или бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациентки с бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс над 30 ml/min.

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активната субстанция или към някое от помощните вещества. Пременопаузален ендокринен статус; бременност; кърмене (виж т. 4.6 и 5.3).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациентки с неясен постменопаузален статус трябва да се направи изследване на LH, FSH и/или се определи нивото на естрадиола преди началото на лечението, за да се установи ясно менопаузалния статус.

Бъбречно увреждане

Летрозол не е проучван при достатъчен брой пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min. Необходимо е при тези пациенти внимателно да се прецени съотношението потенциален риск/полза преди приложението на Кларзол.

Чернодробно увреждане

Летрозол е проучван само при ограничен брой пациенти с не-метастазирал тумор и различна степен на чернодробно увреждане: леко до средно, както и тежка чернодробна недостатъчност. При мъже-доброволци без раково заболяване, но с тежко чернодробно увреждане (цироза на черния дроб, Child-Pugh степен C), стойностите на системната експозиция и терминалния полуживот се увеличават 2-3 пъти в сравнение със здрави доброволци. Ето защо, при тези пациенти летрозол трябва да се прилага с повишено внимание и след внимателна преценка на съотношението риск/полза (виж точка 5.2).

Ефект върху костите

Летрозол е мощно средство за понижаване нивото на естрогена. При адювантна и удължена адювантна терапия, средната продължителност на проследяването от 30 и 49 месеца съответно, не е достатъчна за да се направи пълна оценка на риска от фрактури свързан с продължителната употреба на летрозол. Жени с анамнестични данни за остеопороза и/или фрактури, или които са изложени на повишен риск от остеопороза, трябва да си направят изследване на костната плътност посредством костна денситометрия преди да се подложат на адювантна и удължена адювантна терапия, и да се следят за развитие за остеопороза по време и след лечение с летрозол. Лечението или профилактиката на остеопороза трябва да започне, когато е необходимо, и внимателно да се мониторира (виж точка 4.8).

Тъй като таблетките съдържат лактоза, Кларзол не се препоръчва на пациенти с редките наследствени заболявания галактозна непоносимост, тежка лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Освен това данните от клинични проучвания не показват клинично значими взаимодействия с други често предписвани лекарства.

Няма клиничен опит за употребата на летрозол в комбинация с други противоракови лекарства.

In vitro, летрозол инхибира цитохром P450 изоензим 2A6 и в умерена степен 2C19. Затова е необходимо повишено внимание при едновременното приложение на лекарства, чието диспозиция зависи главно от тези изоензими и чийто терапевтичен индекс е малък.



4.6 Бременност и кърмене

Жени с перименопаузален статус или с детероден потенциал

Лекарят трябва да обсъди необходимостта от тест за бременност преди да назначи лечение с летрозол, както и съответни контрацептивни мерки за жени, които могат да забременеят (т.е. жени, които са преди менопауза или които отскоро са в менопауза) до пълното установяване на техния постменопаузален статус (виж т. 4.4 и 5.3).

Бременност

Употребата на летрозол е противопоказана по време на бременност (виж т. 4.3 и 5.3).

Кърмене

Употребата на летрозол е противопоказана по време на кърмене (виж т. 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като при употреба на летрозол се наблюдават умора и замаяване, а в по-редки случаи и сънливост, се препоръчва повишено внимание при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Летрозол обикновено се понася добре при всички проучвания като първа линия и втора линия лечение на авансирал рак на гърдата и като адювантна терапия на рак на гърдата в ранен стадий. До около една трета от пациентките лекувани с летрозол за метастазирал рак, при около 70-75% от пациентките на адювантна терапия (както на летрозол така и на тамоксифен) и при около 40% от пациентките на удължена адювантна терапия (както на летрозол така и на плацебо) получават нежелани лекарствени реакции. Наблюдаваните нежелани реакции обикновено са леки до умерени. Повечето нежелани реакции могат да се обяснят с нормални фармакологични ефекти от липсата на естрогени (например горещи вълни).

Най-често наблюдаваните нежелани реакции в клиничните изпитвания са горещи вълни, артралгия, гадене и умора. Много нежелани реакции могат да се обяснят с нормалните фармакологични последици от лишаване от естрогени (например горещи вълни, алоpecia и вагинално кървене).

След стандартна адювантна терапия с тамоксифен, при проследяване средно 28 месеца, са наблюдавани следните нежелани реакции независимо от причинно-следствената връзка, които са били значително по-чести 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%). Повечето от тези нежелани реакции се наблюдават през първата година на лечението. Наблюдава се и по-висока, но не клинично значима честота на остеопороза и костни фрактури при пациентки на летрозол отколкото при пациентки на плацебо (7,5% спрямо 6,3% и 6,7% спрямо 5,9% съответно).

При анализ, направен при удължена адювантна терапия със средна продължителност на лечението 47 месеца за летрозол и 28 месеца за плацебо, са наблюдавани следните нежелани реакции независимо от причинно-следствената връзка, като по-често те се наблюдават с летрозол отколкото с 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 на лечението. При пациентките на плацебо, които са преминали на летрозол са наблюдавани подобни нежелани реакции. Наблюдавани са и по-чести реакции на остеопороза и костни фрактури по всяко време след рандомизиране, при пациентки на летрозол отколкото при тези на плацебо (12,3% спрямо 7,4% и 10,9% спрямо 7,2% съответно). При пациентки, преминали на летрозол, се съобщава за новодиагностицирани случаи на остеопороза по всяко време след смяна на лечението, в 3,6% от пациентките, докато фрактури е имало при 5,1% от пациентките по всяко време след промяна в лечението.



При адювантна терапия независимо от причинно-следствена връзка, са наблюдавани следните нежелани реакции след рандомизация в групите на летрозол и тамоксифен съответно: тромбоемболически инциденти (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, описани в Таблица 1, са съобщени по време на клинични изпитвания и от постмаркетингови проучвания с летрозол:

Таблица 1

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), неизвестни (не могат да бъдат определени от наличните данни).

Инфекции и инфестации

Нечести: инфекции на пикочните пътища

Неоплазми, доброкачествени, злокачествени и неопределени образувания /включително кисти и полипи/

Нечести: туморни болки (не е приложимо при адювантна и удължена адювантна терапия)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: левкопения

Нарушения в метаболизма и храненето

Чести: анорексия, повишен апетит, хиперхолестеролемия

Нечести: генерализиран оток

Психически разстройства:

Чести: депресия

Нечести: тревожност, включително нервност, раздразнителност

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, замаяност

Нечести: сънливост, безсъние, нарушение на паметта, дизестезия (включително парестезия и хипоестезия), променен вкус, мозъчно-съдови инциденти

Очни нарушения

Нечести: катаракта, дразнене на очите, замъглено виждане

Сърдечни нарушения

Нечести: палпитации, тахикардия

Съдови нарушения

Нечести: тромбоза (включително повърхностна и дълбока тромбоза), хипертония, исхемични сърдечносъдови инциденти

Редки: белодробна емболия, артериална тромбоза, мозъчно-съдов инцидент

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея, кашлица

Гастроинтестинални нарушения

Чести: гадене, повръщане, диспепсия, запек, диария

Нечести: коремни болки, стоматит, сухота в устата

Хепатобилиарни нарушения



Нечести: повишени нива на чернодробните ензими

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: повишено изпотяване

Чести: алоpecia, обрив (включително еритематозен, макулопапуларен, подобен на псориазис и везикуларен)

Нечести: сърбеж, суха кожа, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система и подкожната тъкан

Много чести: артралгия

Чести: миалгия, болки в костите, остеопороза, костни фрактури

Нечести: артрит

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Нечести: Често уриниране

Нарушения на репродуктивната система и гърдите

Нечести: вагинално кървене, вагинално течение, вагинална сухота, болки в гърдите

Общи нарушения и реакции на мястото на приложение

Много чести: горещи вълни, умора включително и астения

Чести: неразположение, периферен едем

Нечести: пирексия, сухота на лигавицата, жажда

Лабораторни изследвания

Чести: повишаване на телесното тегло

Нечести: намаляване на телесното тегло

4.9 Предозиране

Има изолирани съобщения за случай на предозиране с летрозол.

Не е известно специфично лечение на предозирането. Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ензимни инхибитори. Нестероиден инхибитор на ароматазата /инхибитор на биосинтезата на естрогена/, антинеопластичен агент, АТС код: L02BG04

Фармакодинамични ефекти

Елиминирането на естроген-медиращата растежа стимулация е предпоставка за повлияването на тумора в случаите, когато растежът на туморна тъкан зависи от присъствието на естрогени и се използва ендокринно лечение. При жените след настъпването на менопауза естрогени се произвеждат главно под действието на ензима ароматаза, който трансформира 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.

Letrozole е нестероиден инхибитор на ароматазата. Той инхибира ензима ароматаза чрез конкурентно свързване с хема на ароматазния цитохром P450, което води до намаляване биосинтезата на естроген във всички тъкани, в които присъства.

При здрави пациентки в менопауза, единични дози от 0,1; 0,5 и 2,5 mg летрозол/попискат нива на естрон и естрадиол в серума със съответно 75-78% и 78% спрямо изходните стойности. Максималното понижаване се постига в рамките на 48-78 часа.



При постменопаузални пациентки с авансирал рак на гърдата, дневните дози от 0,1 до 5 mg понижават плазмените концентрации на естрадиол, естрон и естрон сулфат със 75-95% от изходните стойности при всички лекувани пациентки. При дози от 0.5 mg и по-високи, много от стойностите на естрон и естрон сулфат са под границите за откриване, което показва, че при такава дозировка се постига по-висока степен на потискане на естрогена. Потискането на естрогените се поддържа при всички пациентки по време на целия лечебен курс.

Инхибирането на ароматазата от летрозол е високо специфично. Не се наблюдава увреждане на стероидогенезата на надбъбречната жлеза. При постменопаузални пациентки, лекувани с дневна доза летрозол от 0,1 до 5 mg не са установени клинично значими изменения в плазмените концентрации на кортизол, алдостерон, 11-дезоксикортизол, 17-хидроксипрогестерон и адренкортикотропния хормон (АСТН) или в активността на плазмения ренин. Тестът за стимулиране е аденокортикотропен хормон, проведен след 6 и 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. Следователно не е необходимо допълване на лечението с глюкокортикоиди и минералокортикоиди.

Не са отбелязани промени в плазмените концентрации на андрогените (андростенедион и тестостерон) при здравите постменопаузални пациентки след приемане на единични дози от 0,1, 0,5 и 2,5 mg летрозол, както и в плазмените концентрации на андростендион при пациентки в менопауза след приемане на 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 LH и FSH не се повлияват от летрозол при пациентките, нито пък функцията на щитовидната жлеза, отчетена чрез тестове за TSH, T4 и T3.

Адjuвантна терапия

При едно мултицентрово, двойно-сляпо проучване са били рандомизирани над 8 000 постменопаузални жени с опериран рецептор-позитивен рак на гърдата в ранен стадия, в една от следните групи:

Вариант 1:

А. Тамоксифен за 5 години

Б. Летрозол за 5 години

В. Тамоксифен за 2 години, след което Летрозол за 3 години

Г. Летрозол за 2 години, след което Тамоксифен за 3 години

Вариант 2:

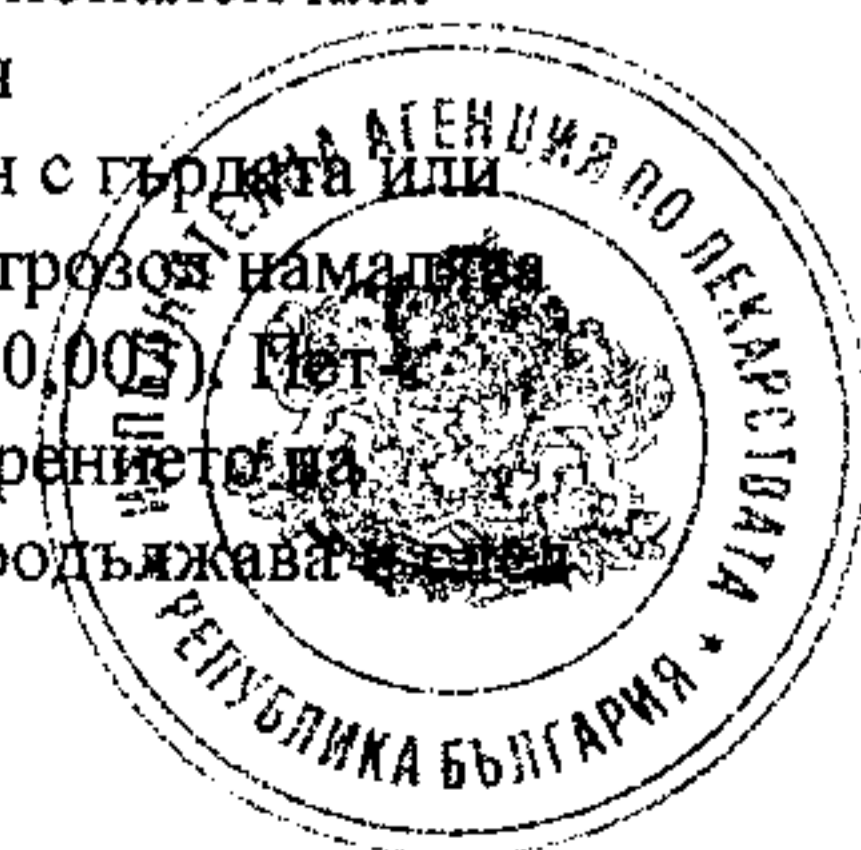
А. Тамоксифен 5 години

Б. Летрозол 5 години

Данните от Таблица 1 отразяват резултати въз основа на данните от монотерапията на всяка група от рандомизирането, както и данни от двете групи със смяна на лечението до 30 дни след датата на смяната. Анализът на монотерапията спрямо последователното ендокринно лечение ще бъде извършен при наличие на необходимия брой събития.

Състоянието на пациентите е проследявано средно 26 месеца, 76% от пациентките са следени повече от 2 години, а 16% (1 252 пациентки) - 5 години или повече.

Първичният критерий на изпитването е свободната от заболяване преживяемост (DFS), която се определя като времето от рандомизацията до най-ранното събитие на локално-регионален или отдалечен рецидив (метастази) на първичното заболяване, развиване на инвазивен контралатерален рак на гърдата, поява на втори основен тумор, който не е свързан с гърдата или смърт от каквато и да е причина без предишно раково заболяване. Лечението с летрозол намалява риска от рецидив с 19% в сравнение с тамоксифен (рискново съотношение 0,81; $P=0,005$). Петгодишните стойности на DFS са 84,0% за летрозол и 81,4% за тамоксифен. Подобрението на преживяемостта без заболяване с летрозол се наблюдава още на 12-тия месец и продължава



5-годишния период. Лечението с летрозол също така значително намалява риска в сравнение с тамоксифен независимо дали е имало предшестваща адювантна химиотерапия (рискovo съотношение 0,72; P=0,018) или не (рискovo съотношение 0,84; p=0,044).

По отношение на вторичния критерий – обща преживяемост – се съобщава за 358 смъртни случая (166 на летрозол и 192 на тамоксифен). Няма значителна разлика между лечението по отношение на общата преживяемост (рискovo съотношение 0,86; P=0,15). Продължителната преживяемост без заболяване (отдалечени метастази)- заместител на общата преживяемост, се различава значително както като цяло (рискovo съотношение 0,73; P=0,001), така и в предварително оформените групи. Летрозол значително намалява риска от системни нарушения със 17% в сравнение с тамоксифен (рискovo съотношение 0,83; P=0,02).

Все пак, няма значителни разлики в полза на летрозол при контралатерален рак на гърдата (рискovo съотношение 0,61; P=0,09). Обяснителният анализ на DSF според нодалния статус показва, че летрозол има значителни предимства пред тамоксифен по отношение намаляване риска от рецидив при пациентки с положителни лимфни възли (HR 0,71; 95% CI 0,59, 0,85; P=0,0002), но не е наблюдавана значителна разлика в лечението при пациентки с отрицателни лимфни възли (HR 0,98; CI 0,77, 1,25; P=0,89). Тази намалена полза при пациентките с отрицателни лимфни възли се потвърждава от един обяснителен анализ (p=0,03).

Пациентките на летрозол са показали по-малко вторични злокачествени тумори в сравнение с тамоксифен (1,9% спрямо 2,4%). Особено е намалена честотата на ендометриалния рак с летрозол в сравнение с тамоксифен (0,2% спрямо 0,4%).

Таблицы 2 и 3 обобщават резултатите. Анализите, обобщени в Таблица 4, пропускат 2 последователни рамена от рандомизирания вариант 1, т.е. вземат под внимание само групите на монотерапия.

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

	Летрозол N=4003	Тамоксифен N=4007	Рискovo съотношение (95% CI)	P-стойност ¹
Свободна от заболяване преживяемост (първична) -събития (дефиниция по протокол, общо)	351	428	0,81 (0,70, 0,93)	0,0030
Продължителна преживяемост свободна от заболяване (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
Системна свободна от заболяване преживяемост (вторична)	323	383	0,83 (0,72, 0,97)	0,0172
Контралатерален рак на гърдата (инвазивен) (вторичен)	19	31	0,61 (0,35, 1,08)	0,0910

CI: доверителен интервал

¹ Логранк тест, според варианта на рандомизация и предшестваща адювантна химиотерапия



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

Свободна от заболяване преживяемост	Рисково съотношение (HR) (95% CI)	р-стойност ¹
Нодален статус		
- Положителен	0,71 (0,59, 0,85)	0,0002
- отрицателен	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		
- положителен	0,81 (0,63, 1,05)	0,1127
- отрицателен	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 без заболяване:		
Нодален статус		
- положителен	0,67 (0,54, 0,84)	0,0005
- отрицателен	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 Кокс за нива на значимост

Таблица 4: Първичен основен анализ: Критерии за ефикасност според варианта на рандомизация за групи на монотерапия (ITT популация)

Критерий	Вариант	Статистика	Летрозол	Тамоксифен
Свободна от заболяване преживяемост (първична, дефиниция по протокол)	1	Събития/брой HR (95% CI), P	100 / 1 546 0,73 (0,56, 0,94), 0,0159	137 / 1 548
	2	Събития/брой HR (95% CI), P	177 / 917 0,85 (0,69, 1,04), 0,1128	202 / 911
	Общо	Събития/брой HR (95% CI), P	277 / 2 463 0,80 (0,68, 0,94), 0,0061	339 / 2 459
Свободна от заболяване преживяемост (изключваща вторични злокачествени образувания)	1	Събития/ брой HR (95% CI), P	80 / 1 546 0,73 (0,54, 0,97), 0,0285	110 / 1 548
	2	Събития/брой HR (95% CI), P	159 / 917 0,82 (0,67, 1,02), 0,0753	187 / 911
	Общо	Събития /брой HR (95% CI), P	239 / 2463 0,79 (0,66, 0,93), 0,0063	297 / 2459
Продължителна преживяемост без заболяване (вторична)	1	Събития /брой HR (95% CI), P	57 / 1 546 0,79 (0,56, 1,12) 0,1913	
	2	Събития/ брой HR (95% CI),P	98 / 917 0,77 (0,59, 1,00), 0,05	



	Общо	Събития /брой	155 / 2 463	196 / 2 459
		HR (95% CI), P	0,78 (0,63, 0,96), 0,0195	
Обща преживяемост (вторична)	1	Събития/ брой	41 / 1 546	48 / 1 548
		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	
	Общо	Събития /брой	139 / 2 463	164 / 2 459
		HR (95% CI), P	0,84 (0,67, 1,06), 0,1340	

P-стойност според теста логранк – разпределение по адювантната химиотерапия за всеки вариант на рандомизация, както и по вариант на рандомизация и адювантна химиотерапия за цялостния анализ

Средната продължителност на лечението (безопасна популация) е била 25 месеца, 73% от пациентките са лекувани повече от 2 години, 22% от пациентките – повече от 4 години. Средната продължителност на проследяването е 30 месеца както за групата на летрозол, така и за тамоксифен.

Нежелани реакции, за които се подозира, че са свързани с проучваното лекарство, се съобщават при 78% от пациентките лекувани с летрозол в сравнение със 73% от тях лекувани с тамоксифен. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при лечение с летрозол са горещи вълни, нощно изпотяване, артралгия, повишение на телесното тегло и гадене. От тях, само артралгията се наблюдава значително по-често при летрозол отколкото при тамоксифен (20% спрямо 13% за тамоксифен). Лечението с летрозол се свързва с по-висок риск от остеопороза (2,2% спрямо 1,29% при тамоксифен). Общо взето, независимо от причинно-следствената връзка, сърдечносъдови/мозъчносъдови инциденти се съобщават по всяко време след рандомизация в сходни съотношения от пациентки и в двете групи на лечение (10,8% за летрозол, 12,2% за тамоксифен). Сред тях, тромбоемболитични събития се съобщават значително по-рядко за летрозол (1,5%) отколкото за тамоксифен (3,2%) ($P < 0,001$), докато сърдечна недостатъчност се наблюдава значително по-често с летрозол (0,9%) отколкото с тамоксифен (0,4%) ($P = 0,006$). Сред пациентките с изходни стойности на общия серумен холестерол в рамките на нормата, повишения в стойностите на общия серумен холестерол повече от 1,5 пъти над ULN се наблюдават при 5,4% от пациентките от групата на летрозол, в сравнение с 1,1% в групата на тамоксифен.

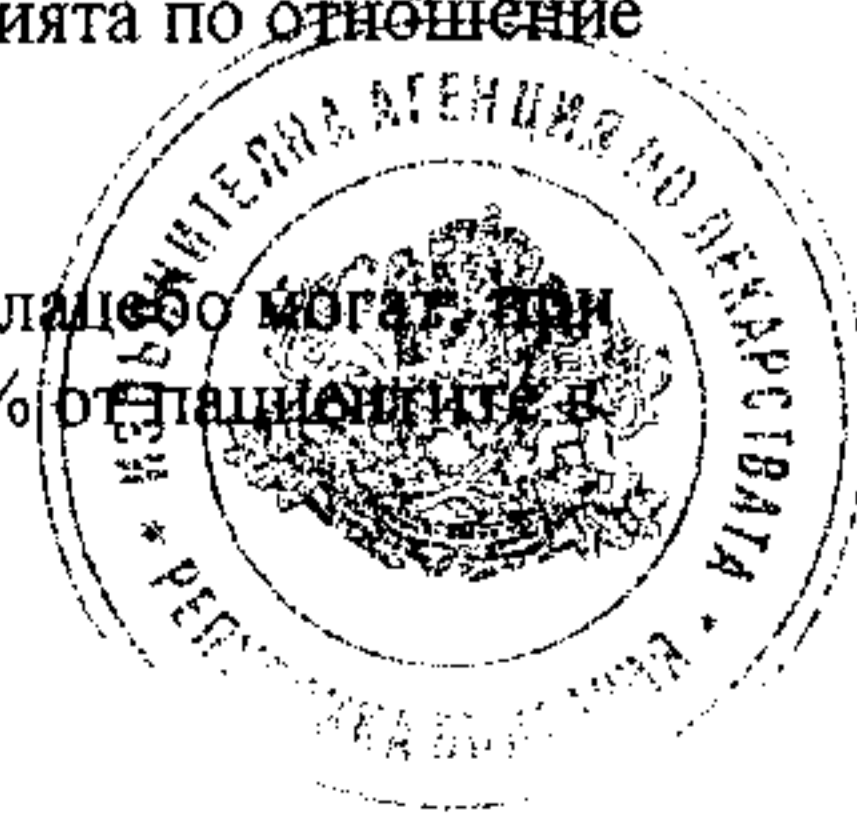
Удължена адювантна терапия

В едно мултицентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, проведено при над 5,100 постменопаузални пациентки с рецептор-позитивен или неизяснен първичен рак на гърдата, пациентките, останали без заболяване след приключване на адювантната терапия с тамоксифен (4.5 до 6 години), са били разпределени на случаен принцип на летрозол или плацебо.

Първичният анализ, извършен при проследяване средно около 28 месеца (25% от пациентките са проследявани най-малко 38 месеца) показва, че летрозол намалява риска от рецидив с 42% в сравнение с плацебо (рискowo съотношение 0,58; $P = 0,00003$). Статистически значими резултати по отношение на DFS в полза на летрозол се наблюдават независимо от нодалния статус – отрицателни лимфни възли: рискowo съотношение 0,48; $P = 0,002$; положителни лимфни възли: рискowo съотношение 0,61; $P = 0,002$.

За вторичния критерий на общата преживяемост (OS) се съобщават общо 113 смъртни случая (51 с летрозол, 62 на плацебо). В общ план няма значителни разлики между лечението по отношение на OS (рискowo съотношение 0,82; $P = 0,29$).

След това проучването продължава без смесване и пациентите от групата на плацебо могат, при желание, да преминат на летрозол. След приключване на изпитването, над 60% от пациентките в



групата на плацебо, подлежащи на смяна на терапията, са изяви́ли желание да преминат на летрозол (т.е. популацията на удължена адювантна терапия). Пациентките, преминали на летрозол от плацебо, не са имали адювантна терапия с тамоксифен средно 31 месеца (от 14 до 79 месеца).

Осъвременени анализи с насоченост към лечение са правени при проследяване средно 49 месеца. В групата на летрозол най-малко 30% от пациентите са лекувани 5 години, а 59% са имали най-малко 4 години проследяване. В осъвременения анализ на DFS летрозол значително намалява риска от рецидивирание на рак на гърдата в сравнение с плацебо (рисково съотношение 0,68; 95% CI 0,55, 0,83; P=0,0001). Летрозол също така значително намалява възможността от поява на нов инвазивен контралатерален рак с 41 % в сравнение с плацебо (съотношение 0,59; 95% CI 0,36, 0,96; P=0,03). Няма значителни разлики по отношение на продължителната преживяемост без заболяване или общата преживяемост.

Осъвременените резултати (средна продължителност на проследяване 40 месеца) от едно подизпитване (включени 226 пациенти) на костната минерална плътност (BMD) показват, че на втората година, в сравнение с изходните стойности, пациентките на летрозол показват по-изразено намаление на костна минерална плътност на цялата бедрена кост (средно намаление 3,8% в костната минерална плътност на бедрената кост сравнено със средно намаление 2,0% в групата на плацебо (P=0,012, коригирано за употреба на бифосфонати, P=0,018). Пациентките на летрозол се свързват с по-изразено намаление на минералната костна плътност в лумбалната област на гръбначния стълб, макар, че разликата не е значителна.

Едновременният допълнителен прием на калций и витамин Д е задължителен при това проучване за BMD.

Осъвременените резултати (средна продължителност на проследяване 50 месеца) от подизпитване за липиден профил (записани 347 пациентки) не показват значителни разлики между групите на летрозол и плацебо по отношение на общия холестерол или липидните фракции.

В осъвременения анализ на основното проучване 11,1% от пациентките на летрозол съобщават за сърдечносъдови нежелани реакции по време на лечението в сравнение с 8,6% в групата на плацебо до смяна на лечението. Тези нежелани реакции включват инфаркт на миокарда (летрозол 1,3%, плацебо 0,9%); ангина пекторис налагаща хирургична намеса (летрозол 1,0%, плацебо 0,8%), новопоявила се или влошаваща се ангина пекторис (летрозол 1,7% спрямо плацебо 1,2%), тромбоемолитични инциденти (летрозол 1,0%, плацебо 0,6%) и мозъчносъдов инцидент (летрозол 1,7% спрямо плацебо 1,3%).

Не са отбелязани значителни разлики в общите физически и психически показатели, което показва, че в общ план летрозол не влошава качеството на живот в сравнение с плацебо. Терапевтични разлики в полза на плацебо се наблюдават при изследване на пациентки по отношение на показатели, свързани с физическо функциониране, телесна болка, жизненост, сексуални и вазомоторни функции. Макар и статистически значими, тези разлики нямат клинично приложение.

Лечение първа линия

Едно контролирано двойно-сляпо проучване сравнява летрозол 2,5 mg с тамоксифен 20 mg като терапия първа линия на постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата. При 907 жени летрозол е имал преимущества пред тамоксифен по отношение времето до прогресия (първичен критерий) и общия терапевтичен отговор, времето до неуспех на лечението и клинична полза. Резултатите са обобщени в Таблица 5.



Таблица 5: Резултати от междинно проследяване 32 месеца

Вариант	Статистика	Летрозол n=453	Тамоксифен n=454
Време до прогресия	Средно (95% CI за средно) Рисково съотношение (HR) (95% CI HR) P	9,4 месеца (8,9, 11,6 месеца) 0,72 (0,62, 0,83) <0,0001	6,0 месеца (5,4, 6,3 месеца)
Обективен терапевтичен отговор (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI for rate) Съотношение на шансовете (Odds ratio) (95% CI за odds ratio) P	(28, 36%) 1,78 (1,32, 2,40) 0,0002	(17, 25%)
Обща клинична полза	CR+PR+NC \geq 24 седмици Odds ratio (95 % CO for odds ratio) P	226 (50%) 1,62 (1,24, 2,11) 0,0004	173 (38%)
Време до терапевтичен неуспех	Средно (95 % за средно) Рисково съотношение (95 % CI за HR) P	9,1 месеца (8,6, 9,7 месеца) 0,73 (0,64, 0,84) <0,0001	5,7 месеца (3,7, 6,1 месеца)

Времето до прогресия е било значително по-дълго, а терапевтичният отговор значително по-висок за летрозол отколкото за тамоксифен при пациентки с тумори с неизяснен рецепторен статус, както и с позитивен рецепторен статус. По същия начин времето до прогресия е било значително по-дълго, а терапевтичният отговор значително по-висок за летрозол независимо дали е провеждана адювантна анти-естроген терапия. Времето до прогресия е било значително по-дълго за летрозол независимо от доминиращото място на заболяването. Средното време до прогресия е било почти двойно по-дълго за летрозол при пациентки с нарушения само в меките тъкани (средно 12,1 месеца за летрозол, 6,4 месеца за тамоксифен) и при пациентки с висцерални метастази (средно 8,3 месеца за летрозол, 4,6 месеца за тамоксифен). Терапевтичният отговор е бил значително по-висок за летрозол при пациентки с нарушения само в меките тъкани (50% спрямо 34% за летрозол и тамоксифен съответно) и за пациентки с висцерални метастази (28% летрозол спрямо 17% тамоксифен).

Проучването дава възможност на пациентките при прогресия да преминат на друга терапия или да отпаднат от изпитването. Около 50% от пациентките са преминали в противоположната група на лечение и преминаването е било завършено за 36 месеца. Средното време на промяна в лечението е 17 месеца (летрозол към тамоксифен) и 13 месеца (тамоксифен към летрозол).

Използването на летрозол в терапия първа линия на авансирал рак на млечната жлеза е довело до средна обща преживяемост от 34 месеца, сравнена с 30 месеца за тамоксифен (логранк тест $P=0,53$, не е значително). По-добрата преживяемост се свързва с letrozole до най-малко 24 месеца. Преживяемостта от 24 месеца е 64% за групата на летрозол спрямо 58% за групата на тамоксифен. Отсъствието на преимущество за летрозол по отношение на общата преживяемост може да се обясни с кръстосания характер на проучването.



Общата продължителност на ендокринната терапия (времето до химиотерапия) е 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) (логранк тест $P=0,0047$).

Лечение втора линия

Две контролирани клинични изпитвания сравняват две дози летрозол (0,5 mg и 2,5 mg) с мегестрол ацетат и аминоклутетимид, съответно, при постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата, лекувани с анти-естрогени.

Времето до прогресия не е значително по-различно между летрозол 2,5 mg и мегестрол ацетат ($P=0,07$). Статистически значими разлики са наблюдавани в полза на летрозол 2,5 mg в сравнение с мегестрол ацетат по отношение на общия терапевтичен отговор на тумора (24% спрямо 16%, $P=0,04$) и до времето на терапевтичен неуспех ($P=0,04$). Общата преживяемост не показва значителна разлика между двете групи ($P=0,2$).

Във второто проучване терапевтичният отговор не се различава значително между летрозол 2,5 mg и аминоклутетимид ($P=0,06$). Летрозол 2,5 mg е със статистически предимства пред аминоклутетимид по отношение времето до прогресия ($P=0,008$), времето до терапевтичен неуспех ($P=0,003$) и обща преживяемост ($P=0,002$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Летрозол се абсорбира бързо и изцяло в храносмилателния тракт (средна абсолютна бионаличност 99,9%). Приемът на храна леко намалява абсорбцията (средно t_{max} 1 час на гладно спрямо 2 часа след ядене; и средно C_{max} $129 \pm 20,3$ pmol/litre на гладно спрямо $98,7 \pm 18,6$ pmol/litre след ядене), но степента на абсорбция (AUC) не се променя. Слабият ефект върху абсорбцията не е от клинично значение и затова летрозол може да се приема без оглед на храненето.

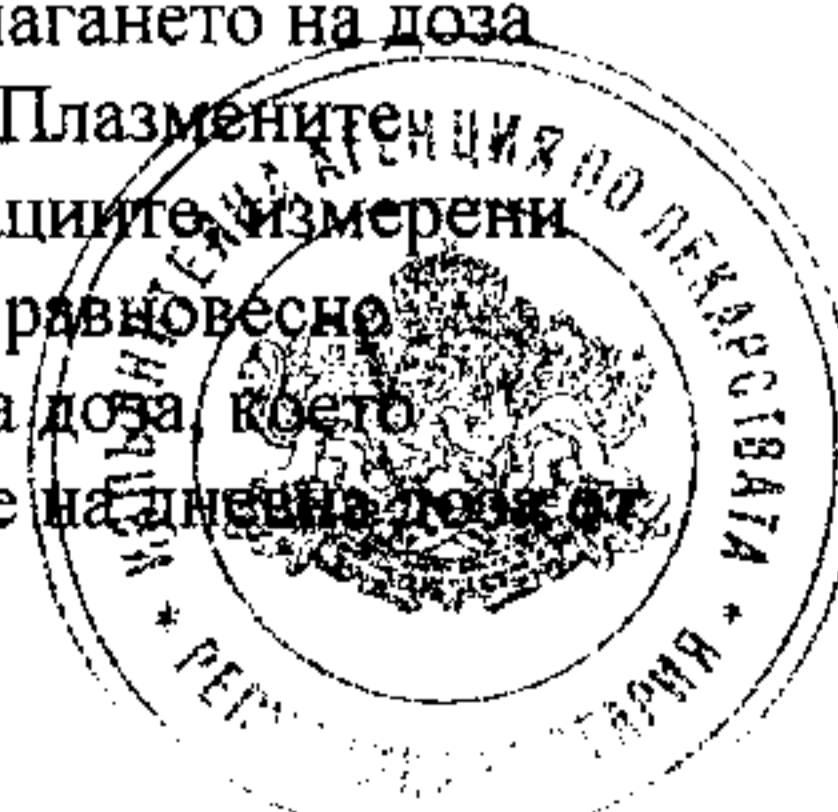
Разпределение

Летрозол се свързва с плазмените протеини в около 60%, главно с албумин (55%). Концентрацията на летрозол в еритроцитите е около 80% от тази в плазмата. След прилагането на 2,5 mg ^{14}C -белязан летрозол, около 82% от радиоактивността в плазмата остава като непроменено съединение. Ето защо системната експозиция на метаболити е ниска. Летрозол бързо и изцяло се разпределя в тъканите. Неговият обем на разпределение в равновесно състояние е около $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Метаболизъм и елиминиране

Метаболитният клирънс до фармакологически неактивен карбинол метаболит е основният път за елиминиране на летрозол ($CL_m=2,1$ l/h), но е сравнително бавен в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 l/h). Цитохром P450 изоензими 3A4 и 2A6 могат да преобразуват летрозол в този метаболит. Образоването на незначителни неидентифицирани метаболити и директната бъбречна и фекална екскреция играят незначителна роля в общата елиминация на летрозол. 2 седмици след прилагане на 2,5 mg ^{14}C -белязан летрозол на здрави доброволци – жени в менопауза, $88,2 \pm 7,6$ % от радиоактивността се открива в урината и $3,8 \pm 0,9$ % във фекалите. Най-малко 75% от радиоактивността открита в урината до 216 час ($84,7 \pm 7,8$ % от дозата) се причислява към глюкуронида на карбинол метаболит, около 9% - на два неидентифицирани метаболита и 6% - на непроменения летрозол.

Терминалният елиминационен полуживот в плазмата е около 2 дни. След прилагането на доза 2,5 mg на ден, равновесни състояния се достигат в рамките на 2 до 6 седмици. Плазмените концентрации в равновесно състояние са около 7 пъти по-високи от концентрациите, измерени след единична доза от 2,5 mg, а те са 1,5 до 2 пъти по-високи от стойностите в равновесно състояние, предвидени въз основа на концентрациите, измерени след единична доза, което показва слаба не-линейност във фармакокинетиката на летрозол при прилагане на дневна доза от



2,5 mg. Тъй като нивата в равновесно състояние се поддържат дълго време, можем да заключим, че няма продължително акумулиране на летрозол.

Възрастта не оказва ефект върху фармакокинетиката на летрозол.

Специални популации

В едно проучване с участието на 19 доброволци с различна степен на бъбречно увреждане (24-часов креатининов клирънс 9-116 ml/min) не е установен ефект върху фармакокинетиката на летрозол след единична доза от 2,5 mg. В подобно проучване с участието на индивиди с различна степен на чернодробно увреждане, средните стойности на AUC при доброволци с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B) са 37% по-високи отколкото при нормални индивиди, но все пак в рамките на стойностите, измерени при индивиди без увреждане на чернодробната функция. В едно проучване, което сравнява фармакокинетиката на летрозол след единична перорална доза, приложена на 8 мъже –доброволци с чернодробна цироза и тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C) с тази при здрави доброволци (N=8), AUC и $t_{1/2}$ се увеличават с 95 и 187% съответно. По тази причина, летрозол трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти и след преценка на съотношението полза/риск.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проведени предклинични проучвания за безопасност със стандартни животински видове, не са установени данни за системна или органна токсичност.

Летрозол показва ниска степен на остра токсичност при гризачи при експозиция от 2000 mg/kg. При кучета летрозол предизвиква признаци на умерена токсичност при 100 mg/kg.

При проучвания за токсичност с многократни дози, проведени с плъхове и кучета за период до 12 месеца, основните резултати могат да се обяснят с фармакологичното действие на лекарствената съставка. И при двата вида нивото на ефекта без нежелани реакции е 0,3 mg/kg.

Изпитванията *in vitro* и *in vivo* за мутагенния потенциал на летрозол не показват генотоксичност.

В едно 104-седмично проучване при плъхове за карциногенност, при мъжките плъхове не са намерени свързани с лечението тумори. При женските плъхове е установена намалена честота на доброкачествени и злокачествени тумори на млечната жлеза при всички дози летрозол.

Пероралното приложение на летрозол при плъхове води до слабо увеличение на случаите на малформации на плода сред лекуваните животни. Не е възможно да се докаже, обаче, дали това се дължи индиректно на фармакологичните свойства на лекарството (инхибиране на биосинтезата на естрогена) или на директното действие на самия Летрозол (виж препоръките в т. 4.3 и 4.6).

Предклиничните данни от изпитвания с животни се ограничават до свързаните с познатото фармакологично действие, което единствено има отношение към безопасността при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Натриев нишестен глюколат (тип А)

Микрикристална целулоза

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Филмово покритие



Поливинилов алкохол
Талк
Макрогол 3350
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид жълт (E172)

6.2 Несъвместимости
Неприложимо

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

Блистери Al/PVC
Флаконите с таблетки (HDPE) се затварят с устойчива на отваряне от деца винтова капачка (HDPE/PP/LDPE)

Опаковка:
Блистери: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 филмирани таблетки
Флакони с таблетки: 30 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и друга обработка
Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърля съгласно местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Исландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
Юли 2009

