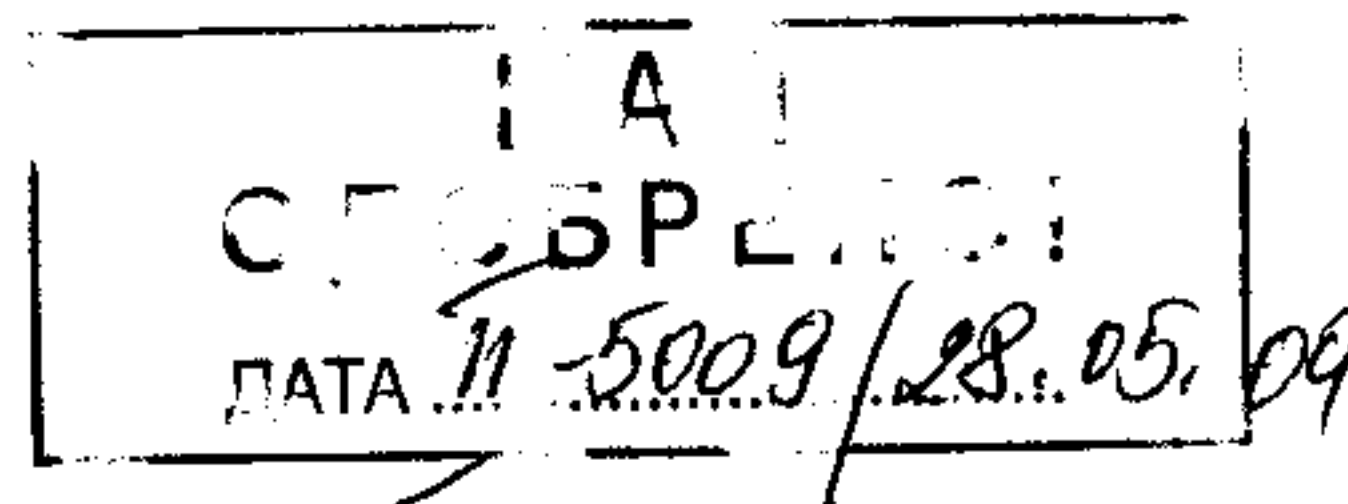


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Letrozol Polpharma 2.5 mg, film-coated tablets
Летрозол Полфарма 2.5 mg, филмирани таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2.5 mg letrozole / летрозол.
Помощно вещество: всяка таблетка съдържа 61.5 mg lactose monohydrate / лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.
Жълти филмирани, кръгли, двойно изпъкнали таблетки с надпис L900 от едната страна и 2.5 от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Адювантна терапия на жени в менопауза с хормоно-зависим рак на гърдата в ранен стадий.
 - Удължена адювантна терапия на хормоно-зависим рак на гърдата в ранен стадий при жени в менопауза, които преди това са били на стандартна адювантна терапия с тамоксифен в продължение на 5 години.
 - Първа линия терапия при жени в 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 хормоно-независим рак на гърдата.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни и пациентки в напреднала възраст

Препоръчаната доза letrozole 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 letrozole трябва да продължи до прогресия на тумора.

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

Letrozole е противопоказан при:

- Пациентки със свръхчувствителност към letrozole 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 се определи нивото на естрадиола преди началото на лечението, за да се установи ясно менопаузалния статус.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

Letrozole 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 letrozole трябва да се прилага с повишено внимание и след внимателна преценка на съотношението риск/полза /виж точка 5.2/.

Ефект върху костите

Letrozole 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 letrozole. 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 състоянието им да се следи за остеопороза преди и след лечение с letrozole. Лечението или профилактиката на остеопороза трябва да започне, когато е необходимо, и внимателно да се мониторира /виж точка 4.8/.

Таблетките letrozole съдържат лактоза. Пациенти с редките наследствени заболявания галактозна непоносимост, тежка лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клиничните проучвания с циметидин и варфарин показват, че едновременното приложение на letrozole 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 letrozole в комбинация с други противоракови лекарства.



In vitro, letrozole инхибира цитохром P450 изоензим 2A6 и в умерена степен 2C19. CYP2A6 и CYP3A4 не играят важна роля за метаболизма на лекарството. Затова е необходимо повишено внимание при едновременното приложение на лекарства, чиято диспозиция зависи главно от тези изоензими и чийто терапевтичен индекс е малък.

4.6 Бременност и кърмене

Жени с перименопаузален статус или с детороден потенциал

Лекарят трябва да обсъди необходимостта от тест за бременност преди да назначи лечение с letrozole, 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 letrozole е противопоказана по време на бременност /виж т. 4.3 и 5.3/.

Кърмене

Употребата на letrozole е противопоказана по време на кърмене /виж т. 4.3/.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При употреба на letrozole се наблюдават умора и замаяване, а в по-редки случаи и сънливост. Ето защо се препоръчва повишено внимание при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Letrozole 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 letrozole за метастазирал рак, при около 70-75% от пациентките на адювантна терапия /както на letrozole така и на тамоксифен/ и при около 40% от пациентките на удължена адювантна терапия /както на letrozole 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 letrozole, 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 честота, но не клинично значима, на остеопороза и костни фрактури при пациентки на letrozole 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 /26.8% 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 letrozole са наблюдавани подобни нежелани реакции. Наблюдавани са и по-чести



реакции на остеопороза и костни фрактури по всяко време след рандомизиране, при пациентки на letrozole отколкото при тези на плацебо /12.3% спрямо 7.4% и 10.9% спрямо 7.2% съответно/. При пациентки преминали на letrozole 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 letrozole и тамоксифен съответно: тромбоемболитични 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 letrozole.

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 ($< 1/10,000$) включително и изолирани случаи.

Таблица 1:

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 повърхностен и дълбок тромбоза/, хипертония, исхемични сърдечносъдови инциденти

Редки: белодробна емболия, артериална тромбоза, мозъчно-съдови инциденти

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 съединителната 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 случаи на предозиране с letrozole.

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, АТС код: L02B G04

Нестероиден инхибитор на ароматазата /инхибитор на биосинтезата на естрогена/, антинеопластичен агент

Фармакодинамични ефекти

Елиминирането на естроген-медиращата растежа стимулация е предпоставка за повлияване на тумора в случаите, когато растежа на туморна тъкан зависи от присъствието на естрогени и се използва ендокринно лечение. При жените след настъпването на менопауза естрогените 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 изоензим, 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 letrozole потискат нивата 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 letrozole е високо специфично. Не се наблюдава увреждане на стероидогенезата на надбъбречната жлеза. При постменопаузални пациентки, лекувани с дневна доза letrozole 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 5mg не показва отслабване на продукцията на алдостерон или кортизол. Следователно не е необходимо допълване на лечението с глюкокортикоиди и минералокортикоиди.

Не са установени промени в плазмените концентрации на андрогените /андростендион и тестостерон/ при здравите постменопаузални пациентки след приемане на единични дози от 0.1, 0.5 и 2.5 mg letrozole, както и в плазмените концентрации на андростендион при пациентките в менопауза след приемане на дневни дози от 0.1 до 5mg, 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 letrozole при пациентките, нито пък функцията на щитовидната жлеза, отчетена чрез тестове за TSH, T4 и T3.

Адювантна терапия

При едно мултицентрово, двойно –сляпо проучване са били рандомизирани над 8000 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. Letrozole за 5 години
- В. Тамоксифен за 2 години, след което летрозол 3 години
- Г. Letrozole 2 години, след което тамоксифен 3 години

Вариант 2:

- А. Тамоксифен 5 години
- Б. Letrozole 5 години

Давните от Таблица 2 отразяват резултати от мониторирането 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% /1252 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 letrozole намалява риска от рецидив с 19% в сравнение с тамоксифен /рисково съотношение 0.81; P=0.003/. Пет-годишните стойности на DFS са 84.0% за letrozole и 81.4% за тамоксифен. Подобриенето на преживяемостта без заболяване с letrozole се наблюдава още от 12 месец и продължава и след 5-годишния период. Лечението с letrozole също така значително намалява риска в сравнение с тамоксифен независимо дали е имало предшестваща адювантна терапия /рисково съотношение 0.72; P=0.018/ или не /рисково 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 /рисково съотношение 0.86; P=0.15/. Продължителната преживяемост без заболяване /отдалечени метастази/- заместител на общата преживяемост, се различава значително както като цяло /рисково съотношение 0.73; P=0.001/, така и в предварително оформените групи. Letrozole значително намалява риска от системни нарушения със 17% в сравнение с тамоксифен /рисково съотношение 0.83; P=0.02/.

Все пак, няма значителни разлики в полза на letrozole при контралатерален рак на гърдата /рисково съотношение 0.61; P=0.09/. Обяснителният анализ на DSF според нодалния статус показва, че letrozole 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). (p=0.03). Тази намалена полза при пациентките с отрицателни лимфни възли се потвърждава от един обяснителен анализ /p=0.03/.

Пациентките на letrozole са показали по-малко вторични злокачествени тумори в сравнение с тамоксифен /1.9% спрямо 2.4%/. Особено е намалена честотата на ендометриалния рак с letrozole в сравнение с тамоксифен /0.2% спрямо 0.4%/.

Таблица 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)

	Letrozole n=4003	Тамоксифен n=4007	Рисково съотношение (95% CI) ¹	P-стойност
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)	



Системна свободна от заболяване преживяемост /вторична/	323	383	0.83 (0.72, 0.97)	0.0172
Контралатерален рак на гърдага (инвазивен) /вторичен/	19	31	0.61 (0.35, 1.08)	0.0910

¹ CI: доверителен интервал

² Логранк тест, според варианта на рандомизация и предшестваща 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)	p-стойност ²
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
Предишна адювантна химиотерапия		
- да	0.69 (0.50, 0.95)	0.0242
- не	0.75 (0.60, 0.95)	0.0184

¹ CI: доверителен интервал

² 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	Letrozole	Тамоксифен
Свободна от заболяване преживяемост (първична, дефиниция по протокол)	1	Събития/брой	100/1546	137/1548
	2	HR ¹ (95% CI ²), P ³	0.73 (0.56, 0.94),	
		Събития/брой	0.0159	202/911
		HR(95% CI ²), P	177/917	
Свободна от заболяване преживяемост (изключваща вторични	Общо	Събития/брой	0.85 (0.69, 1.04),	339 / 2459
		HR(95% CI), P	0.1128	
	1	Събития/ брой	277/ 2463	
	2	HR(95% CI), P	0.80 (0.68, 0.94),	
	Събития/брой	0.0061		
	HR(95% CI), P	80/ 1546		



злокачествени образувания)	Общо	Събития /брой HR(95% CI),P	0.73 (0.54, 0.97), 0.0285 159 / 917	297/ 2459
Продължителна преживяемост без заболяване (вторична)	1	Събития /брой HR(95% CI),P	0.82 (0.67, 1.02), 0.0753	72/ 1548
	2	Събития/ брой HR(95% CI),P	239 /2463 0.79 (0.66, 0.93), 0.0063	124/ 911
Обща преживяемост (вторична)	Общо	Събития /брой HR(95% CI),P	0.0063	196/ 2459
	1	Събития/ брой HR(95% CI),P	57/ 1546 0.79 (0.56, 1.12)	48/ 1548
	2	Събития/ брой HR(95% CI),P	0.1913 98/ 917	116/ 911
	Общо	Събития /брой HR(95% CI),P	0.77 (0.59, 1.00), 0.0532 155/ 2463	164/ 2459
			0.78 (0.63, 0.96), 0.0195 41 / 1546	
		0.86 (0.56, 1.30), 0.4617 98 / 917		
		0.84 (0.64, 1.10), 0.1907 139/ 2463		
		0.84 (0.67, 1.06), 0.1340		

¹ HR= рисково съотношение

² CI= доверителен интервал

³ 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 лекарството от проучването, се съобщават при 78% от пациентките лекувани с letrozole в сравнение със 73% от пациентките на тамоксифен. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при лечение с letrozole са горещи вълни, нощно изпотяване, артралгия, повишение на телесното тегло и гадене. От тях, само артралгията се наблюдава значително по-често при letrozole отколкото при тамоксифен (20% спрямо 13% за тамоксифен). Лечението с letrozole 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 пропорции от пациентки и в двете групи на лечение (10.8% за letrozole, 12.2% за тамоксифен). Сред тях, тромбоемболитични събития се съобщават значително по-рядко за letrozole (1.5%) отколкото за тамоксифен (3.2%) ($P < 0.001$), докато сърдечна недостатъчност се наблюдава значително по-често с letrozole (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 5 пъти над ULN се наблюдават при 5.4% от пациентките от групата на letrozole, в сравнение с 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 letrozole или плацебо.

Първичният анализ, извършен при проследяване средно около 28 месеца (25% от пациентките са проследявани най-малко 38 месеца) показва, че letrozole 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 letrozole 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 letrozole, 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 да бъде сляпо и пациентите от групата на плацебо могат, при желание, да преминат на letrozole. След като изпитването вече не е сляпо, над 60% от пациентите в групата на плацебо, подлежащи на смяна на терапията, са изявили желание да преминат на letrozole (т.е. популацията на удължена адювантна терапия). Пациентките, преминали на letrozole 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 letrozole най-малко 30% от пациентите са лекувани 5 години, а 59% са имали най-малко 4 години проследяване. В осъвременения анализ на DFS letrozole значително намалява риска от рецидивирание на рак на гърдата в сравнение с плацебо (рискowo съотношение 0.68; 95% CI 0.55, 0.83; $P=0.0001$). Letrozole също така значително намалява възможността от поява на нов инвазивен контралатерален рак с 41% в сравнение с плацебо (съотношение 0.59; 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 letrozole 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 letrozole 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 letrozole и плацебо по отношение на общия холестерол или липидните фракции.

В осъвременения анализ на основното проучване 11.1% от пациентките на letrozole 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 (letrozole 1.3%, плацебо 0.9%); ангина пекторис налагаща хирургическа намеса (letrozole 1.7%, плацебо 0.8%), новопоявила се или влошаваща се ангина пекторис (letrozole 1.7%, плацебо 1.2%), тромбоемолитични инциденти (letrozole 1.0%, плацебо 0.6%) и мозъчносъдов инцидент (letrozole 1.7% спрямо плацебо 1.3%).



Не се отбелязани значителни разлики в общите физически и психически показатели, което показва, че в общ план letrozole 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 letrozole 2.5 mg с тамоксифен 20 mg като терапия първа линия на постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата. При 907 жени letrozole 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	Letrozole 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 letrozole независимо дали е провеждана адювантна анти-естроген терапия. Времето до прогресия е било значително по-дълго за letrozole независимо от доминиращото място на заболяването. Средното време до



прогресия е било почти двойно по-дълго за letrozole при пациентки със заболявания само в меките тъкани (средно 12.1 месеца за letrozole, 6.4 месеца за тамоксифен) и при пациентки с висцерални метастази (средно 8.3 месеца за letrozole, 4.6 месеца за тамоксифен).

Терапевтичният отговор е бил значително по-висок за letrozole при пациентки със заболявания само в меките тъкани (50% спрямо 34% за letrozole и тамоксифен съответно) и за пациентки с висцерални метастази (28% letrozole 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 (letrozole към тамоксифен) и 13 месеца (тамоксифен към letrozole). Средното време на промяна в лечението е 17 месеца (letrozole към тамоксифен) и 13 месеца (тамоксифен към letrozole). Използването на letrozole 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 letrozole спрямо 58% за групата на тамоксифен. Отсъствието на преимущество за letrozole 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 letrozole (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 letrozole (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 letrozole 2.5 mg и мегестрол ацетат ($P=0.07$). Статистически значими разлики са наблюдавани в полза на letrozole 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 групите ($P=0.2$).

Във второто проучване терапевтичният отговор не се различава значително между letrozole 2.5 mg и аминоклутетимид ($P=0.06$). Letrozole 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

Letrozole 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 ± 20.3 pmol/litre на гладно спрямо 98.7 ± 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

Letrozole се свързва с плазмените протеини в около 60%, главно с албумин (55%). Концентрацията на letrozole в еритроцитите е около 80% от тази в плазмата. След прилагането на 2.5 mg ^{14}C - белязан letrozole, около 82% от радиоактивността в плазмата остава като непроменено съединение. Ето защо системната експозиция на метаболити е ниска. Letrozole бързо и изцяло се разпределя в тъканите. Неговият обем на разпределение в равновесно състояние е около 1.87 ± 0.47 l/kg.



Метаболизъм и елиминиране

Метаболитният клирънс до фармакологически неактивен карбинол метаболит е основният път за елиминиране на letrozole ($CL_m=2.1$ 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. Образуването на незначителни неидентифицирани метаболити и директната бъбречна и фекална екскреция играят незначителна роля в общата елиминация на letrozole. 2 седмици след прилагане на 2.5 mg ^{14}C -белязан letrozole 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 letrozole.

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 letrozole 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.

Letrozole 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 letrozole 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

Микрокристална целулоза (E460)

Царевично нишесте, прежелатинирано

Натриев глюколат

Магнезиев стеарат (E572)

Колоидален силициев диоксид (E551)

Филмово покритие

Макрогол (PEG 8000)

Талк (E553b)

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение .

6.5 Данни за опаковката

Блистери PVC/алуминий

Опаковки: 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 таблетки в картонена кутия.

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

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA

19 Pelplińska Str., 83-200 Starogard Gdański, Полша



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

<{{ДД/ММ/ГГГГ}}> <{{ДД месец ГГГГ}}>

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<{{ММ/ГГГГ}}>

