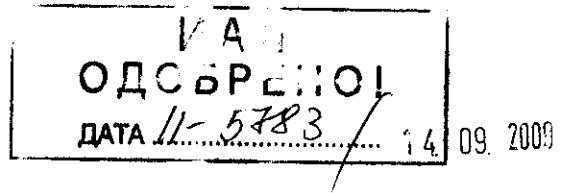


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TROZEL 2,5 mg film-coated tablets
ТРОЗЕЛ 2,5 mg филмирани таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg letrozole (летрозол).
Съдържа също и Sunset Yellow FCF (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Жълти, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с шамповано „2.5” от едната страна и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Адювантна терапия при жени в менопауза с хормоно-зависим рак на гърдата в начален стадий.
- Удължена адювантна терапия на хормоно-зависим ранен рак на гърдата при жени в менопауза, които преди това са били лекувани с тамоксифен като стандартна адювантна терапия в продължение на 5 години.
- Терапия на първи избор при жени в менопауза с хормоно-зависим авансирал рак на гърдата.
- Лечение на авансирал рак на гърдата при жени в естествена или изкуствено индуцирана менопауза след рецидив или прогресия на заболяването, които преди това са били лекувани с антиестрогени.

Ефективността на продукта не е установена при пациенти с хормоно-независим карцином на млечната жлеза.

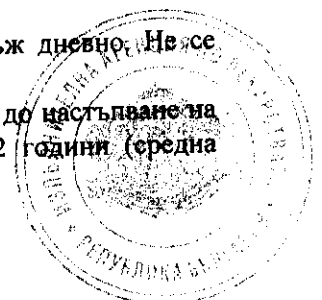
4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение

Възрастни и пациентки в напреднала възраст

Препоръчаната дозировка Trozel 2,5 mg филмирани таблетки е 2,5 mg веднъж дневно. Не се налага промяна на дозата при жени в напреднала възраст.

При адювантна терапия се препоръчва лечението да продължи до 5 години или до настъпване на рецидив на тумора. Клиничният опит в подобни ситуации е за период от 2 години (средна продължителност на лечението 25 месеца).



Клиничният опит по отношение на удължена адювантна терапия е 4 години (средна продължителност на лечението).

При пациентки с авансирал или метастазирал тумор лечението с Trozel 2,5 mg филмирани таблетки трябва да продължи дотогава, докато развитието на тумора е налице.

Деца

Не се прилага при деца.

Пациентки с чернодробна и/или бъбречна недостатъчност

Не е необходимо коригиране на дозата при пациентки с бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс ≥ 30 ml/min.

Наличните данни за пациентки с бъбречна недостатъчност и креатининов клирънс под 30 ml/min не са достатъчни, както и за тези с тежка чернодробна недостатъчност (виж т. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и т. 5.2. Фармакокинетични свойства)

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациентки, при които постменопаузалният статус не е ясен, трябва да се изследват нивата на LH, FSH и/или на естрадиола преди началото на лечението, за да се изясни точно менопаузалният статус.

Бъбречна недостатъчност

Trozel 2,5 mg филмирани таблетки не е проучван при достатъчен брой пациентки с креатининов клирънс под 10 ml/min. При такива пациентки трябва внимателно да се прецени потенциалният риск/полза преди започване на лечението с Trozel 2,5 mg филмирани таблетки.

Чернодробна недостатъчност

Trozel 2,5 mg филмирани таблетки е проучван при ограничен брой пациентки с карцином без метастази и различна степен на чернодробно увреждане: лека до умерено тежка и тежка чернодробна недостатъчност. При доброворци мъже, без онкологично заболяване и с тежко чернодробно заболяване (цироза, степен C по Child-Pugh), стойностите на системната експозиция и крайният полуживот са приблизително двойно по-високи в сравнение с тези при здрави доброволци. Поради това Trozel 2,5 mg филмирани таблетки трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациентки и след внимателна преценка на съотношението потенциален риск/полза (виж т. 5.2. Фармакокинетични свойства).

Ефекти върху костите

Trozel 2,5 mg филмирани таблетки е мощен естроген-понижаващ продукт. При адювантна и удължена адювантна терапия средната продължителност на проследяване на пациентките от 30 до 49 месеца не е достатъчна да се оцени напълно риска от фрактури, свързан с продължителната употреба на Trozel 2,5 mg филмирани таблетки. Жените с анамнеза за остеопороза и/или фрактури, както и тези, които са с повишен риск от развитие на остеопороза трябва да бъдат изследвани за костна плътност чрез костна денситометрия преди да бъдат включени на адювантна терапия и да бъдат проследявани за остеопороза по време и след приключване на лечението с летрозол. Ако е необходимо, трябва да се започне лечение или профилактика на остеопорозата и внимателно да бъде проследявана (виж т. 4.8. Нежелани лекарствени реакции).



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 Trozel 2,5 mg филмирани таблетки с тези лекарства не води до клинично значими лекарствени взаимодействия.

Също така, при преглед на проведените клинични изследвания не са установени доказателства за клинично значими взаимодействия при пациентки, приемащи други често предписвани лекарствени продукти.

До момента няма клиничен опит с прилагането на Trozel 2,5 mg филмирани таблетки в комбинация с други противоракови средства.

In vitro летрозол инхибира цитохром P-450 изоензимите 2A6 и също умерено и 2C19. Ето защо е необходимо повишено внимание при едновременно приложение на лекарства, чиято диспозиция зависи главно от тези изоензими и имат тесен терапевтичен индекс.

4.6 Бременност и кърмене

Жени преди менопауза или в детеродна възраст

Лекарят трябва да обсъди необходимостта от провеждане на тест за бременност и подходяща контрацепция при жени в детеродна възраст (т.е. жени преди менопауза или такива с наскоро настъпила постменопауза) докато техния постменопаузален статус не се установи напълно (виж т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и т. 5.3. Предклинични данни за безопасност).

Бременност

Trozel 2,5 mg филмирани таблетки е противопоказан за приложение по време на бременност (виж т. 4.3. Противопоказания)

Кърмене

Trozel 2,5 mg филмирани таблетки е противопоказан по време на кърмене (виж т. 4.3. Противопоказания).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Препоръчва се повишено внимание при шофиране и работа с машини, тъй като при прилагането на Trozel 2,5 mg филмирани таблетки са наблюдавани отпадналост и световъртеж, и понякога сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Trozel 2,5 mg филмирани таблетки обикновено се понася добре при всички проучвания като терапия на първи и втори избор на напреднал стадий на рак на гърдата, както и при адювантна терапия на начален стадий на рак на гърдата. Приблизително при една трета от пациентките на Trozel 2,5 mg филмирани таблетки като терапия за метастазите до приблизително 70-75% от пациентките на адювантна терапия (както приемащите Trozel 2,5 mg филмирани таблетки, така и тези на тамоксифен) и приблизително при 40% от пациентките на удължена адювантна терапия след тамоксифен (както при Trozel 2,5 mg филмирани таблетки, 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 по време на клиничните проучвания нежелани реакции са горещи вълни, артралгия, гадене и умора. Много нежелани реакции могат да се причислят към нормалните фармакологични последици от изчерпването на естрогените (напр. горещи вълни, алоpecia и вагинално кървене).

След стандартна адювантна терапия с тамоксифен, въз основа на средна продължителност на проследяването 28 месеца, следните нежелани събития, независимо от причинно-следствената връзка, са наблюдавани по-често при Trozel 2,5 mg филмирани таблетки отколкото при 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 събития са наблюдавани през първата година на лечението. Установено е повишаване, но не значимо, на остеопороза и костни фрактури при пациентки получавали Trozel 2,5 mg филмирани таблетки спрямо тези, получавали плацебо (7,5% спрямо 6,3% и 6,7% спрямо 5,9%, съответно).

В осъвременените анализи на удължена адювантна терапия със средна продължителност на лечението 47 месеца за летрозол и 28 месеца за плацебо, следните нежелани събития, независимо от причинно-следствената връзка, са наблюдавани по-често при Trozel 2,5 mg филмирани таблетки 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 събития са наблюдавани през първата година на лечението. При пациентки от плацебо групата, които се преминали на Trozel 2,5 mg филмирани таблетки е наблюдаван подобен модел на основните събития. Установено е повишаване на честотата на остеопороза и костни фрактури, всеки път след рандомизирането, при пациентки получавали Trozel 2,5 mg филмирани таблетки спрямо тези, получавали плацебо (12,3% спрямо 7,4% и 10,9% спрямо 7,2%, съответно). При пациентки, които се преминали на Trozel 2,5 mg филмирани таблетки, всеки път след преминаването е наблюдавана ново диагностицирана остеопороза при 3,6%, докато фрактури са наблюдавани при 5,1% от пациентките.

При адювантна терапия, независимо от наличието на причинно-следствена връзка, са наблюдавани следните нежелани реакции, възникнали всеки път след рандомизиране в групите с Trozel 2,5 mg филмирани таблетки и 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 лекарствени реакции, дадени в Таблица 1, са съобщени при клинични проучвания и постмаркетинговия опит с Trozel 2,5 mg филмирани таблетки.

Таблица 1

Нежеланите реакции са класифицирани в зависимост от честотата, като се започва с най-честите и се използва следното разделение:

Много чести $\geq 1/10$

Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$

Редки $\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1000$

Много редки $< 1/10\ 000$, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Инфекции и инфестации	
Нечести	Инфекция на уринарния тракт
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Нечести	Туморна болка (неприложимо при адювантна и удължена адювантна терапия)
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Нечести	Левкопения
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Анорексия, повишен апетит, хиперхолестеролемия



Нечести	Общ оток
Психични нарушения	
Чести	Депресия
Нечести	Тревожност, включително нервност и раздразнителност
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие, замаяност
Нечести	Сънливост, безсъние, нарушения на паметта, нарушена чувствителност, включително парестезия, хипоестезия, вкусови нарушения, мозъчносъдов инцидент
Нарушения на очите	
Нечести	Катаракта, дразнене в очите, замъглено виждане
Сърдечни нарушения	
Нечести	Палпитации, тахикардия
Съдови нарушения	
Нечести	Тромбофлебит, включително на повърхностно и дълбоко разположените вени, хипертония, исхемични сърдечни събития
Редки	Пулмонарен емболизъм, артериална тромбоза, мозъчно-съдов инфаркт
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Диспнея, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Гадене, повръщане, диспепсия, констипация, диария
Нечести	Абдоминална болка, стоматит, сухота в устата
Хепато-билиарни нарушения	
Нечести	Повишени стойности на чернодробните ензими
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Алоpecia, обрив, вкл. еритематозен, макулопапуларен, псориазиформен и везикуларен
Нечести	Пруритус, суха кожа, уртикария
Неизвестно	Ангиоедем, 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	Физическо неразположение, периферен оток
Нечести	Пирексия, сухота на лигавиците, жажда
Изследвания	
Чести	Повишаване на теглото
Нечести	Загуба на тегло

4.9 Предозиране

Докладвани са изолирани случаи на предозиране с Trozel 2,5 mg филмирани таблетки.

Не е известно специфично лечение в случай на предозиране; лечението трябва да е симптоматично и поддържащо.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Хормонални антагонисти и подобни препарати. Ензимни инхибитори, АТС код: L02B G04

Фармакодинамични ефекти

Елиминирането на естроген-медираните стимулиращи ефекти е предпоставка за повлияването на тумора в случаите, когато растежа на туморната тъкан зависи от присъствието на естрогени и се използва ендокринно лечение. След настъпването на менопаузата при жените 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 ензима ароматаза чрез конкурентно свързване с хема на ароматазния цитохром P450, което води до ограничаване на биосинтеза на естроген във всички тъкани.

При здрави пациентки в менопауза единични дози от 0,1; 0,5 и 2,5 mg летрозол понижават серумните нива на естрон и естрадиол със съответно 75-78% и 78% спрямо изходните. Максимално понижение се постига от 48 до 78 часа.

При всички менопаузални пациентки с рак на гърдата в напреднал стадий, лекувани с дневни дози от 0,1 до 5 mg плазмените концентрации на естрадиол, естрон и естрон сулфат се понижават със 75-95% спрямо изходните. При дози 0,5 mg и по-високи много от стойностите на естрон и естрон сулфат са под прага на чувствителност на метода за количествено определяне, което показва, че при такива дози се постига по-висока степен на потискане на естроген. Потискането на естрогените се поддържа по време на целия курс на лечение при всички пациентки.

Инхибирането на ароматазата от летрозол е високо специфично. Не се наблюдава влошаване на стероидогенезата на надбъбречната жлеза. При пациентки в менопауза, лекувани с дневни дози 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 активността на плазмения ренин. Тестът за стимулиране на АСТН, проведен след 6 и 12 седмици лечение с дневни дози 0,1; 0,25; 0,5; 1; 2,5 и 5 mg, не показва намаляване на продукцията на алдостерон или кортизол. Поради това не е необходимо допълване на лечението с глюкокортикоиди и минералокортикоиди.

Не са установени изменения в плазмените концентрации на андрогените (андростендион и тестостерон) при здрави пациентки в менопауза след еднократна доза от 0,1; 0,5 и 2,5 mg летрозол или в плазмените концентрации на андростендион при пациентки в менопауза, лекувани с дневни дози от 0,1 до 5 mg, което показва, че блокирането на биосинтеза на естроген не води до акумулиране на андрогенни прекурсори. При пациентките летрозол не повлиява плазмените нива на LH и FSH, както и функцията на щитовидната жлеза, оценена чрез TSH, T4 и тест за поглъщане на T3.

Адювантна терапия

В мултицентрово, двойно-сляпо, рандомизирано проучване, над 8000 жени в менопауза с рецезиран, рецептор-позитивен рак на гърдата в ранен стадий, са разпределени в следните групи:

Вариант 1:

- А. тамоксифен за 5 години
- Б. летрозол за 5 години



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

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

Вариант 2:

А. тамоксифен за 5 години

Б. летрозол за 5 години

Данните в Таблица 2 отразяват резултатите от групите на монотерапия при всеки от вариантите и данните от групите със смяна 30 дни след смяната. Анализът на монотерапията спрямо последователната ендокринна терапия ще бъде направен при достигане на необходимия брой събития.

Пациентките са наблюдавани средно 26 месеца, като при 76% от тях наблюдението е продължило повече от 2 години и при 16% (1252 пациентки) – 5 или повече години.

Първичната крайна цел на проучването е свободна от заболяване преживяемост (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 първичен тумор, който не е свързан с гърдите или смърт по всякакви причини без предшестващ карцином. Летрозол понижава риска от рецидив с 19% при сравнение с тамоксифен (съотношение на риска 0,81; $P=0.003$). 5-годишните нива на DFS са 84,0% за летрозол и 81,4% за тамоксифен. Повишаване на DFS при употреба на летрозол се наблюдава още след 12 месеца и се запазва и след 5 години. Летрозол също така значимо редуцира риска от рецидив при сравнение с тамоксифен, независимо от това дали предшестваща адювантна химиотерпия е провеждана (съотношение на риска 0,72; $P=0,018$) или не (съотношение на риска 0,84; $P=0,044$).

При вторичната крайна цел – обща преживяемост, са докладвани 358 смъртни случая (166 приемащи летрозол и 192 приемащи тамоксифен). По отношение на общата преживяемост няма значима разлика между терапите (съотношение на риска 0,86; $P=0,15$).

Продължителната преживяемост, свободна от заболяване (отдалечени метастази), заместител на общата преживяемост, се различава значително от общата (съотношение на риска 0,73; $P=0,001$) и в предварително определените стратификационни подгрупи. Летрозол значително намалява риска от системен неуспех със 17% при сравнение с тамоксифен (съотношение на риска 0,83; $P=0,02$).

Въпреки това, не са получени значителни различия в полза на летрозол по отношение на контралатералния карцином на млечната жлеза (съотношение на риска/HR 0,61; $P=0,09$). Експлоративен анализ на DFS чрез нодалния статус показва, че летрозол притежава значително предимство пред тамоксифен при намаляване на риска от рецидив при пациентки с позитивни лимфни възли (съотношение на риска 0,71; 95% CI 0,59, 0,85; $P=0.0002$) като същевременно не са установени значителни разлики между терапите при пациентки с негативни лимфни възли (съотношение на риска 0,98; 95% CI 0,77, 1,25; $P=0.89$). Тази намалена полза при пациентки с негативни лимфни възли е потвърдена с експлоративен интеракционен анализ ($p=0,03$).

При пациентките, приемащи летрозол, при сравнение с тези, приемащи тамоксифен се наблюдават по-малко на брой вторични злокачествени образувания (1,9% спрямо 2,4%). Особено честотата на ендометриален рак се понижава след прием на летрозол при сравнение с тамоксифен (0,2% спрямо 0,4%).

Обожените резултати можете да видите в Таблицы 2 и 3. Анализите, обобщени в Таблица 4 пропускат 2 възможности от рандомизиран вариант 1, т.е вземат предвид само резултатите от монотерапията.

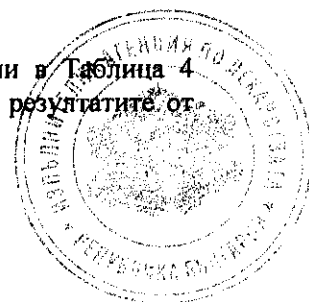


Таблица 2 Свободна от заболяване и обща преживяемост (ITT популация)

	Летрозол n=4003	Тамоксифен n=4007	съотношение на риска (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)	0,15546
Системна свободна от заболяване преживяемост (вторична)	323	383	0,83 (0,72; 0,97)	0,0172
Контралатерален рак на гърдата (инвазивен) (вторична)	19	31	0,61 (0,35; 1,08)	0,0910
CI = доверителен интервал ¹ Longrank test, стратифициран от рандомизационния модел и приложение на адювантна химиотерапия				

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

	Съотношение на риска, 95% CI за HR	P-стойност ¹
<i>Свободна от заболяване преживяемост</i>		
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
<i>Обща преживяемост</i>		
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; 1,15)	0,1848
- не	0,90 (0,71; 1,15)	0,3951
<i>Продължителна преживяемост свободна от заболяване</i>		
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

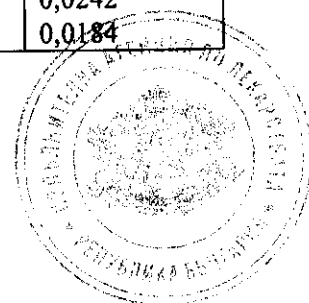


Таблица 4

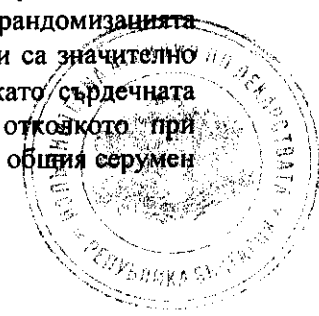
Първичен основен анализ: ефикасност на крайните точки според
рандомизираните варианти на групите с монотерапия (ITT популация)

Крайна точка	Вариант	Статистика	Летрозол	Тамоксифен
DFS (първична, дефиниция по протокол)	1	Събития/брой	100/ 1546	137/ 1584
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,73 (0,56; 0,94), 0,0159	
	2	Събития/брой	177/ 917	202/ 911
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,85 (0,69; 1,04), 0,1128	
	Общо	Събития/брой	277/ 2463	339/ 2459
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,80 (0,68; 0,94), 0,0061	
DFS (изключвайки вторично злокачествено заболяване)	1	Събития/брой	80/ 1546	110/ 1548/
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,73 (0,54; 0,97), 0,0285	
	2	Събития/брой	159/ 917	187/ 911
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,82 (0,67; 1,02), 0,0753	
	Общо	Събития/брой	239/ 2463	297/ 2459
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,79 (0,66; 0,93), 0,0063	
Подължителна DFS (вторична)	1	Събития/брой	57/ 1546	72/ 1548
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,79 (0,56; 1,12), 0,1913	
	2	Събития/брой	98/ 917	124/ 911
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,77 (0,59; 1,00), 0,0532	
	Общо	Събития/брой	159/ 2463	196/ 2459
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,78 (0,63; 0,96), 0,0195	
Обща преживяемост (вторична)	1	Събития/брой	41/ 1546	48/ 1548
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,86 (0,56; 1,30), 0,4617	
	2	Събития/брой	98/ 917	116/ 911
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,84 (0,64; 1,10), 0,1907	
	Общо	Събития/брой	139/ 2463	164/ 2459
		HR (95% CI), <i>P</i>	0,84 (0,67; 1,06), 0,1340	

Посочената *P*-стойност се базира на logrank test, стратифициран за адювантна химиотерапия при всеки рандомизационен вариант и за рандомизационен вариант и адювантна химиотерапия за общ анализ.

Средната продължителност на лечението (в групата, проследявана за безопасност) е 25 месеца, 73% от пациентките са лекувани повече от 2 години, 22% - повече от 4 години. Средната продължителност на проследяването е 30 месеца и при двете групи – летрозол и тамоксифен.

Нежелани събития, за които се подозира, че са свързани с приложението на проучвания лекарствен продукт са съобщени при 78% от пациентките, лекувани с летрозол спрямо 73% от пациентките, лекувани с тамоксифен. Най-често съобщаваните нежелани реакции от приложението на летрозол са горещи вълни, нощно изпотяване, артралгия, увеличаване на теллото и гадене. От тях със значително по-голяма честота при летрозол се появява артралгия (20% спрямо 13% при тамоксифен). Лечението с летрозол е свързано със значително по-висок риск от развитието на остеопороза (2,2% спрямо 1,2% при тамоксифен). Общо, незавидимо от причинно-следствената връзка и при двете терапевтични рамена са докладвани сърдечносъдови/ мозъчносъдови събития с приблизително еднаква честота, по всяко време след рандомизацията (10,8% за летрозол, 12,2% за тамоксифен). От тях тромбоемболичните инциденти са значително по-малко при летрозол (1,5%) отколкото при тамоксифен (3,2%) ($P < 0,001$), докато сърдечната недостатъчност е със значително по-висока честота при летрозол (0,9%) отколкото при тамоксифен (0,4%) ($P = 0,006$). Сред пациентките с нормални изходни стойности на общия серумен



холестерол е наблюдавано повишаване с над 1,5 пъти на общия серумен холестерол при 5,4% от пациентките в групата с летрозол в сравнение с 1,1% в групата с тамоксифен.

Удължена адювантна терапия

При мултицентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, над 5100 жени в менопауза с рецептор-положителен или неустановен първичен рак на гърдата, които са били без прояви на заболяване след завършване на адювантна терапия с тамоксифен (4,5 до 6 години) са рандомизирани на летрозол или плацебо.

Първоначалният анализ, проведен след среден период на проследяване 28 месеца (25% от пациентките са били проследявани в продължение на поне 38 месеца) показва, че летрозол понижава риска от рецидивирание до 42% в сравнение с плацебо (съотношение на риска 0,58; $P=0,00003$). Статистически значимите ползи при свободната от заболяване преживяемост в полза на летрозол се наблюдават независимо от нодалния статус – негативни лимфни възли : съотношение на риска 0,48; $P=0,002$; позитивни лимфни възли : съотношение на риска 0,61; $P=0,002$.

За вторичната крайна точка – обща преживяемост (OS) са докладвани общо 113 смъртни случая (51 при летрозол, 62 при плацебо). Като цяло липсва статистически значима разлика между двете терапии по отношение на общата преживяемост (OS) (съотношение на риска 0,82; $P=0,29$).

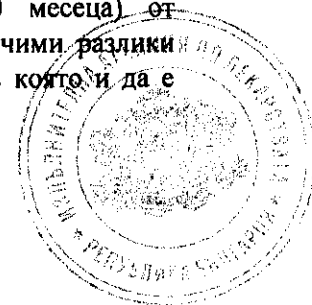
Впоследствие проучването е продължило като отворено и пациентките на плацебо са имали възможността ако желаят да преминат на лечение с летрозол. След отварянето на клиничното проучване повече от 60% от пациентките на плацебо, подходящи за превключване на летрозол, са избрали това лечение (т.е. късна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

Актуализираните intent-to-treat анализи са проведени при средна продължителност на проследяване до 49 месеца. При летрозол най-малко 30% от пациентките са завършили 5 години и 59% са завършили поне 4 години от проследяването. В актуализирания анализ на DFS летрозол значително намалява риска от вторичен рак на гърдата при сравнение с плацебо (съотношение на риска 0,68; 95% CI 0,36, 0,96; $P=0,0001$). Летрозол също така значително понижава вероятността от нов инвазивен контралатерален рак до 41% при сравнение с плацебо (odds ratio 0,59; 95% CI 0,36, 0,96; $P=0,03$). Няма значима разлика в продължителната свободна от заболяване преживяемост и общата преживяемост.

Осъвременените резултати (средна продължителност на проследяването 40 месеца) от допълнителното изследване на минерална костна плътност (BMD) (включени са 226 пациентки) показват, че на втората година пациентките на летрозол са получили по-изразено намаляване на костната плътност BMD на бедрената кост при сравнение с изходните стойности (3,8% средно намаляване на BMD на бедрената кост спрямо 2,0% при плацебо групата ($P=0,012$, коригирано спрямо приложение на бифосфонати, $P=0,018$). Пациентките, получавали летрозол се свързват с по-изразено понижаване на BMD на лумбалните прешлени, въпреки че разликата не е значима.

В допълнителното проучване на BMD едновременното заместване с калций и витамин D е задължително.

Актуализираните резултати (средна продължителност на проследяването 50 месеца) от допълнителното проучване за липиди (включени 347 пациентки) не показва значими разлики между рамената с летрозол и плацебо в стойностите на общия холестерол или в която и да е липидна фракция.



В актуализирания анализ на основното проучване при 11,1% от пациентките в групата с летрозол се съобщават сърдечно-съдови нежелани събития в хода на лечението спрямо 8,6% в плацебо групата до смяна на лечението. Тези събития включват миокарден инфаркт (летрозол 1,3%, плацебо 0,9%); ангина пекторис, изискваща хирургическа намеса (летрозол 1,0%, плацебо 0,8%); новопоявила се или влошаваща се ангина пекторис (летрозол 1,7% спрямо плацебо 1,2%); тромбоемболични инциденти (летрозол 1,0%, плацебо 0,6%) и мозъчно-съдови инциденти (летрозол 1,7% спрямо плацебо 1,3%).

Не са наблюдавани значими различия в общото физическо и интелектуално състояние, което подсказва, че като цяло летрозол не влошава качеството на живот при сравнение с плацебо. Терапевтични различия в полза на плацебо са установени при оценките на пациентки особено при показателите на общо функциониране, телесна болка, жизненост, сексуални и вазомоторни показатели. Въпреки че са статистически значими, тези разлики не се считат за клинично значими.

Терапия на първи избор

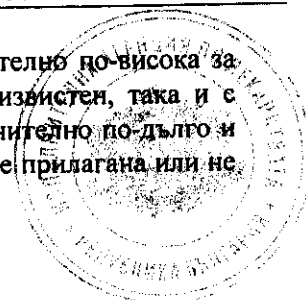
Проведено е двойно-сляпо проучване сравняващо летрозол 2,5 mg с тамоксифен 20 mg като терапия на първи избор при жени в менопауза с напреднал карцином на гърдата. При 907 жени летрозол е по-добър от тамоксифен по отношение на времето да прогресия (първична крайна точка) и в цялостния обективен отговор, времето до неуспех от лечението и клиничната полза.

Резултатите са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5 Резултати при средно проследяване 32 месеца

Променлива	Статистика	Летрозол n=453	Тамоксифен n=454
Време до прогресия	Средно	9.4 месеца	6.0 месеца
	(95% CI за средното време)	(8.9, 11.6 месеца)	(5.4, 6.3 месеца)
	Рисково съотношение (HR)		0.72
	(95% CI за HR)		(0.62, 0.83)
	P		<0.0001
Честота на обективен отговор (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI за честота)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Odds ratio		1.78
	(95% CI for odds ratio)		(1.32, 2.40)
	P		0.0002
Честота на обобщена клинична полза	CR+PR+NC \geq 24 седмици	226 (50%)	173 (38%)
	Odds ratio		1.62
	(95% CI for odds ratio)		(1.24, 2.11)
	P		0.0004
Време до терапевтичен неуспех	Средно	9.1 месеца	5.7 месеца
	(95% за средното време)	(8.6, 9.7 месеца)	(3.7, 6.1 месеца)
	Рисково съотношение		0.73
	(95% CI for HR)		(0.64, 0.84)
	P		<0.0001

Времето до прогресия е значително по-дълго и честотата на отговор е значително по-висока за летрозол при сравнение с тамоксифен при пациентки с тумори, както с неизвестен, така и с позитивен рецептурен статус. Подобно на това, времето до прогресията е значително по-дълго и степента на отговор е значимо по-висока за летрозол независимо от това дали е прилагана или не.



адювантна антиестрогенна терапия. Времето до прогресията е значително по-дълго за летрозол независимо от доминиращата локация на заболяването. Средното време до прогресията е почти два пъти по-дълго за летрозол при пациентки само с мекотъканна болест (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). Честотата на отговора е значително по-висока за летрозол при пациентките само с мекотъканна болест (50% спрямо 34% за летрозол и тамоксифен, съответно) и за пациентките с висцерални метастази (28% летрозол спрямо 17% тамоксифен).

Дизайнът на проучването позволява на пациентките при прогресия да преминат към друга терапия или да преустановят участието си в проучването. Приблизително 50% от пациентките преминават към противоположната терапевтична група и преминаването е завършено на практика за 36 месеца. Средното време до преминаването на друга терапия е 17 месеца (от летрозол към тамоксифен) и 13 месеца (от тамоксифен към летрозол).

Лечението с летрозол като терапия на първи избор при карцином на гърдата в напреднал стадий има за резултат средна обща преживяемост 34 месеца при сравнение с 30 месеца за тамоксифен (logrank test $P=0,53$, без значимост). По-добрата преживяемост се свързва с летрозол поне до 24 месеца. Честотата на преживяване 24 месеца е 64% за терапевтичната група с летрозол спрямо 58% за терапевтичната група с тамоксифен. Липсата на предимства за летрозол по отношение на общата преживяемост би могла да се обясни с дизайна на проучването.

Общата продължителност на ендокринната терапия (време до химиотерапия) е значително по-голяма за летрозол (средно 16,3 месеца, 95% CI 15 до 18 месеца) отколкото за тамоксифен (средно 9,3 месеца, 95% CI 8 до 12 месеца) (logrank test $P=0,0047$).

Терапия на втори избор

Проведени са две контролирани клинични проучвания, сравняващи две дози на летрозол (0,5 mg и 2,5 mg) с мегестрол ацетат и с аминоклутетимид, съответно, при постменопаузални жени с карцином на гърдата в напреднал стадий, лекувани преди това с антиестрогени.

Времето до прогресия не се различава значимо между летрозол 2,5 mg и мегестрол ацетат ($P=0,07$). Статистически значими разлики са наблюдавани в полза на летрозол 2,5 mg сравнен с мегестрол ацетат по отношение на общата честота на обективен туморен отговор (24% спрямо 16%, $P=0,04$) и по отношение на времето до неуспеха от терапията ($P=0,04$). Общата преживяемост не се различава значимо между двете рамена ($P=0,02$).

Във второто проучване няма значима разлика по отношение на честотата на отговор между летрозол 2,5 mg и аминоклутетимид ($P=0,06$). Летрозол 2,5 mg е статистически по-добър от аминоклутетимид по отношение на времето до прогресия ($P=0,008$), времето до неуспех от лечението ($P=0,003$) и общата преживяемост ($P=0,002$).

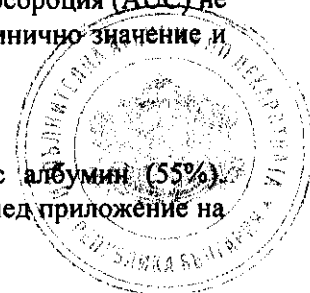
5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Летрозол бързо и напълно се абсорбира от стомашно-чревния тракт (средна абсолютна бионаличност 99,9%). Храната леко намалява степента на абсорбция (средно t_{max} 1 час при прием на гладно, спрямо 2 часа при прием след нахранване; и среден C_{max} $129 \pm 20,3$ pmol/l при прием на гладно, спрямо $98,7 \pm 18,6$ pmol/l при прием след нахранване), но степента на абсорбция (AUC) не се променя. Счита се, че малкият ефект върху степента на абсорбция няма клинично значение и затова летрозол може да бъде приеман независимо от храненията.

Разпределение

Летрозол се свързва с плазмените протеини приблизително 60%, основно с албумин (55%). Концентрацията на летрозол в еритроцитите е около 80% от тази в плазмата. След приложение на



2,5 mg ¹⁴C-маркиран летрозол приблизително 82% от радиоактивността в плазмата се дължи на непромененото вещество. Ето защо системната експозиция спрямо метаболитите е ниска. Летрозол се разпределя в тъканите бързо и екстензивно. Неговият привиден обем на разпределение в равновесно състояние е около $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Метаболизъм и елиминирание

Основният път на елиминирание на летрозол е метаболитен клирънс до фармакологично неактивен карбиолов метаболит ($CL_m = 2q1$ l/h), но то е относително бавно в сравнение с чернодробния кръвоток (90 l/h). Установено е, че цитохром P450 изоензимите 3A4 и 2A6 са способни да превръщат летрозол до този метаболит.

Образуването на несъществени неидентифицирани метаболити, както и директната бъбречна и фекална екскреция имат несъществена роля в общото елиминирание на летрозол. В рамките на 2 седмици след приложението на 2,5 mg ¹⁴C-маркиран летрозол на здрави постменопаузални доброволци 88,2 ± 7,6% от радиоактивността се установява в урината и 3,8 ± 0,9% във фецеса. Най-малко 75% от радиоактивността, установена в урината до 216 часа (84,7 ± 7,8% от дозата), се дължат на глюкуронида на карбиоловия метаболит, около 9% на два неидентифицирани метаболита и 6% на непроменен летрозол.

Привидният краен елиминационен полуживот в плазмата е около 2 дни. След ежедневно приложение на 2,5 mg равновесни нива се достигат след 2 до 6 седмици. Плазмените концентрации при равновесие са приблизително 7 пъти по-високи от концентрациите измерени след единична доза 2,5 mg, но са 1,5 до 2 пъти по-високи от предвидените равновесни стойности според концентрациите измерени след единична доза, което показва лека нелинейност във фармакокинетиката на летрозол при приложение на дневна доза 2,5 mg. Тъй като нивата на равновесното състояние се запазват във времето, може да се заключи, че няма продължително натрупване на летрозол.

Възрастта не влияе върху фармакокинетиката на летрозол.

Специални групи пациенти

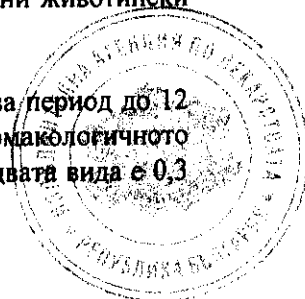
В проучване включващо 19 доброволци с различна степен на бъбречна функция (24-часов креатининов клирънс 9-116 ml/min) не е установено влияние върху фармакокинетиката на летрозол след единична доза 2,5 mg. В подобно проучване, включващо лица с различни степени на чернодробна функция, средните AUC нива на доброволците с умерено тежко чернодробно увреждане (степен В по Child-Pugh) са с 37% по-високи отколкото при здрави лица, но все още в границите на стойностите, наблюдавани при лица с нормална функция.

В проучване сравняващо фармакокинетиката на летрозол след приложение на еднократна перорална доза при 8 мъже с чернодробна цироза и тежко чернодробно увреждане (степен С по Child-Pugh) спрямо здрави доброволци (N=8), AUC и $t_{1/2}$ нарастват съответно с 95 и 187%. Следователно, при тези пациенти летрозол трябва да се прилага с повишено внимание и след внимателна преценка на съотношението между потенциалния риск и ползата от лечението.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

В проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове и кучета за период до 12 месеца, основните наблюдавани резултати могат да бъдат отнесени до фармакологичното действие на веществото. Дозировката, която не води до нежелани реакции и при двата вида е 0,3 mg/kg.



Както *in vivo* така и *in vitro* изследванията за мутагенен потенциал на летрозол не разкриват данни за генотоксичност.

При 104-седмично проучване за канцерогенност при плъхове не са установени свързани с лечението тумори при мъжки животни. При женските е установена намалена честота на доброкачествените и злокачествените тумори на гърдата при всички дози летрозол.

Пероралното приложение на летрозол на бременни плъхове води до леко покачване на честотата на фетални малформации при лекуваните животни. Не е възможно да се докаже дали това е индиректно следствие от фармакологичните свойства (инхибиране на биосинтеза на естрогени) или директен резултат от действието на летрозол (виж препоръките в т. 4.3. Противопоказания и т. 4.6. Бременност и кърмене).

Предклиничните наблюдения се ограничават до свързаните с познатото фармакологично действие, което е единственото съображение от гледна точка на безопасността за приложение при хора, изведено от проучванията върху животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза,
Силициев диоксид, колоиден безводен
Натриев нишестен гликолат (тип А),
Магнезиев стеарат.

Обвивка на таблетката:

Opadry II Yellow 85F3826, състоящ се от :
Поливинилов алкохол
Полиетиленгликол
Титаниев диоксид (E171)
Талк
Жълт железен оксид (E172)
Сънсет жълто FCF (E110)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистер PVC/PVdC и твърдо закалено алуминиево фолио.
Съдържание на 1 опаковка: 10, 14, 28, 30 или 100 филмирани таблетки



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

Medicamenta a.s.
Belohorska 39, Prague 6,
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

