

**MIONIC / МИОНИК**

**(letrozole)**

**2,5 mg филмирани таблетки**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. Търговско име на лекарствения продукт**

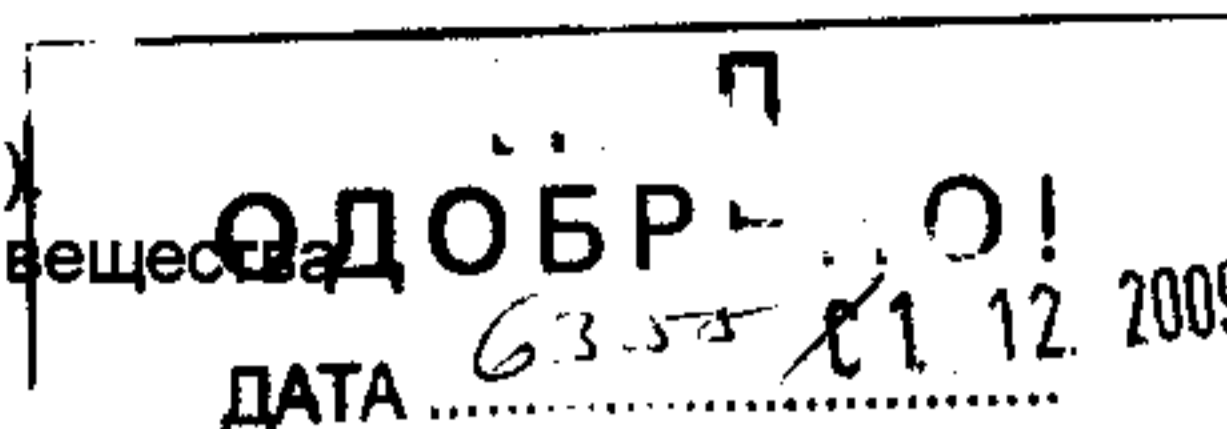
Mionic film - coated tablets 2,5 mg / Мионик филмирани таблетки 2,5 mg

**2. Количествен и качествен състав**

Лекарствено вещество: letrozole.

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg letrozole (летрозол).

За помощните вещества вж. раздел 6.1 Списък на помощните вещества



**3. Лекарствена форма**

Филмирана таблетка, жълта, кръгла, двойно изпъкнала.

BY-20090906/09.09.09

**4. Клинични данни**

**4.1 Терапевтични показания**

- Адювантна терапия при жени в менопауза с хормоно-зависим рак на гърдата в начален стадий.
- Разширена (удължена) адювантна терапия на хормоно-зависим рак на гърдата в начален стадий при жени в менопаузата, които преди това 5 години са били лекувани с тамоксифен като стандартна адювантна терапия.
- Терапия на първи избор при жени в менопаузата 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 рак на гърдата.

**4.2 Дозировка и начин на употреба**

**Възрастни и пациентки в напреднала възраст**

Препоръчаната дозировка е 2,5 mg Letrozole един път дневно. Не се налага промяна на дозата при жени в напреднала възраст.

При адювантна терапия се препоръчва продължаване на лечението с Letrozole до 5 години или до настъпване на рецидив на тумора. Клиничният опит в подобни ситуации е наличен за 2-годишен период (средна продължителност на лечението 25 месеца).

Клиничният опит по отношение на разширена (удължена) адювантна терапия, е от 3 години (средна продължителност на лечението). При пациентки с авансирал или метастазирал тумор, лечението с Letrozole трябва да продължи до прогресия на заболяването.

**Деца**

Letrozole не се прилага при деца.

**Пациентки с чернодробна и/или бъбречна недостатъчност**

Не се налага коригиране на дозата при пациентки с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс > 30ml/min).

Препоръки за дозата при пациентки с бъбречна недостатъчност и креатининов клирънс под 30 ml/min, както и за такива с тежка чернодробна недостатъчност не могат да бъдат дадени защото наличните данни са недостатъчни (виж. т. 4.4 "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба" и т.5.2 "Фармакокинетични свойства").

**4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества. Предменопаузален ендокринен статус; бременност, кърмене, (виж т.5.3 "Предклинични данни за безопасност")

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба**

Терапията с Letrozole не е проучена при достатъчен брой пациентки с креатининов клирънс под 30 ml/min.

Letrozole е проучен при ограничен брой пациентки с неметастатичен карцином и различна степен на чернодробно увреждане: лека до умерено тежка и тежка чернодробна недостатъчност. При доброволци мъже, с тежко чернодробно заболяване (цироза и Child-Pugh



степен С) без онкологично заболяване, стойностите на системната експозиция и терминалното време на полуелиминирание са два до три пъти по-високи в сравнение с тези при здрави доброволци. Поради тази причина Letrozole трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациентки и след обстойна преценка на потенциалното съотношение полза-риск (вж. раздел 5.2 Фармакокинетични свойства).

Letrozole води до значително понижаване нивата на естроген. При адювантна и разширена (удължена) адювантна терапия, средната продължителност на проследяване на пациентките от 30 до 39 месеца не е достатъчна да се оцени напълно риска от фрактури, свързан с продължителната употреба на Letrozole. 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 преди започването на адювантната или разширената (удължена) адювантна терапия. Тези жени трябва да бъдат мониторираны за развитие на остеопороза по време на и след приключване на лечението с letrozole. Ако е необходимо, трябва да бъде започнато лечение или профилактика на остеопорозата и внимателно да бъде проследявана.

Letrozole не се препоръчва при пациенти с редки наследствени нарушения на галактозна непоносимост, тежка лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция.

#### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните проучвания на взаимодействията с cimetidine и warfarin показват, че едновременното приложение на Letrozole с тези лекарства не води до клинично значими лекарствени взаимодействия.

Данни от проведени клинични проучвания не установяват доказателства за клинично значими взаимодействия с други често предписвани лекарства.

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

Letrozole инхибира *in vitro* цитохром Р-450 изоензимите 2А6, а също и в умерена степен 2С19. CYP2А6 и CYP3А4 нямат съществена роля в лекарствения метаболизъм. Въпреки това е необходимо повишено внимание при едновременното прилагане на лекарства, които имат малък терапевтичен индекс, и чиято диспозиция зависи главно от тези изоензими.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Letrozole е противопоказан за приложение при жени преди менопауза, по време на бременност и кърмене, (вж т.5.3. "Предклинични данни за безопасност")

#### **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 Letrozole се наблюдават отпадналост, световъртеж и понякога се докладва сънливост.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Letrozole обикновено се понася добре при всички проучвания като първа и втора линия на терапия на рак на гърдата в напреднал стадий, както и при адювантна терапия на рак на гърдата в начален стадий. Приблизително при една трета от пациентките лекувани с Letrozole като терапия за метастазите, приблизително при 70 - 75% от пациентките на адювантна терапия (както при Letrozole, така и при tamoxifen) и приблизително при 40% от пациентките на разширена (удължена) адювантна терапия (както при Letrozole, така и в плацебо групата) се появяват нежелани реакции. Обикновено наблюдаваните нежелани реакции са главно леки или умерено тежки и най-вече са асоциирани с изчерпването на естрогените. (напр. Горещи вълни).

При терапия на метастази, най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните проучвания са горещи вълни (10,8%), гадене (6,9%) и умора (5,0%). Повечето нежелани реакции може да се причислят към нормалните фармакологични последиствия на липсата на естрогени (напр. горещите вълни, алоpecia и вагинално кървене).

При разширена (удължена) адювантна терапия нежеланите реакции са докладвани значително по-често с Letrozole отколкото с плацебо, независимо от наличието на причинно-следствена връзка - горещи вълни (50,7% спрямо 44,3%), артралгия/артрит (28,5% срещу 23,2%) и миалгия (10,2 срещу 7,0%). Повечето от тези нежелани реакции са наблюдавани през първата година на лечение. Установена е по-висока, но без клинично значение честота на остеопорозата и костните фрактури при пациентките получаващи Letrozole спрямо тези, които са получавали плацебо (7,5% спрямо 6,3% и 6,7% спрямо 5,9% съответно).

При адювантна терапия в групите с Letrozole или тамоксифен, са наблюдавани следните

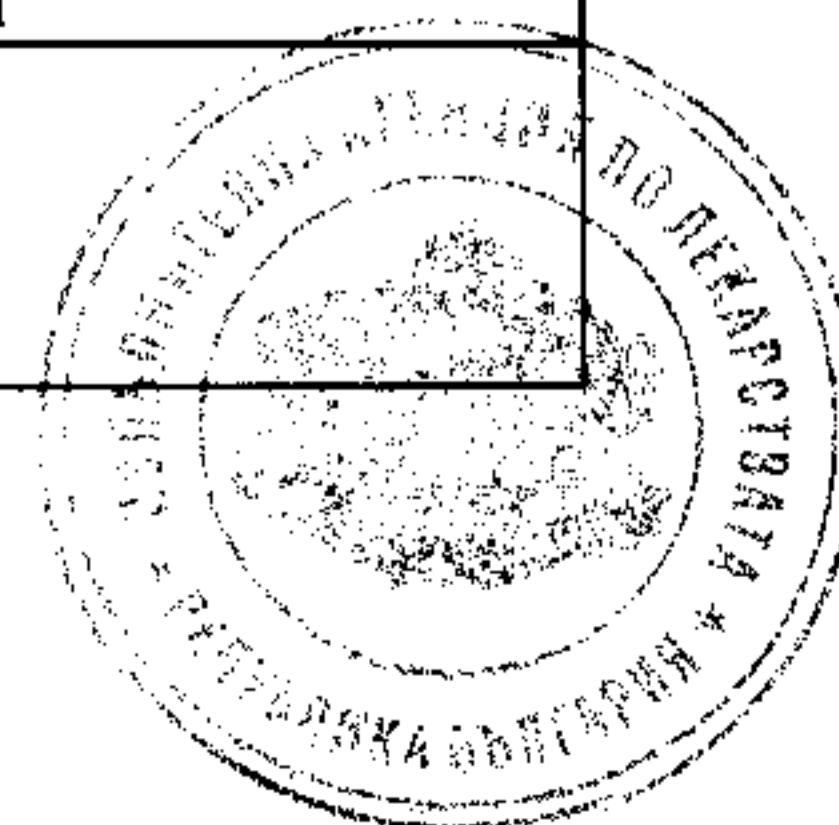


нежелани реакции, възникнали по всяко време след рандомизирането, независимо от наличието на причинно-следствена връзка: тромбоемблизъм (1,5% спрямо 3,2%,  $p < 0,001$ ), ангина пекторис (0,8 % спрямо 0,8%), инфаркт на миокарда (0,7% спрямо 0,4%) и сърдечна недостатъчност (0,9 % спрямо 0,4 %,  $P=0,006$ ). В Таблица 1 са изброени следните съобщени нежелани лекарствени реакции получени при клинични проучвания и постмаркетинговия опит с Letrozole:

**Таблица 1**

Нежеланите реакции са класифицирани в зависимост от честотата, като се започва с най-честите, според следните условия: много чести:  $\geq 1/10$  , чести:  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ , нечести  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ , редки  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ; много редки  $< 1/10\ 000$ , неизвестни (не могат да бъдат установени от наличните данни).

<u>Проучвания</u>	
Чести Нечести	Повишаване на тегло Загуба на тегло
<u>Сърдечни смущения</u>	
Нечести	Тахикардия, палпитации
<u>Нарушения на кръвоносната и лимфната система</u>	
Нечести	Левкопения
<u>Нарушения на нервната система</u>	
Чести Нечести	Главоболие, замаяност Мозъчно-съдов инцидент, нарушена чувствителност включително парестезия и хипоестезия, сънливост, безсъние, нарушения на паметта, нарушения на вкуса
<u>Нарушения на очите</u>	
Нечести	Катаракта, дразнене в очите, замъглено виждане
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>	
Нечести	Задух
<u>Стомашно чревни нарушения</u>	
Чести Нечести	Гадене, повръщане, диспепсия, запек, диария Абдоминална болка, стоматит, сухота в устата
<u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u>	
Нечести	Често уриниране
<u>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</u>	
Много чести Чести  Нечести	Увеличено потене Алопеция, обрив включително еритематозен, макулопапуларен, псориазиформен и везикуларен Пруритус, суха кожа, уртикария Дерматитис ексфолиатива
<u>Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан</u>	
Много чести	Болки в ставите



Чести	Остеопороза, фрактури на костите, костна болка, мускулни болки
Нечести	Артрит
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>	
Чести	Анорексия, повишени нива на холестерола, повишен апетит
Нечести	Генерализиран оток
<u>Инфекции и инфестации</u>	
Нечести	Инфекция на пикочните пътища
<u>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)</u>	
Нечести	Туморна болка (няма приложение при адювантна и разширена адювантна терапия)
<u>Съдови нарушения</u>	
Нечести	Ишемични сърдечни събития, тромбофлебит, включително тромбофлебит на повърхностните и дълбоки вени, повишено кръвно налягане
Редки	Мозъчно-съдов инфаркт, белодробна емболия, артериална тромбоза
<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>	
Много чести	Гореци вълни, умора включително обща слабост (астения)
Чести	Периферен оток, неразположение
Нечести	Фебрилитет, сухота на лигавиците, жажда
<u>Чернодробно-жлъчни нарушения</u>	
Нечести	Повишение на чернодробните ензими Хепатит
<u>Нарушения на репродуктивната система и гърдата</u>	
Нечести	Вагинално кървене, вагинално течение, вагинална сухота, болки в гърдите
<u>Психични нарушения</u>	
Чести	Депресия
Нечести	Безпокойство включително нервност, раздразнителност

#### 4.9 Предозиране

Докладвани са изолирани случаи на предозиране с Letrozole.

Не е известно специфично лечение при предозиране. Лечението трябва да бъде симптоматично.

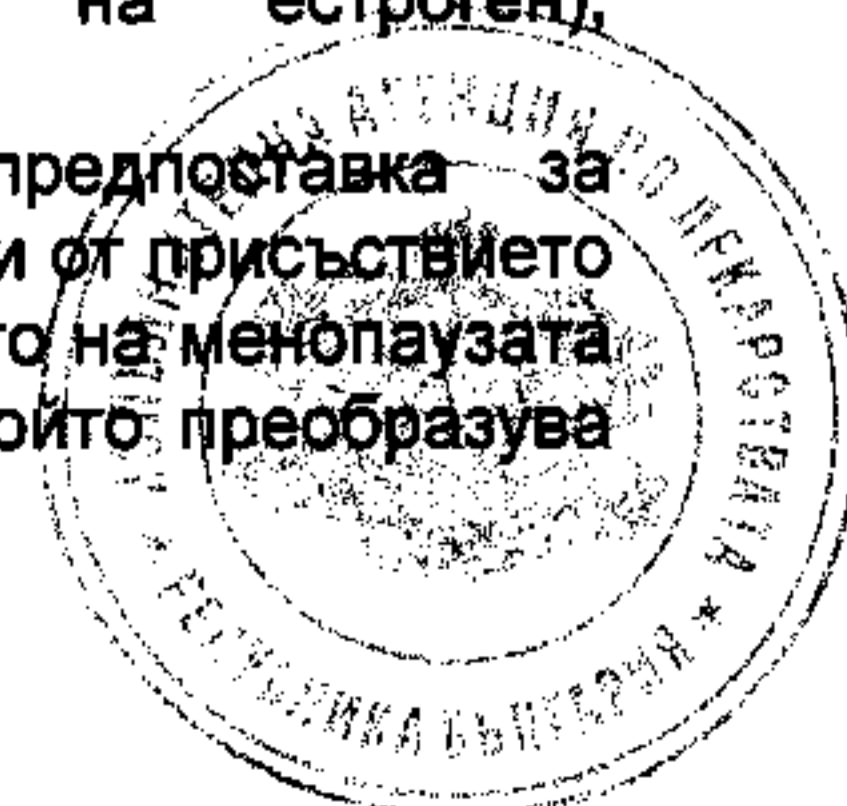
#### 5. Фармакологични данни

##### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ензимен инхибитор, АТС код: L02 BG04

Нестероиден ароматазен инхибитор (инхибитор на биосинтезата на естроген); антинеопластичен агент.

Елиминирането на естроген-медираната растежна стимулация е предпоставка за повлияването на тумора в случаите, когато растежа на туморната тъкан зависи от присъствието на естрогени и се прилага ендокринно лечение. При жените след настъпването на менопаузата естрогени се произвеждат основно под действието на ензима ароматаза, който преобразува





надбъбречните андрогени - предимно андростендион и тестостерон, в естрон и естрадиол. Следователно, потискане на биосинтезата на естроген в периферната тъкан и в самата ракова тъкан може да се постигне чрез специфично инхибиране на ензима ароматаза.

Letrozole е нестероиден ароматазен инхибитор. Инхибира ензима ароматаза чрез конкурентно свързване с хема на ароматазния cytochrome P450, което води до ограничаване биосинтезата на естроген във всички тъкани.

При здрави пациентки с настъпила менопауза, единични дози от 0,1, 0,5 и 2,5 mg letrozole понижават серумните нива на естрон и естрадиол със съответно 75 - 78% и 78% спрямо изходните. Максималното понижение се постига в рамките на 48 - 78 часа.

При пациентки в менопауза, с авансирал рак на гърдата, лекувани с дневни дози от 0,1 до 5 mg, плазмените концентрации на естрадиол, естрон и естрон сулфат се понижават със 75 - 95% от изходните. При дози от 0,5 mg и по-високи, много от стойностите на естрон и естрон сулфат са под откриваемия минимум, 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 влошаване на стероидогенезата на надбъбречната жлеза. При пациентките с настъпила менопауза, лекувани с дневни дози letrozole от 0,1 до 5 mg не са установени клинично значими изменения в плазмените концентрации на кортизол, алдостерон, 11-дезоксикортизол, 17-хидроксипрогестерон и адренокортикотропния хормон или в активността на плазмения ренин. Тестът за стимулиране с 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. Така че, не е необходимо допълване на лечението с глюкокортикоиди и минералокортикоиди.

Не са установени изменения в плазмените концентрации на андрогените (андростендион и тестостерон) при здравите пациентки с настъпила менопауза след приемане на единични дози от 0,1, 0,5 и 2,5 mg letrozole, както и в плазмените концентрации на андростендион при пациентките с настъпила 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 лутеинизиращия хормон (LH) и фоликулостимулиращия хормон (FSH) не се повлияват от letrozole при пациентките, като същото се отнася и до функцията на щитовидната жлеза, отчетено чрез тестове за тиреотропен хормон (TSH), трийодтиронин (T3) и тироксин (T4).

#### **Адювантна терапия**

При многоцентрово, двойно сляпо, рандомизирано проучване над 8000 жени в менопауза с оперативно отстранен рецептор-позитивен рак на гърдата в ранен стадий са разпределени в следните групи:

##### **Вариант 1:**

- А. Tamoxifen за 5 години
- В. Letrozole за 5 години
- С. Tamoxifen за 2 години, последвани от Letrozole за 3 години
- D. Letrozole за 2 години последвани от tamoxifen за 3 години

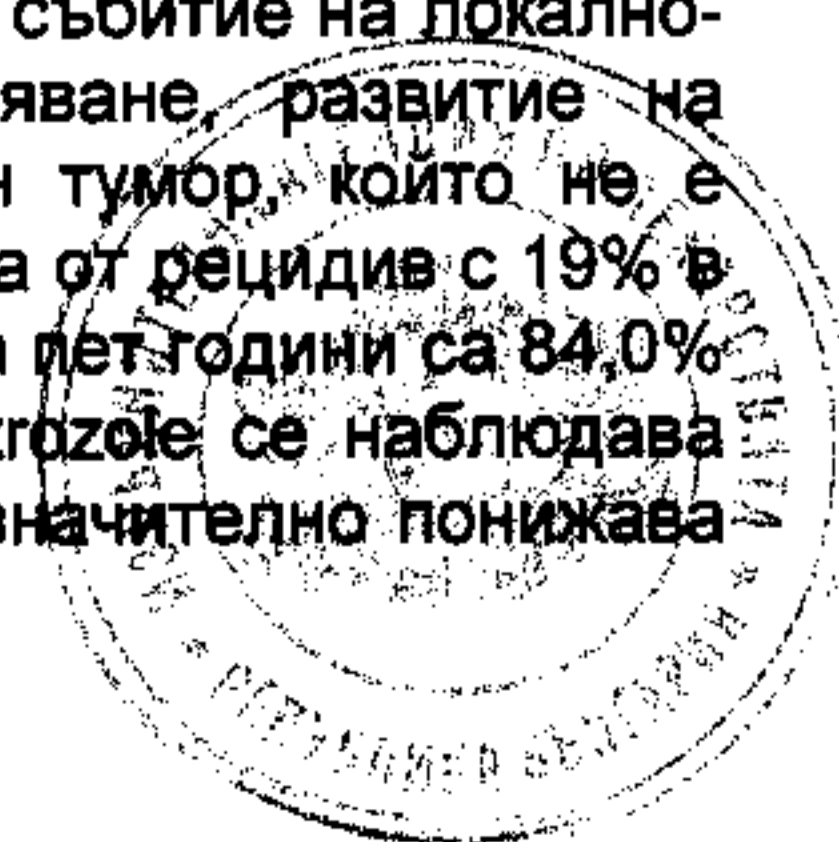
##### **Вариант 2:**

- Tamoxifen за 5 години
- Letrozole за 5 години

Данните в Таблица 2 отразяват резултатите от монотерапията при двете рандомизационни групи и данните получени от групите със смяна, до 30 дни след преминаването от едното към другото лекарство. Анализът на монотерапията спрямо последователната ендокринна терапия ще бъде проведен, когато се съберат необходимите събития.

Пациентите са наблюдавани средно 26 месеца, като при 76% от тях наблюдението е продължило повече от 2 години, а при 16% (1252 пациента) 5 или повече години.

Първичен показател на проучването е свободна от заболяване преживяемост (disease-free survival – DFS), която се определя като периода от рандомизацията до най-ранното събитие на локално-регионален или отдалечен рецидив (метастази) на основното заболяване, развитие на инвазивен контралатерален рак на гърдата, развитие на втори основен тумор, който не е свързан с гърдите или смърт от всякакво естество. Letrozole понижава риска от рецидив с 19% в сравнение с tamoxifen (hazard ratio 0,81 ; P=0,003). DFS нивата в рамките на пет години са 84,0% за Letrozole и 81,4% за tamoxifen. Още след 12 месечна употреба на Letrozole се наблюдава повишение на DFS, която запазва и след 5 години. Също така, Letrozole значително понижава



риска от рецидив в сравнение с tamoxifen, независимо дали предварително е давана адювантна химиотерапия (hazard ratio 0,72; P=0,018) или не (hazard ratio 0,84; P=0,044).

Във връзка с вторичният показател - обща преживяемост, са докладвани 358 смъртни случая (166 приемали Letrozole и 192 приемали tamoxifen). Няма значителна разлика между лечението, имайки предвид общата преживяемост (hazard ratio 0,86; P=0,15). Продължителната свободна от заболяване преживяемост, заместител на общата преживяемост, се различава значително както при оформените групи (hazard ratio 0,73; оформените P=0,001), така и при предварително стратифицираните субгрупи. Letrozole значително намалява риска от системни метастази със 17% в сравнение с tamoxifen (hazard ratio 0,83; P=0,02).

Въпреки това, не са установени значителни разлики в полза на letrozol по отношение на контралатералния карцином на млечната жлеза (hazard ratio 0,61; P=0,09). Изследователски анализ на DFS според нодалния статус (ангажиране на регионални лимфни възли) показва, че letrozole притежава значителни предимства пред тамоксифен по отношение редуцирането на риска от рецидив при пациентки с ангажиране на лимфните възли (hazard ratio 0,71; 95% CI 0,59; 0,85; P=0,0002), като същевременно не са установени очевидни разлики при пациентите без ангажиране на лимфни възли (hazard ratio 0,98; 95% CI 0,77, 1,25; P=0,89). По-малката полза при пациентките без ангажиране на лимфните възли, е потвърдена с изследователски интеракционен анализ (p=0,03).

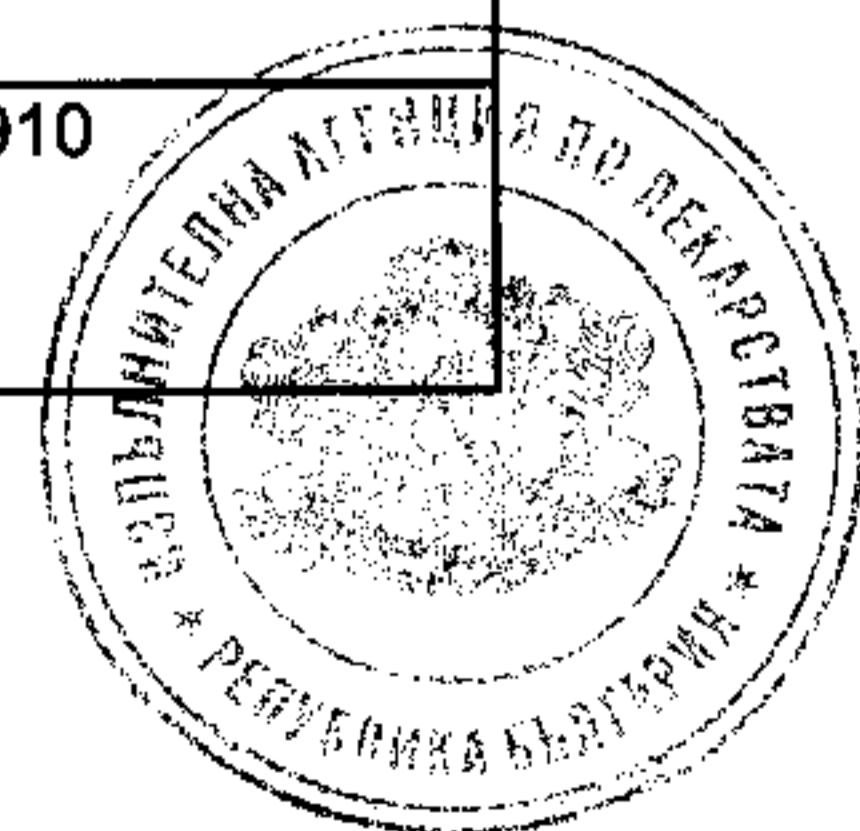
При пациентките приемачи Letrozole, в сравнение с тези приемачи tamoxifen, се наблюдават по-малко вторични злокачествени образувания (1,9% спрямо 2,4%). Подобно на това, честотата на поява на ендометриален рак се понижава след прием на Letrozole в сравнение с tamoxifen (0,2% спрямо 0,4%).

Обобщени резултати са поместени в Таблицы 2 и 3. Анализите, обобщени в Таблица 4 не включват преминаването на пациентите от едното към другото лекарство при рандомизационния вариант 1.

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

	<b>Femara N=4003</b>	<b>Tamoxifen N=4007</b>	<b>Hazard Ratio (95 % CI)</b>	<b>P-Стойност<sup>1</sup></b>
<b>Свободна от заболяване преживяемост</b> (първичен показател) - брой случаи (дефиниция по протокол, общо)	351	428	0,81 (0,70, 0,93)	0,0030
<b>Продължителна свободна от заболяване преживяемост</b> (вторичен показател)	184	249	0,73 (0,60, 0,88)	0,0012
<b>Обща преживяемост</b> (вторичен показател) - брой смъртни случаи (общо)	166	192	0,86(0,70, 1,06)	0,1546
<b>Обща свободна от заболяване преживяемост</b> (вторичен показател)	323	383	0,83 (0,72, 0,97)	0,0172
<b>Контралатерален рак на гърдата (инвазивен)</b> (вторичен показател)	19	31	0,61 (0,35, 1,08)	0,0910

CI = доверителен интервал



<sup>1</sup>Logrank тест, стратификация по рандомизационен вариант и предшестваща адювантна химиотерапия

**Таблица 3** Свободна от заболяване и обща преживяемост според засягане на лимфните възли и основна адювантна химиотерапия (ITT популация)

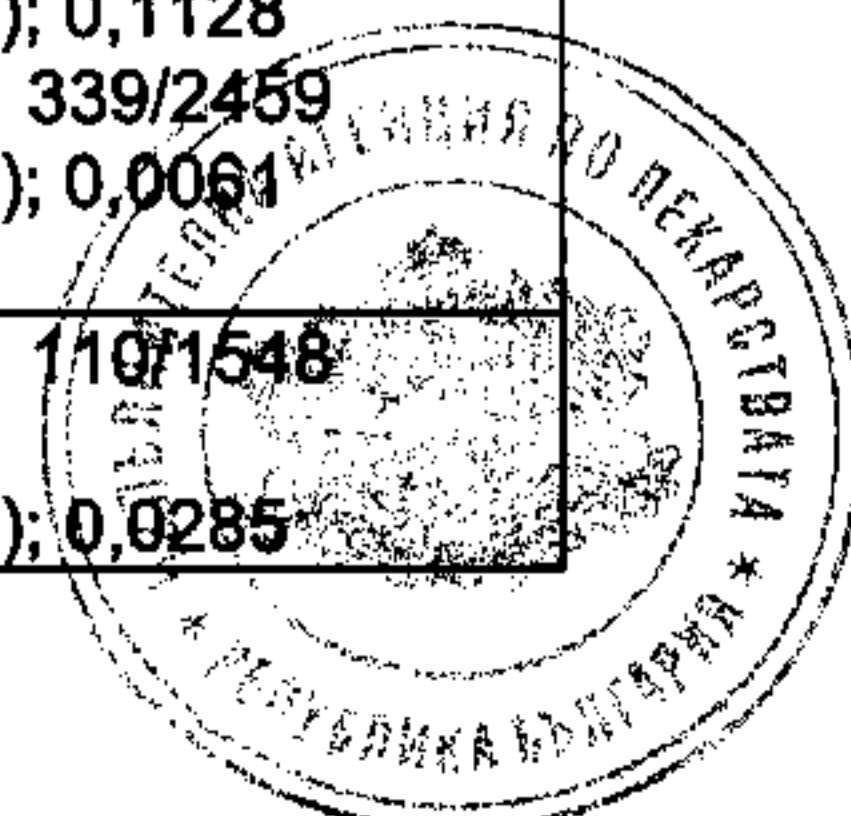
	Hazard ratio (95 % CI)	P-Стойност <sup>1</sup>
<b>Свободна от заболяване преживяемост</b>		
<b>Засягане на лимфните възли</b>		
-Да	0,71 (0,59, 0,85)	0,0002
-Не	0,98 (0,77, 1,25)	0,8875
<b>Предшестваща адювантна химиотерапия</b>		
-Да	0,72 (0,55, 0,95)	0,0178
-Не	0,84 (0,71, 1,00)	0,0435
<b>Обща преживяемост</b>		
<b>Засягане на лимфните възли</b>		
-Да	0,81 (0,63, 1,05)	0,1127
-Не	0,88 (0,59, 1,30)	0,5070
<b>Предшестваща адювантна химиотерапия</b>		
-Да	0,76 (0,51, 1,14)	0,1848
-Не	0,90 (0,71, 1,15)	0,3951
<b>Продължителна свободна от заболяване преживяемост</b>		
<b>Засягане на лимфните възли</b>		
-Да	0,67 (0,54, 0,84)	0,0005
-Не	0,90 (0,60, 1,34)	0,5973
<b>Предшестваща адювантна химиотерапия</b>		
-Да	0,69 (0,50, 0,95)	0,0242
-Не	0,75 (0,60, 0,95)	0,0184

CI = доверителен интервал

<sup>1</sup> модел на Cox за нивата на значимост

**Таблица 4** Първоначален основен анализ: Крайни точки за ефикасност, според рандомизационните варианти на двете групи с монотерапия (ITT популация)

Цел	Вариант	Статистика	Letrozole	Tamoxifen
Свободна от заболяване преживяемост (DFS) (първичен показател, дефиниция по протокол)	1	Събития/брой	100/1546	137/1548
	2	HR (95% CI); P	0,73 (0,56; 0,94); 0,0159	
		Събития/брой	177/917	202/911
DFS (само вторични тумори)	Общо	HR (95% CI); P	0,85 (0,69; 1,04); 0,1128	
		Събития/брой	277/2463	339/2459
		HR (95% CI); P	0,80 (0,68; 0,94); 0,0061	
DFS (само вторични тумори)	1	Събития/брой	80/1546	110/1548
		HR (95% CI); P	0,73 (0,54; 0,97); 0,0285	





	2	Събития/брой	159/917	187/911
	Общо	HR (95% CI); P	0,82 (0,67; 1,02); 0,0753	
		Събития/брой	239/2463	297/2459
		HR (95% CI); P	0,79 (0,66; 0,93); 0,0063	
Продължителна DFS (вторичен показател)	1	Събития/брой	57/1546	72/1548
		HR (95% CI); P	0,79 (0,56; 1,12); 0,1913	
	2	Събития/брой	98/917	124/911
	Общо	HR (95% CI); P	0,77 (0,59; 1,00); 0,0532	
		Събития/брой	155/2463	
		HR (95% CI); P	196/2459	
		Събития/брой	0,78 (0,63; 0,96); 0,0195	
Обща преживяемост (вторичен показател)	1	Събития/брой	41/1546	48/1548
		HR (95% CI); P	0,86 (0,56; 1,30); 0,4617	
	2	Събития/брой	98/917	116/911
	Общо	HR (95% CI); P	0,84 (0,64; 1,10); 0,1907	
		Събития/брой	139/2463	
		HR (95% CI); P	164/2459	
		Събития/брой	0,84 (0,67; 1,06); 0,1340	
HR= Hazard ratio CI= доверителен интервал Посочената P-стойност е базирана на logrank test, стратифициран чрез използване на адювантна химиотерапия при всяка рандомизационна възможност, както и чрез използване на рандомизационна възможност и адювантна терапия за общ анализ.				

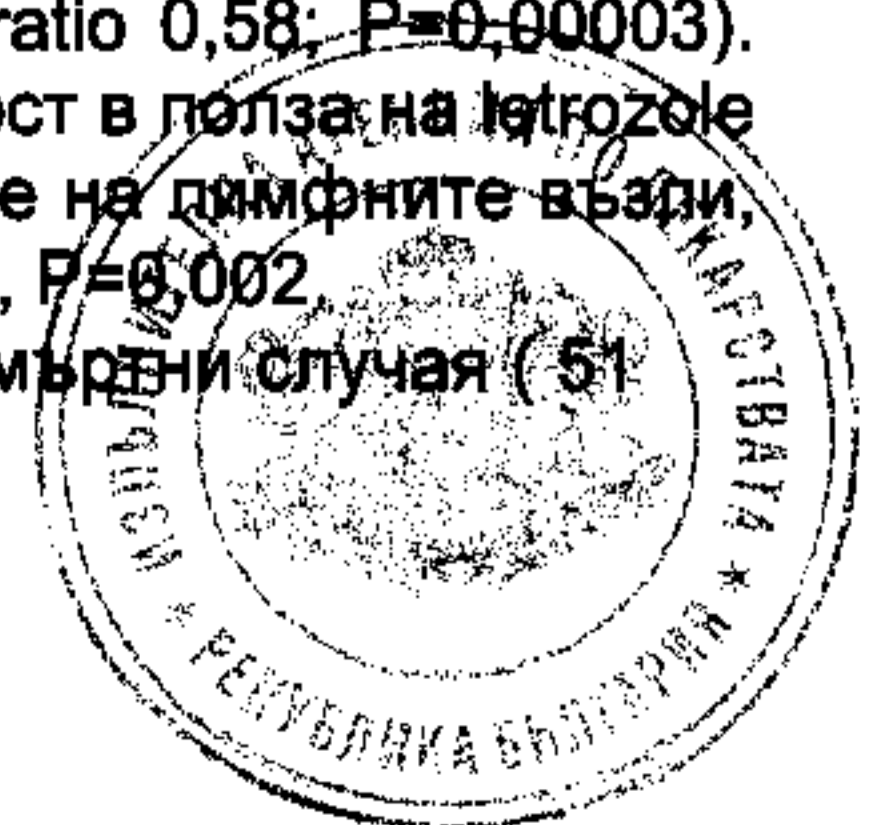
Средната продължителност на лечението (по отношение на популацията проследявана за безопасност) е 25 месеца, 73% от пациентките са лекувани повече от 2 години, а 22% - за повече от 4 години. И при двете групи (с Letrozole и tamoxifen) средната продължителност на проследяване е 30 месеца.

Нежелани реакции, за които се подозира че са свързани с приложението на проучвания лекарствен продукт са в следния порядък: 78 % от пациентките, лекувани с letrozole, срещу 73 % от пациентките, лекувани с tamoxifen. Най-често съобщавани нежелани реакции от приложението на Letrozole са горещи вълни, нощно изпотяване, болки в ставите, увеличаване на теллото и гадене. От тях, със значително по-голяма честота при лечение с Letrozole са само ставните болки (20 % спрямо 13 % с tamoxifen). Лечението с Letrozole е свързано със значително по-висок риск от развитие на остеопороза (2,2% спрямо 1,2% tamoxifen). Общо, независимо от причинно-следствена връзка и при двете терапевтични рамена са докладвани сърдечно съдови /мозъчно-съдови нежелани реакции, с приблизително еднаква честота, по всяко време след рандомизацията (10,8% за Letrozole спрямо 12,2% за tamoxifen). От тях, тромбоемболичните инциденти са значително по-рядко при Letrozole (1,5%), отколкото при tamoxifen (3,2%) (P<0,001), докато сърдечната недостатъчност е със значително по-голяма честота сред пациентките, лекувани с Letrozole (0,9%) отколкото тези, лекувани с tamoxifen (0,4%) (P=0,006). Сред пациентките с нормални изходни стойности на серумния холестерол е наблюдавано повишаване стойностите на холестерола > 1,5 над горната нормална граница при 5,4% от групата на Letrozole, в сравнение с 1,1% при Tamoxifen групата.

#### Разширена (удължена) адювантна терапия

В хода на многоцентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, над 5100 жени в менопаузата с рецептор-положителен или неустановен първичен рак на гърдата, които са били без прояви на заболяване след завършване на адювантната терапия с тамоксифен (4,5 до 6 години), са рандомизирани на Letrozole или плацебо.

Крайният анализ, проведен след среден период на проследяване от около 28 месеца (25 % от пациентките са били проследени в продължение на поне 38 месеца), показва че Letrozole понижава риска от рецидивирание с 42% в сравнение с плацебо (hazard ratio 0,58; P=0,00003). Статистически значимите ползи при свободната от заболяване преживяемост в полза на letrozole се наблюдават независимо от засягането на лимфните възли - без засягане на лимфните възли, hazard ratio 0,48, P=0,002; със засягане на лимфните възли, hazard ratio 0,61, P=0,002. За вторичният показател - обща преживяемост - са докладвани общо 113 смъртни случая (51



при Letrozole, 62 при плацебо). Като цяло, липсва статистически значима разлика между двете терапии по отношение на общата преживяемост (hazard ratio 0,82, P=0,29).

Предварителни резултати получени от подпроучване на костната минерална плътност (BMD) на включени 222 пациентки със средна продължителност на проследяване 20 месеца, показват че на 2-та година пациентките получавали letrozole са в по-голяма степен подложени на риск от намаляване на костната минерална плътност в бедрената кост (средно намаляване 3 %, в сравнение с 0,4% при групата с плацебо [P=0,048]). Не е била отбелязана значима разлика при намаляване на костната плътност в лумбалната област на гръбначния стълб. По време на подпроучването на костната минерална плътност е било задължително едновременното приложение на калций и витамин Д.

Предварителни резултати получени от подпроучване на липидния профил (включени 310 пациентки, средна продължителност на проследяване 28 месеца) не показаха значителни различия между Letrozole и плацебо групата по отношение на общия холестерол, и липидните фракции.

Сърдечно-съдовите исхемични събития в главното проучване са били сравними между двете групи (Letrozole 6,8% спрямо плацебо 6,5%).

Не са били наблюдавани значителни различия в общото физическо и интелектуално състояние, което подсказва, че като цяло letrozole не влошава качеството на живот, спрямо плацебо. Терапевтични разлики в полза на плацебо бяха установени при самооценка на пациенти за физически проблеми, различни болки, жизненост, сексуални и вазомоторни параметри. Макар че са статистически значими, счита се че тези разлики не са клинично релевантни.

#### **Първа линия терапия**

Проведено е контролирано двойно-сляпо клинично проучване сравняващо Letrozole с Tamoxifen 20 mg като, първа линия терапия при жени в менопауза и авансирал карцином на млечната жлеза. При 907 включени в проучването жени, Letrozole превъзхождаше tamoxifen по отношение на времето до прогресия на заболяването (първичен показател) цялостния обективен отговор от страна на тумора, времето до терапевтичен неуспех и клиничните ползи.

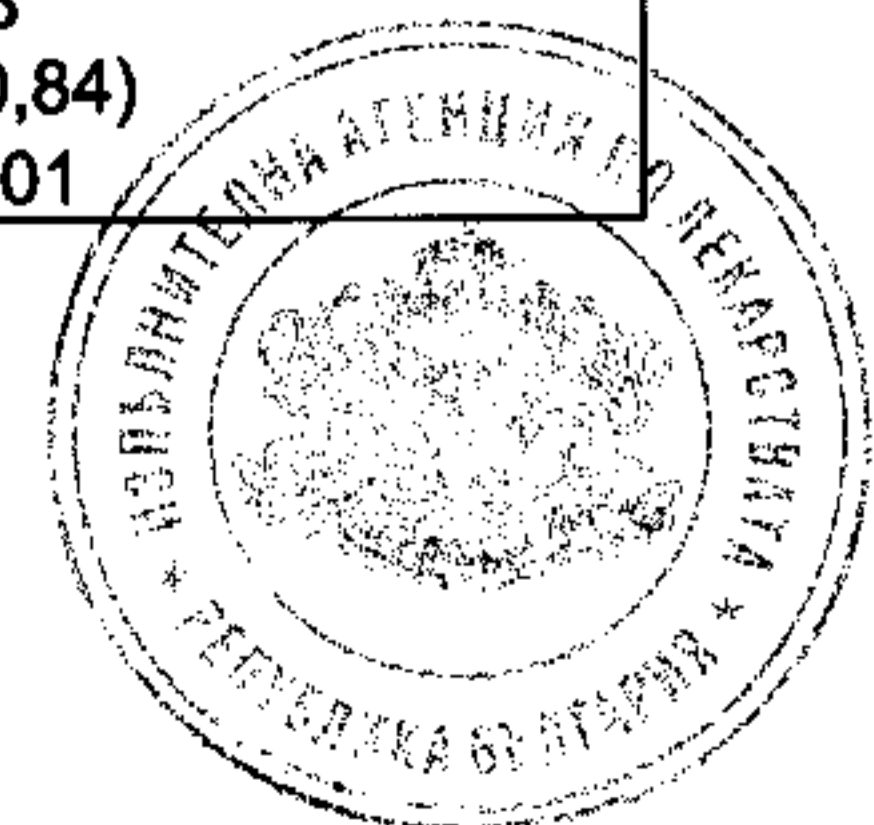
Резултатите са обобщени в Таблица 5.

**Таблица 5 Резултати при междинно проследяване 32 месеца**

Променлива	Статистика	Letrozole n=453	Tamoxifen n=453
Време до прогресия	Средно (95% CI <sup>1</sup> ) Hazard ratio (HR) (95% CI <sup>1</sup> ) P	9,4 месеца (8,9; 11,6 месеца)	6,0 месеца (5,4; 6,3 месеца)
			0,72 (0,62; 0,83) <0,0001
Честота на обективния отговор	CR <sup>2</sup> + PR <sup>3</sup> (95% CI <sup>1</sup> ) Odds ratio (95% CI <sup>1</sup> ) P	145(32%) (28; 36%)	95 (21%) (17; 25%)
			1,78 (1,32; 2,40) 0,0002
Клинични ползи	CR <sup>2</sup> + PR <sup>3</sup> + NC <sup>4</sup> ≥24 седмици Odds ratio (95% CI <sup>1</sup> ) P	226% (50%)	173 (38%)
			1,62 (1,24; 2,11) 0,0004
Време до терапевтичния неуспех	Средно (95% CI <sup>1</sup> ) Hazard ratio (95% CI <sup>1</sup> ) P	9,1 месеца (8,6; 9,7 месеца)	5,7 месеца (3,7; 6,1 месеца)
			0,73 (0,64; 0,84) <0,0001

<sup>1</sup> Доверителен интервал

<sup>2</sup> Пълен отговор



<sup>3</sup> Частичен отговор

<sup>4</sup> Без промяна

Времето до прогресия на заболяването е значително по-дълго, а честотата на клиничен отговор е значително по-добра за Letrozole в сравнение с групата с tamoxifen, както при пациентки с неизвестен така и при пациентки с позитивен рецепторен статус. Подобно на това, времето до прогресия на заболяването беше значително по-дълго и степента на клиничен отговор - значително по-висока за Letrozole без значение дали е била прилагана адювантна антиестрогенна терапия или не. Времето до прогресия на заболяването беше значително по-дълго за Letrozole независимо от локализацията на метастазите. Средното време до прогресията е почти два пъти по-дълго за Letrozole, при пациентки само с мекотъканни метастази (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). Честотата на клиничен отговор е значително по-висока при пациентки само с мекотъканни метастази, лекувани с Letrozole (50% спрямо 34% за tamoxifen съответно), както и при пациентки с висцерални метастази (28% за letrozole спрямо 17% Tamoxifen съответно).

При прогресия дизайнът на проучването (кръстосан) позволи преминаване на пациентките на друга терапия или прекратяване на участие в проучването. Приблизително 50% от пациентките преминаха на срещуположното рамо терапия и преминаването беше напълно завършено за 36 месеца. Средното време до преминаване на другата терапия беше 17 месеца (от letrozole на tamoxifen) и 13 месеца (от tamoxifen на letrozole).

Приложението на Letrozole като първа линия терапия за карцином на млечната жлеза в напреднал стадий доведе до средна обща преживяемост 34 месеца, при 30 месеца за Tamoxifen (Logrank тест  $P=0,53$ , несигнификантно). По-добра преживяемост беше свързана с Letrozole поне до 24-ия месец. Честотата на преживяване след 24-ия месец беше 64% за групата на лечение с Letrozole спрямо 58% за групата на лечение с Tamoxifen. Липсата на предимства за Letrozole по отношение на общата преживяемост би могла да бъде обяснена с кръстосания дизайн на проучването.

Общата продължителност на ендокринната терапия ("време до химиотерапията") беше значително по-голяма за Letrozole (средно 16,3 месеца, 95% CI 15 до 18 месеца), в сравнение с Tamoxifen (средно 9,3 месеца, 95% CI 8 до 12 месеца) (logrank  $P=0,0047$ ).

#### **Лечение след предшестваща антиестрогенна терапия (втора линия терапия)**

Проведени са две контролирани проучвания, сравняващи две дози letrozole (letrozole 0,5 mg и 2,5 mg) с megestrol acetate и с aminoglutethimide, съответно при жени в менопаузата с авансирал рак на гърдата, лекувани преди това с антиестрогени.

Времето до прогресия на заболяването не беше съществено различно между Letrozole 2,5 mg и megestrol acetate ( $P = 0,07$ ). Статистически значими различия се наблюдават в полза на Letrozole 2,5 mg в сравнение с megestrol acetate в степента на общия туморен отговор (24% спрямо 16%,  $P=0,04$ ) и във времето до настъпване на неефективност на терапията ( $P=0,04$ ). Общата преживяемост не се различава значително в двете рамена ( $P=0,2$ ).

Във второто проучване честотата на отговор не се различава значително между letrozole 2,5 mg и aminoglutethimide ( $P=0,06$ ). Letrozole статистически значително превъзхожда aminoglutethimide по отношение време до прогресия ( $P=0,008$ ), времето за достигане на терапевтичен неуспех ( $P=0,003$ ) и общата преживяемост ( $P=0,002$ ).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### **Абсорбция**

Letrozole се абсорбира бързо и изцяло в стомашно-чревния тракт (средна абсолютна бионаличност 99,9%). Присъствието на храна леко понижава степента на абсорбция (средно  $t_{max} = 1$  час на гладно спрямо 2 часа след хранене; средно  $C_{max} = 129 \pm 20,3$  pmol/L на гладно спрямо  $98,7 \pm 18,6$  pmol/L след хранене), но степента на абсорбция (площта под кривата AUC) остава непроменена. Незначителното отражение върху степента на резорбция се счита за клинично незначимо и следователно Letrozole може да се приема независимо от времето на хранене.

### **Разпределение**

Свързването на letrozole с плазмените протеини е приблизително 60%, предимно с албумин (55%). Концентрацията на letrozole в еритроцитите е около 80% от тази в плазмата. След прилагането на маркиран 2,5 mg  $^{14}C$  letrozole, приблизително 82% от радиоактивността





плазмата се дължи на непроменено вещество. Следователно, системното му свързване с на метаболитите е ниско. Letrozole се разпределя в тъканите бързо и екстензивно. Обемът на разпределение в steady state е около  $1,87 \pm 0,47$  L/kg.

#### **Метаболизъм и елиминиране**

Основният път на елиминиране на letrozole е метаболитния клирънс до фармакологично неактивен карбинолов метаболит ( $CL_m = 2,1$  L/h), но то е относително бавно в сравнение с кръвния поток през черния дроб (около 90 L/h). Установено е, че изоензимите 3A4 и 2A6 на cytochrome P450 могат да превръщат letrozole в неговия метаболит. Формирането на несъществени неидентифицирани метаболити и директното екскретиране през бъбреците и в изпражненията играе несъществена роля в общото елиминиране на letrozole. В рамките на две седмици след приложението при здрави менопаузални доброволки на 2,5 mg Letrozole, маркиран с  $^{14}C$ ,  $88,2 \pm 7,6\%$  от радиоактивността е установена в урината и  $3,8 \pm 0,9\%$  в изпражненията. Най-малко 75% от радиоактивността, установена в урината за период до 216 часа ( $84,7 \pm 7,8\%$  от дозата), се приписва на глюкуроновото производно на карбиноловия метаболит, около 9% - на два неидентифицирани метаболита и 6% - на непроменения letrozole.

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

Възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на Letrozole.

#### **Специални категории пациентки**

В едно проучване, включващо 19 доброволци с различна степен на бъбречната функция (24-часов клирънс на креатинина 9 до 116 mL/min) не е установен ефект върху фармакокинетиката на letrozole след прилагане на единична доза от 2,5 mg. В друго подобно изпитване при лица с различна степен на чернодробната функция (степен В по Child-Pugh) средните стойности на AUC при доброволците с умерено тежка чернодробна недостатъчност са с 37% по-високи, но все пак в границите на нормалните стойности, наблюдавани при лицата без чернодробна недостатъчност. В проучване, сравняващо фармакокинетиката на letrozole след прием на еднократна доза при 8 пациента мъже с чернодробна цироза и тежка чернодробна недостатъчност (степен С по Child-Pugh) спрямо здрави доброволци ( $n=8$ ), AUC и полуживота нарастват съответно с 95 и 187% съответно. Поради тази причина Letrozole трябва да се прилага с повишено внимание и след преценка на съотношението между потенциалните ползи и рискове при такива пациенти.

#### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

Letrozole показва ниска степен на остра токсичност при гризачи, приемащи до 2000 mg/kg телесно тегло. При кучета letrozole причинява признаци на умерена токсичност при доза 100 mg/kg телесно тегло.

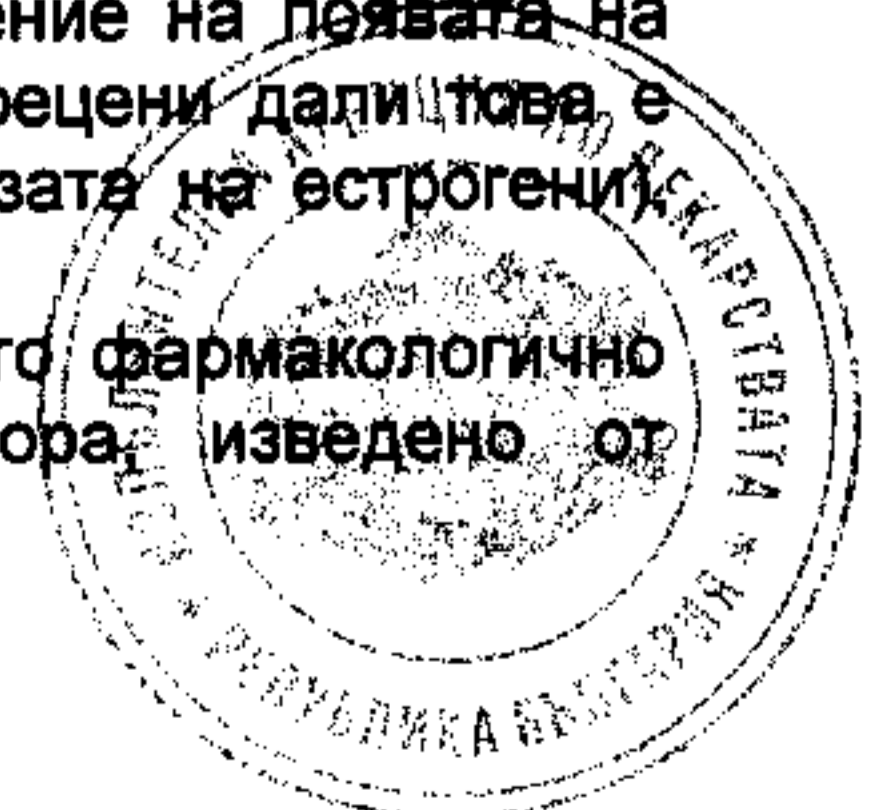
При проучвания за токсичност при плъхове и кучета с повтарящи се дози с продължителност до 12 месеца, основните наблюдавани прояви могат да се припишат на фармакологичното действие на лекарственото вещество. Дозировката, при която няма нежелани реакции и при двата вида, е 0,3 mg/kg телесно тегло.

Проучванията *in vitro* и *in vivo* на мутагенния потенциал на letrozole не разкриват индикации за генотоксичност.

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

Перорален прием на letrozole при бременни плъхове води до леко повишение на появата на малформации у плода при тези животни. Все пак не е възможно да се прецени дали това е индиректно следствие от фармакологичните свойства (инхибиране на синтезата на естрогени) или директен резултат от ефекта на letrozole.

Предклинични наблюдения са били направени на тези ефекти с известното фармакологично действие, което е единственото съображение за безопасност при хора, изведено от



проучванията при животни.

Тези резултати подкрепят предложените противопоказания в раздел 4.3 и раздел 4.6.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат, царевично нишесте, микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат, хидроксипропилметил целулоза, хидроксипропил целулоза, магнезиев стеарат, талк, памучно олио, жълт железен оксид (E 172), червен железен оксид (E 172), титанов диоксид (E 171).

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3 Срок на годност**

36 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да бъде защитено от влага.  
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

### **6.5 Данни за опаковката**

Блистери от PVC/AL съдържащи 10 филмирани таблетки.  
Всяка опаковка съдържа 1 блистер.

### **6.6 Препоръки при употреба, работа и унищожаване**

Няма специални изисквания

## **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest, Унгария

## **8. Регистрационен номер:**

20090406

## **9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт в България:**

09.09.2009

## **10. Последна редакция на текста:**

Ноември 2009

