

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Letroger 2,5 mg film-coated tablets
Летрогер 2,5 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20090165

Разрешение № 9700, 28. 05. 2010

Одобрение № /

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа летрозол 2,5 mg.

Помощно вещество: всяка филмирана таблетка съдържа лактоза монохидрат 61,5 mg.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Жълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки, с отпечатан от едната страна надпис L900 и 2,5 от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Като помощно средство при жени в менопауза с хормоно-зависим рак на гърдата в начален стадий.
- Помощно лечение с удължена продължителност при жени в менопауза с хормоно-зависим рак на гърдата в начален стадий, които преди това са провеждали стандартна адювантна терапия с тамоксифен в продължение на 5 години.
- Първа линия терапия при жени в менопауза с хормоно-зависим рак на гърдата в напреднал стадий.
- Жени с напреднал рак на гърдата, в естествена или изкуствено индуцирана менопауза, след релапс или прогресия на заболяването, които преди това са били лекувани с антиестрогени.

Ефикасността на продукта не е доказана при пациенти с хормоно-независим карцином на млечната жлеза.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни и пациентки в напреднала възраст

Препоръчаната доза на летрозол е 2,5 mg един път дневно. Не се налага промяна на дозата при пациентки в напреднала възраст.



При използване на лекарствения продукт като помощно средство се препоръчва провеждане на лечение до 5 години или до поява на рецидив на тумора. При използване на лекарствения продукт като помощно средство е налице клиничен опит за 2-годишен период (средна продължителност на лечение от 25 месеца).

При използване на лекарствения продукт с оглед помощно лечение с удължена продължителност, е налице клиничен опит за 4-годишен период (средна продължителност на лечението).

При пациентки с напреднал или метастазирал тумор, лечението с летрозол трябва да продължи до очевидна прогресия на заболяването.

Деца

Лекарственият продукт не се прилага при деца.

Пациенти с чернодробна и/или бъбречна недостатъчност

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

Няма достатъчно данни за случаи с бъбречна недостатъчност и креатининов клирънс под 30 ml/min или за болни с тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Летрозол е противопоказан при:

- Пациентки с известна свръхчувствителност към летрозол или към някои от помощните вещества.
- Предменопаузален ендокринен статус; бременност; кърмене (вж. точка 4.6 и 5.3).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

При пациентки с неизяснен предменопаузален ендокринен статус, преди започване на лечението трябва да се определят нивата на LH, FSH и/или на естрадиола, за да се установи точно менопаузалния статус.

Бъбречно увреждане

Лечението с летрозол не е било проучвано при достатъчен брой болни с креатининов клирънс под 30 ml/min. При подобни пациенти трябва внимателно да се прецени съотношението евентуален риск/полза преди започване на лечение с летрозол.

Чернодробно увреждане

Летрозол е проучван при ограничен брой болни с карцином без метастази с различна степен на увреждане на чернодробната функция: лека до умерена и тежка чернодробна недостатъчност. При доброволци мъже, без онкологично заболяване и с тежко увреждане на черния дроб (чернодробна цироза, степен C по Child-Pugh), стойностите на системната експозиция и крайният полуживот са 2-3 пъти по-високи в сравнение с тези при здрави доброволци. По тази причина летрозол трябва да се прилага внимателно и след преценка на съотношението евентуален риск/полза при такива болни (вж. точка 5.2).



Костни ефекти

Летрозол е мощен естроген-понижаващ продукт. При спомагателно лечение и удължена спомагателна терапия, средната продължителност на проследяване на пациентките от 30 и респ. 49 месеца не е достатъчна за пълна преценка на риска от фрактури, свързан с продължителната употреба на летрозол. При жени с анамнеза за остеопороза и/или фрактури, както и тези, при които е налице повишен риск от развитие на остеопороза, трябва да се определи костната плътност посредством костна денситометрия преди започване на помощно лечение и удължена помощна терапия и да бъдат мониторираны за остеопороза по време и след приключване на лечението с летрозол. При необходимост, трябва да се започне лечение или профилактика на остеопорозата, както и да се проследява внимателно (вж. точка 4.8).

Таблетките Летрогер 2,5 mg съдържат лактоза. Пациентки с рядко срещана вродена непоносимост към галактоза, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

При клиничните проучвания на взаимодействие със симетидин и варфарин е установено, че едновременното приложение на летрозол с тези лекарствени продукти не води до клинично значими лекарствени взаимодействия.

Освен това, при преглед на проведените клинични проучвания не са установени данни за клинично значими взаимодействия с други често предписвани лекарствени продукти.

Към момента няма клиничен опит от прилагане на летрозол в комбинация с други противоракови агенти.

Летрозол инхибира *in vitro* цитохром P450 изоензимите 2A6 и, в умерена степен, 2C19, CYP2A6 и CYP3A4 нямат съществена роля в лекарствения метаболизъм. Едновременното прилагане на лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, чиято диспозиция зависи главно от тези изоензими трябва да се извършва внимателно.

4.6. Бременност и кърмене

Жени преди менопауза или с детороден потенциал

Преди започване на лечение с летрозол лекарят трябва да обсъди необходимостта от провеждане на тест за бременност и прилагане на адекватна контрацепция с жени, които биха могли да забременеят (напр. жени преди менопауза или жени, при които скоро е настъпила менопаузата) до пълното уточняване на постменопаузалния статус (вж. точка 4.4 и 5.3).

Бременност

Летрозол е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3 и 5.3).

Кърмене

Летрозол е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3 и 5.3).



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При употреба на летрозол са отбелязвани поява на отпадналост, световъртеж и в редки случаи на сънливост. По тази причина се препоръчва повишено внимание при шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

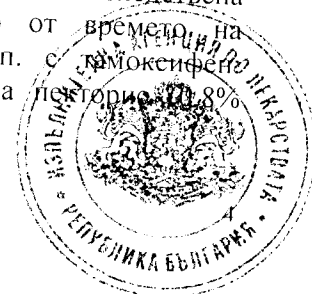
Летрозол обикновено се понася добре при всички проучвания като първа и втора линия на лечение на рак на гърдата в напреднал стадий и при помощно лечение на карцином на гърдата в начален стадий. Приблизително при една трета от пациентките лекувани с летрозол за метастазите, 70-75% от пациентките на помощно лечение (както в групата третирана с летрозол, така и с тамоксифен) и до около 40% от болните на удължена помощна терапия (както в групата третирана с летрозол, така и с плацебо), са установени нежелани лекарствени реакции. Най-общо, наблюдаваните нежелани реакции са леки или умерено тежки. Повечето нежелани реакции може да бъдат обяснени с нормалните фармакологични последици на липсата на естрогени (напр. горещи вълни).

Най-често съобщаваните в клиничните проучвания нежелани реакции включват горещи вълни, артралгия, гадене и умора. Много от нежелани реакции може да бъдат обяснени с нормалните фармакологични последици на липсата на естрогени (напр. горещи вълни, алопекция и вагинално кървене).

След стандартно помощно лечение с тамоксифен, при проследяване в продължение средно на 28 месеца, са отчетени следните нежелани реакции, независимо от наличието на причинно-следствена връзка, значително по-често при прием на летрозол, отколкото на плацебо – горещи вълни (50,7% спрямо 44,3%), артралгия/артрит (28,5% спрямо 23,2%) и миалгия (10,2% спрямо 7,0%). Повечето нежелани реакции са наблюдавани през първата година на лечението. Установена е по-висока, но без клинично значение честота на остеопорозата и костните фрактури при пациентките, приемали летрозол в сравнение с тези, приемали плацебо (7,5% спрямо 6,3% и съответно 6,7% спрямо 5,9%).

При осъвременен анализ на проучване по отношение на удължена помощна терапия със средна продължителност на проследяване за летрозол от 47 месеца и 28 месеца за плацебо, са отчетени следните нежелани реакции, независимо от наличието на причинно-следствена връзка, значително по-често при прием на летрозол, отколкото на плацебо – горещи вълни (60,3% спрямо 52,6%), артралгия/артрит (37,9% спрямо 26,8%) и миалгия (15,8% спрямо 8,9%). Повечето нежелани реакции са наблюдавани през първата година на лечението. Подобни резултати са отбелязани и при пациентките от групата на приемалите плацебо при преминаване на лечение с летрозол. Установена е по-висока честота на остеопорозата и костните фрактури, по всяко време след рандомизацията, при пациентките, приемали летрозол в сравнение с тези, приемали плацебо (12,3% спрямо 7,4% и съответно 10,9% спрямо 7,2%). При болните, преминали на лечение с летрозол е отбелязано развитие на остеопороза, по всяко време след промяната, при 3,6%, а фрактури при 5,1%.

При използване за помощно лечение, независимо от наличието на причинно-следствена връзка, са отчетени следните нежелани реакции, независимо от времето на рандомизация в групите на болни, третирани с летрозол, респ. с тамоксифен, с тромбоемболични инциденти (1,5% срещу 3,2%, $P < 0,001$), ангина пекторис (0,8%



срещу 0,8%), миокарден инфаркт (0,7% срещу 0,4 %) и сърдечна недостатъчност (0,9% срещу 0,4%, $p=0,006$).

В таблица I са дадени следните нежелани лекарствени реакции, за които има съобщения в клиничните и пост-маркетинговите проучвания на летрозол.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани въз основа на тяхната честота, като се започва с най-честите според следните общоприети условности: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), включително изолирани случаи.

Инфекции и инфестации

Нечести: Инфекции на пикочните пътища

Неоплазми, доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)
Нечести: Туморна болка (няма приложение при помощна или удължена помощна терапия)

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Нечести: Левкопения

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: Безапетитие, повишен апетит, хиперхолестеролемия
Нечести: Генерализиран оток

Психични нарушения

Чести: Депресия

Нечести: Тревожност (вкл. нервно напрежение, раздразнителност)

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие, замаяност

Нечести: Сънливост, безсъние, нарушения в паметта, нарушена чувствителност (вкл. парестезии и хипоестезия), вкусови нарушения, мозъчно-съдов инцидент

Нарушения на очите

Нечести: Катаракта, дразнене на очите, замъглено зрение

Сърдечни нарушения

Нечести: Палпитации, тахикардия

Съдови нарушения

Нечести: Тромбофлебит, (вкл. на повърхностните и дълбоки венозни съдове), Хипертония, исхемични инциденти на сърцето

Редки: Белодробен емболизъм, артериална тромбоза, мозъчно-съдов инсулт

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Диспнея, кашлица

Стомашно-чревни нарушения



Чести: Гадене, повръщане, диспепсия, констипация, диария
Нечести: Коремни болки, стоматит, сухота в устата

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: Повишение на чернодробните ензими

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: Повишено потоотделяне
Чести: Алоpecia, обрив (вкл. еритематозен, макулопапуларен, псориаидоформен и везикуларен)
Нечести: Пруритус, суха кожа, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести: Болки в ставите
Чести: Миалгия, костна болка, остеопороза, костни фрактури
Нечести: Артрит

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Често уриниране

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: Вагинално кървене, вагинално течение, вагинална сухота, болки 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 теллото
Нечести: Загуба на телло

4.9. Предозиране

Съобщава се за единични случаи на предозиране с летрозол.

Не е известно специфично лечение при предозиране. 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 естрогени)
антинеопластичен агент.

Фармакодинамични ефекти



Елиминирането на естроген-медираните стимулиращи ефекти е предпоставка за повлияване на туморите в случаите, когато растежът на туморна тъкан зависи от присъствието на естрогени и се използва за ендокринно лечение. При жените след менопаузата естрогени се произвеждат основно под действието на ензима ароматаза, който преобразува надбъбречните андрогени – предимно андростенедион и тестостерон в естрон и естрадиол. По тази причина, потискане на биосинтезата на естроген в периферната тъкан и в самата ракова тъкан може да се постигне посредством специфично инхибиране на ензима ароматаза.

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

При здрави пациентки с настъпила менопауза е установено, че дози от 0,1, 0,5 и 2,5 mg летрозол понижават нивата на естрон и естрадиол в серума със 75-78% и 78% спрямо изходните. Максимално потискане се постига в рамките на 48-78 ч.

При пациентки с настъпила менопауза с карцином на гърдата в напреднал стадий, е установено, че при 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 достъпните за наблюдение граници, което показва, че при такава дозировка се постига по-висока степен на потискане на естрогена. По време на лечебния курс, при всички пациентки е поддържано потискане на естрогените.

Инхибирането на активността на ароматазата от летрозол е високо специфично. Не е наблюдавано влошаване на надбъбречната стероидогенеза. При пациентките с настъпила менопауза, лекувани с дневни дози летрозол от 0,1 до 5 mg, не са установени клинично значими промени в плазмените концентрации на кортизол, алдостерон, 11-дезоксикортизол, 17-хидроксипрогестерон и адренокортикотропния (ACTH) хормон, или в активността на плазмения ренин. Тестът за стимулация с адренокортикотропен хормон, проведен след 6 и 12 седмичен период на лечение с дневни дози 0,1, 0,5 и 2,5 mg, не показва отслабване на продукцията на алдостерон или кортизол. По тази причина, не е необходимо да се провежда допълнително лечение с глюкокортикоиди и минералкортикоиди.

При здрави пациентки с настъпила менопауза, не са установени изменения в плазмените концентрации на андрогените (андростенедион и тестостерон) след прием на единични дози от 0,1, 0,5 и 2,5 mg летрозол или в плазмените концентрации на андростенедион при пациентки с настъпила менопауза, лекувани с дневни дози от 0,1, до 5 mg, което показва, че блокирането на биосинтезата на естроген не води до акумулиране на андрогенни прекурсори. Плазмените нива на лутеинизиращия хормон (LH) и фоликулостимулиращия хормон (FSH) не се повлияват от летрозол при пациентките, както и функцията на щитовидната жлеза, преценена посредством тестовете за тиротропин (TSH), трийодтиронин (T4) и тироксин (T3).

Помощна терапия

При мултицентрово, двойно сляпо, рандомизирано проучване, в което са включени повече от 8000 жени с оперативно отстранен рецептор-позитивен ранен карцином на гърдата, пациентките са разпределени в следните групи:



Вариант 1:

А. тамоксифен в продължение на 5 години

В. летрозол в продължение на 5 години

С. тамоксифен в продължение на 2 години, последван от лечение с летрозол в продължение на 3 години

Д. летрозол в продължение на 2 години последван от лечение с тамоксифен в продължение на 3 години

Вариант 2:

А. тамоксифен в продължение на 5 години

В. летрозол в продължение на 5 години

Данните от таблица 12 отразяват резултатите от групите без смяна от един на друг медикамент и данните от двете групи със смяна на лекарствения продукт, получени до 30 дни след преминаването от едното към другото лекарство. Анализът на монотерапията спрямо последователната ендокринна терапия ще бъде проведен, когато се съберат необходимите данни.

Пациентите са наблюдавани в продължение на средно 26 месеца, като при 76% от тях проследяването е продължило повече от 2 години, а при 16% (1252 пациента) – 5 и повече години.

За първичен критерий на проучването било установяване на свободната от заболяване преживяемост (DFS), определена като периода от рандомизацията до най-ранната проява на локално-регионален или отдалечен рецидив (метастази) на основното заболяване, развитие на инвазивен контралатерален рак на гърдата, поява на втори основен тумор, който не е свързан с гърдите или смърт по каквато и да е причина без предшестваща поява на карцином. Отчетено е, че летрозол понижава риска от рецидив с 19% в сравнение с тамоксифен (HR 0,81; P=0,003). Отчетени са петгодишни DFS стойности от 84% за летрозол и 81,4% за тамоксифен. Повишаване на DFS при употреба на летрозол е отбелязана още след 12 месеца, което се запазва и след 5 години. Установено е също, че летрозол значително понижава риска от рецидив в сравнение с тамоксифен, независимо дали предварително е прилагана помощна химиотерапия (HR 0,72; P=0,018) или не (HR 0,84; P=0,044).

За вторичния критерий – обща преживяемост, са отчетени 358 смъртни случая (166 приемащи летрозол и 192 тамоксифен). Не е отчетена съществена разлика между терапиите по отношение на общата преживяемост (HR 0.86; P=0,15). Продължителната преживяемост, свободна от заболяване (отдалечени метастази), заместител на общата преживяемост, като цяло се различава значително и в предварително оформените групи (HR 0,73; P=0,001). Летрозол значително понижава риска от системна дисфункция със 17% в сравнение с тамоксифен (HR 0.73; P=0.02).

Въпреки това, не са отчетени значителни разлики в полза на летрозол по отношение на контралатералния карцином на млечната жлеза (HR 0,61; P=0,09). Експлоративният анализ на DFS според ангажирането на регионални лимфни възли показва, че летрозол притежава значителни предимства пред тамоксифен по отношение намаляването на риска от рецидив при пациентки с ангажиране на лимфните възли (HR 0,59, 0,85; P=0,0002), докато при пациентките без ангажиране на лимфните възли не



установени значителни разлики между резултатите от терапевтичните схеми с различните лекарствени продукти (HR 0,98; 95% CI 0,77, 1,25; P=0,89). Намалената полза при пациентките без ангажиране на лимфните възли е потвърдена с експлоративен интеракционен анализ (p=0,03).

При пациентките приемащи летрозол, в сравнение с тези взимащи тамоксифен, са наблюдавани по-малко вторични злокачествени заболявания (1,9% спрямо 2,4%). Това е особено изразено по отношение на честотата на ендометриален карцином (0,2% спрямо 0,4%).

Вижте таблици 2 и 3, в които са обобщени резултатите. Анализите, обобщени в таблица 4 пропускат 2 групи от рандомизирания 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	hazard ratio ¹ (95%CI)	p-стойност ²
Свободната от заболяване преживяемост (основен критерий) – събития (дефиниция по протокол, общо)	351	428	0,81 (0,70,0,93)	0,0030
Продължителна преживяемост, свободна от заболяване (метастази) (вторичен критерий)	184	249	0,73 (0,60, 0,88)	0,0012
Обща преживяемост (вторичен критерий) – брой смъртни случаи (общ)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	0,1546
Обща преживяемост свободна от заболяване (вторичен критерий)	323	383	0,83 (0,72, 0,97) 0,0172	
Контралатерален рак на гърдата (вторичен критерий)	19	31	0,61 (0,35, 1,08)	0,0910

¹ CI=доверителен интервал

² Longrank тест, разпределение по начин на рандомизация и употреба на основна помощна терапия



Таблица 3: Свободна от заболяване и обща преживяемост според засягане на лимфните възли и основна помощна терапия (ITT популация)

	hazard ratio ¹ (95%CI)	p-стойност ²
Свободна от заболяване преживяемост:		
Засягане на лимфните възли		
- Да	0.71 (0.59, 0.85)	0.0002
- Не	0.98 (0.77, 1.25)	
Предшестваща помощна химиотерапия		
- Да	0.72 (0.55, 0.95)	0.0178
- Не	0.84 (0.71, 1.00)	
Обща преживяемост		
Засягане на лимфните възли		
- Да	0.81 (0.63, 1.05)	0.1127
- Не	0.88 (0.59, 1.30)	
Предшестваща помощна химиотерапия		
- Да	0.76 (0.51, 1.14)	0.1848
- Не	0.71 (0.71, 1.15)	
Продължителна преживяемост свободна от заболяване		
Засягане на лимфните възли		
- Да	0.67 (0.54, 0.84)	0.0005
- Не	0.90 (0.60, 1.34)	
Предшестваща помощна химиотерапия		
- Да	0.69 (0.50, 0.95)	0.0242
- Не	0.75 (0.60, 0.95)	

¹ CI=доверителен интервал

² модел на Cox за нивата на значимост

Таблица 4: Първоначален основен анализ: критерии за ефикасност според рандомизираните варианти на двете групи с монотерапия (ITT популация)

цел	вариант	статистика	летрозол	тамоксифен
Свободна от болестни прояви преживяемост (основна дефиниция по протокол)	1	Събития/брой	100/1546	137/1548
	2	HR ¹ (95%CI ²), P ³	0.73 (0.56, 0.94), 0.0159	
		Събития/брой	177/917	202/911
	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	
Свободна от болестни прояви преживяемост (изключвайки вторични неоплазми)	1	Събития/брой	80/1546	110/1548
	2	HR (95%CI), P	0.73 (0.54, 0.97), 0.0285	
		Събития/брой	159/917	180/911



Далечна свободна от болестни прояви преживяемост (вторичен критерий)	Общо	HR (95%CI), P	0.82 (0.67, 1.02), 0.0753
		Събития/брой	239/2463 297/2459
	1	HR (95%CI), P	0.79 (0.66, 0.93), 0.0063
		Събития/брой	57/1546 72/1548
		HR (95%CI), P	0.79 (0.56, 1.12), 0.1913
Обща преживяемост (вторичен критерий)	2	Събития/брой	98/917 124/911
		HR (95%CI), P	0.77 (0.59, 1.00), 0.0532
	Общо	Събития/брой	155/2463 196/2459
		HR (95%CI), P	0.78 (0.63, 0.96), 0.0195
	1	Събития/брой	41/1546 48/1548
		HR (95%CI), P	0.86 (0.56, 1.30), 0.4617
	2	Събития/брой	98/917 116/911
		HR (95%CI), P	0.84 (0.64, 1.10), 0.1907
	Общо	Събития/брой	139/2463 164/2459
		HR (95%CI), P	0.84 (0.67, 1.06), 0.1340

¹ HR= съотношение на риска

² CI=доверителен интервал

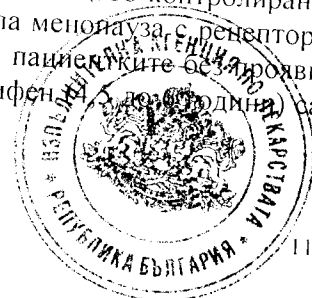
³ Посочената стойност на P се основава на logrank тест, стратифициран за помощно лечение при всяка възможност за рандомизиране, както и за всяка възможност за рандомизиране и помощна терапия за общ анализ.

Средната продължителност на лечението (в групата проследявана за безопасност) е 25 месеца, 73% от пациентките, провеждали лечение повече от 2 години, а 22% повече от 4 години. И при двете групи (с летрозол и тамоксифен) средната продължителност на проследяване е 30 месеца.

Има съобщения за нежелани реакции, за които се подозира че са свързани с проучвания лекарствен продукт при 78% от болните, лекувани с летрозол спрямо 73% от пациентките, третирани с тамоксифен. Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции, включват горещи вълни, нощно изпотяване, артралгия, увеличаване на телното и гадене. От тях единствено ставните болки са наблюдавани значително по-често при лечение с летрозол в сравнение с терапия с тамоксифен (20% спрямо 13% за тамоксифен). Лечението с летрозол е свързано с по-висок риск от остеопороза (2,2% спрямо 1,2% за тамоксифен). Общо, независимо от причинно-следствената връзка и при двете терапевтични групи са отчитани сърдечно-съдови/мозъчно-съдови инциденти с приблизително еднаква честота по всяко време след рандомизацията (10,8% за летрозол, 12,2% за тамоксифен). От тях значително по-рядко са отбелязвани тромбоемболичните инциденти при лечение с летрозол (1,5%), отколкото с тамоксифен (3,2%) (P<0,001), докато за случаите със сърдечна недостатъчност е установена значително по-висока честота при летрозол (0,9%), отколкото при тамоксифен (0,4%) (P=0,006). Сред болните с нормални изходни стойности на общия серумен холестерол е наблюдавано 1,5-кратно повишаване на холестерола при 5,4% от пациентките, лекувани с летрозол, в сравнение с 1,1% от болните, третирани с тамоксифен.

Удължено помощно лечение

В хода на мултицентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, проведено при повече от 5100 жени след настъпила менопауза с рецептор-положителен или неустановен първичен карцином на гърдата, пациентките са рандомизирани на забеляване след завършване на помощно лечение с тамоксифен за до 60 дни са рандомизирани на летрозол или плацебо.



При крайния анализ, проведен след среден период на проследяване от около 28 месеца (25% от пациентките са проследени в продължение на най-малко 38 месеца) е установено, че летрозол понижава риска от рецидив с 42% в сравнение с плацебо (HR 0,58; P=0,00003). Статистически значимите ползи при свободната от заболяване преживяемост в полза на летрозол се наблюдават независимо от засягането на лимфните възли – без засягане на лимфните възли: HR 0.48; P=0.002; със засягане на лимфните възли: HR 0.61; P=0.002.

По отношение на вторичния критерий обща преживяемост, 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 (HR 0.82; P=0,29).

След това проучването е продължило като несляпо и на пациентите от групата, приемаща плацебо е разрешено, по тяхно желание, да започнат да преминават на прием на летрозол. След осветляване на резултатите е установено, че повече от 60% от пациентките от групата, взимал, плацебо пожелали да преминат на прием на летрозол (т.е. група на късно удължено помощно лечение). Пациентките, преминали от прием на плацебо на летрозол, не са третирани с тамоксифен в продължение средно на 31 месеца (между 14 и 79 месеца).

Проведен е осъвременен терапевтично насочен анализ въз основа на проследяване със средна продължителност 49 месеца. Най-малко 30% от групата, приемала летрозол са проследени в продължение на 5 години, а най-малко 59% - в продължение на четири години. При осъвременения анализ на свободната от заболяване преживяемост (DFS), е отчетено, че летрозол значително намалява риска от рецидив на карцинома на гърдата в сравнение с плацебо (HR 0,68; 95% CI 0,55, 0,83; P=0,0001). Летрозол също така чувствително намалява случаите на новопоявил се инвазивен контралатерален карцином с 41% в сравнение с плацебо (HR 0,59; 95% CI 0,36, 0,96; P=0,03). Не са установени значителни разлики по отношение на продължителната преживяемост свободна от заболяване или общата преживяемост.

При актуализираните резултати (средната продължителност на проследяване е 40 месеца) от проучването на костната минерална плътност (BMD) (включени 226 пациентки) е отчетено, че на втората година, в сравнение с изходните данни, пациентките приемащи летрозол са подложени на по-висок риск от намаляване на костната минерална плътност в бедрената кост (средно намаляване с 3,8% в сравнение с 2% при групата с плацебо) (P=0,012, коригирано за употреба на биофосфонати P=0,018). Пациентките, приемали летрозол са свързани с по-изразено намаляване на костна плътност в лумбалната област на гръбначния стълб, въпреки че не са установени съществени различия.

По време на проучването е задължителен едновременния прием на калций и витамин D.

Осъвременените резултати (средната продължителност на проследяване е 50 месеца) от проучването на липидния профил (включени 347 пациентки) не показват значителни разлики между групите, третирани с летрозол и плацебо по отношение на общия холестерол и липидните фракции.

В актуализирания анализ е отчетено, че 11,1% от пациентките, приемали плацебо, съобщават за сърдечно-съдови нежелани реакции по време на лечението, в сравнение с



8,6% от групата, взимала плацебо. Тези инциденти включвали инфаркт на миокарда (летрозол 1,3%, плацебо 0,9%), ангина, налагаща хирургично лечение (летрозол 1,0%, плацебо 0,8%), новопоявила се или влошаваща се ангина пекторис (летрозол 1,7%, плацебо 1,2%), тромбоемболизъм (летрозол 1,0%, плацебо 0,6%) и мозъчно-съдови инциденти (летрозол 1,7 % спрямо плацебо 1,3%).

Не са отбелязани значителни различия по отношение на 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 оценка на пациенти със специфични физически проблеми, различни болки, жизненост, сексуални и вазомоторни проблеми. Въпреки че са статистически значими, счита се, че тези разлики нямат клинично значение.

Първа линия терапия

За сравнение на резултатите от терапия с летрозол 2,5 mg и тамоксифен 20 mg като първи избор на лечение при жени след менопауза с напреднал карцином на млечната жлеза е проведено контролирано двойно-сляпо клинично проучване. При всичките 907 включени в проучването жени, летрозол превъзхожда тамоксифен по отношение на времето до прогресия на заболяването (първичен критерий) и общия обективен отговор, времето до терапевтичен неуспех и клиничните ползи.

Резултатите са обобщени в таблица 5.

Таблица 5: Резултати при средно проследяване от 32 месеца

Вариабилност	Статистика	Летрозол n=453	Тамоксифен n=454
Време до прогресия на заболяването	Средно (95% CI за междинност)	9.4 месеца (8.9, 11.6 месеца)	6.0 месеца (5.4, 6.3 месеца)
	Съотношение на риска (HR) (95% CI за HR) P	0.72 (0.62, 0.83) <0.0001	
Честота на обективния отговор	CR+PR (95% CI за отговор)	145 (32%) (28,36%)	95 (21%) (17,25%)
	Съотношение на случаите (95% CI за съотношение на случаите) P	1.78 (1.32, 2.40) 0.0002	
Обобщени клинични ползи	CR+PR+NC \geq 24 седмици	226 (50%)	173 (38%)
	Съотношение на случаите (95% CI за съотношение на случаите)	1.62 (1.24, 2.11)	



	P	0.0004	
Време до терапевтичен успех	Средно (95% за междинност)	9.1 месеца (8.6, 9.7 месеца)	5.7 месеца (3.7, 6.1 месеца)
	Съотношение на риска (95% CI за HR)	0.73 (0.64, 0.84)	
	P	<0.0001	

Времето до прогресия на заболяването и степента на клиничен отговор са значително по-добри по отношение на летрозол, отколкото на тамоксифен при пациентки с неясен рецепторен статус, както и при такива с позитивни хормонални рецептори. Подобно на тези данни, времето до прогресия на заболяването е значително по-дълго, а степента на клиничен отговор значително по-висока за летрозол, без значение дали е прилагана помощна антиестрогенна терапия или не. Времето до прогресия на заболяването е значително по-дълго за летрозол, независимо от локализацията на тумора. Средното време до прогресия е почти два пъти по-дълго за летрозол при пациентки само с мекотъканна локализация на първичното огнище (средно 12,1 месеца за летрозол, 6,4 месеца за тамоксифен) и за болни с висцерални метастази (средно 8,3 месеца за летрозол, 4,6 месеца за тамоксифен). Честотата на клиничен отговор е значително по-висока при пациентки само с мекотъканна локализация на първичното огнище, лекувани с летрозол (50% за летрозол спрямо 34% за тамоксифен) и за болни с висцерални метастази (28% за летрозол срещу 17% за тамоксифен).

Дизайнът на проучването е позволил преминаване на пациентките на друга терапия при прогресия на заболяването или оттегляне от проучването. Около 50% от пациентките са преминали на противоположната терапевтична схема и преминаването е напълно завършено за 36 месеца. Средното време до преминаване на друго лечение е 17 месеца (от летрозол на тамоксифен) и 13 месеца (от тамоксифен на летрозол).

Приложението на летрозол като първа линия терапия за карцином на млечната жлеза в напреднал стадий е довело до средна обща преживяемост от 34 месеца, при 30 месеца за тамоксифен (Logrank тест $P=0,53$, несигнификантно). По-добрата преживяемост е свързана с летрозол поне в продължение на 24 месеца. Честотата на преживяване в продължение на 24 месеца е 64% за групата на лечение с летрозол спрямо 58% за групата на лечение с тамоксифен. Отсъствието на предимства по отношение на общата преживяемост за летрозол би могла да бъде обяснена с дизайна на проучването.

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

Лечение на втори избор

Проведени са две контролирани проучвания, при които са сравнени две дози летрозол (0,5 mg и 2,5 mg) с мегестрол ацетат и с аминоклутетимид, съответно при жени след менопауза с напреднал карцином на гърдата, лекувани преди това с антиестрогени.

Не са установени съществени разлики по отношение на времето до прогресия на заболяването между летрозол 2,5 mg и мегестрол ацетат ($P=0,07$).



статистически значими различия в полза на летрозол 2,5 mg в сравнение с мегестрол ацетат в степента на общия туморен отговор (24% спрямо 16%, $P=0,04$) и във времето до настъпване на неефективност на терапията ($P=0,04$). Между двете групи не се отбелязва съществена разлика по отношение на общата преживяемост ($P=0,2$).

Във второто проучване степента на отговор показва статистически незначима разлика между летрозол 2,5 mg и мегестрол ацетат ($P=0,06$). Летрозол 2,5 mg превъзхожда статистически аминоклутетимид относно времето до прогресия ($P=0,008$), времето до достигане неефективност на лечението ($P=0,003$) и общата преживяемост ($P=0,002$).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Летрозол 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 на кривата AUC) остава непроменена. Незначителното отражение върху степента на резорбция се счита за клинично незначимо и по тази причина летрозол може да се приема независимо от времето на хранене.

Разпределение

Свързването на летрозол с плазмените протеини е приблизително 60%, като лекарственият продукт се свързва предимно с албумин (55%). Концентрацията на летрозол в еритроцитите е около 80% от тази в плазмата. След прилагането на 2,5 mg маркиран ^{14}C летрозол, е установено, че приблизително 82% от радиоактивността в плазмата се дължи на непроменено вещество. По тази причина, ефективната концентрация на метаболитите е ниска. Летрозол се разпределя в тъканите бързо и екстензивно. Привидният обем на разпределение в steady state е около $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Метаболизъм и елиминиране

Основният път на елиминиране на летрозол е метаболитният клирънс до фармакологично неактивен карбинолов метаболит ($CL_m=2,1$ l/h), но е относително бавно в сравнение с кръвния поток през черния дроб (около 90 l/h). Установено е, че изоензимите 3A4 и 2A6 на цитохром P450 могат да превръщат летрозол в неговия метаболит. Образоването на несъществени неидентифицирани метаболити и директната екскреция през бъбреците и в изпражненията играе несъществена роля в общото елиминиране на летрозол. В рамките на 2 седмици, след прилагане на 2,5 mg маркиран ^{14}C летрозол при здрави доброволки след менопауза, $88,2 \pm 7,6\%$ 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) е приписвана на глюкуроновото производно на карбиноловия метаболит, около 9% на два неидентифицирани метаболита и 6% на непроменен летрозол. Очевидният краен полуживот в плазмата е около 2 дни. След прилагане на дневна доза от 2,5 mg, steady-state нивата се достигат след 2 до 6 седмици. Плазмените steady-state концентрации са приблизително 7 пъти по-високи от тези, отчетени след прием на единична доза от 2,5 mg, но са само 1,5 до 2 пъти по-високи от предполагаемите steady-state стойности, определени въз основа на измерените концентрации след прием на единична доза, което показва слаба нелинейност във фармакокинетиката на летрозол при прилагане на дневни дози от 2,5 mg. Тъй като steady-state нивата се достигат във



времето, може да се направи заключение, че няма продължително натрупване на летрозол.

Възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на летрозол.

Специални категории пациенти

В едно проучване, включващо 19 доброволци с различна степен на бъбречна функция (24-часов креатининов клирънс от 9 до 116 ml/min), не е установен ефект по отношение на фармакокинетиката на летрозол след прилагане на единична доза от 2,5 mg. При друго подобно изследване при лица с различна степен на чернодробната функция (степен В по Child-Pugh) е отчетено, че средните стойности на АUC при доброволците с умерено тежка чернодробна недостатъчност са с 37% по-високи, но все още в границите на нормалните стойности, отбелязани при лицата без чернодробна недостатъчност. В проучване, сравняващо фармакокинетиката на летрозол след прилагане на еднократна доза при осем мъже с чернодробна цироза и тежка чернодробна недостатъчност (степен С по Child-Pugh) спрямо здрави доброволци (n=8), е отчетено нарастване на АUC и $t_{1/2}$ съответно с 95 и 187%. По тази причина, летрозол трябва да се прилага с повишено внимание и след преценка на съотношението между потенциалните ползи и рисковете за подобни пациенти.

5.3. Предклинични данни за безопасност

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

Летрозол показва ниска степен на остра токсичност при гризачи, третирани с дози до 2000 mg/kg. При кучета е установено, че летрозол причинява признаци на умерена токсичност при доза 100 mg/kg.

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

При проведените *in vitro* и *in vivo* проучвания по отношение на мутагенния потенциал на летрозол, не са отбелязани данни за генотоксичност.

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

Пероралният прием на летрозол при бременни плъхове е довел до леко повишаване на появата на малформации на плода на третираните животни. Все пак, не е възможно да се прецени дали това е индиректно следствие от фармакологичните свойства (потискане на биосинтезата на естрогени) или директен резултат от ефекта на летрозол (вж. препоръки в точка 4.3 и 4.6).



Проведени са предклинични наблюдения на тези ефекти, свързани с известно фармакологично действие и това е единственото съображение за безопасност при хора, основано на проучванията при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощни вещества

Сърцевина на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Царевично нишесте, прежелатинизирано
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат (E572)
Силициев диоксид, колоиден (E551)

Обвивка на таблетката
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

PVC/алуминиеви блистери
Картонена кутия с 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 таблетки.

Възможно е да не се предлагат всички големини на опаковката.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

G.L.Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Австрия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090165

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

08.05.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

април/2010

