

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА -

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Letrozole Genthon 2.5 mg film-coated tablets

Летрозол Гентон 2.5 mg, филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2.5 mg летрозол (*letrozole*).

Помощно вещество: всяка таблетка съдържа 61.5 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Жълти, филмирани, кръгли, двойно изпъкнали таблетки, от едната страна е отпечатано L900, а от другата 2.5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Допълващо лечение при постменопаузални жени с хормон-рецепторен позитивен рак на гърдата в ранен стадий.

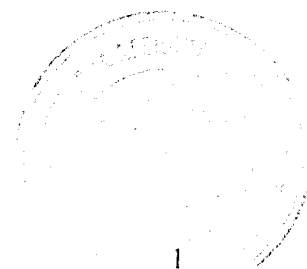
Разширено допълващо лечение на хормонално зависим рак на гърдата в ранен стадий, при постменопаузални жени, които са получавали преди стандартно допълващо лечение с тамоксифен в продължение на 5 години.

Лечение от първа линия при постменопаузални жени с хормонално-зависим рак на гърдата в напреднал стадий.

Рак на гърдата в напреднал стадий при жени с естествен или изкуствено индуциран постменопаузален статус, след рецидив или прогресия на заболяването, които преди това са лекувани с антиестрогени.

Не е демонстрирана ефективност при пациенти с хормон-рецептор негативен рак на гърдата.

| |
|--|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |
| Към Рег. № <u>20100320</u> |
| Разрешение № <u>И - 9594</u> , 12. 05. 2010 |
| Одобрение № |



4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни и пациенти в напреднала възраст

Препоръчаната доза летрозол е 2.5 mg еднократно дневно. Не се изисква корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст.

Като допълнително лечение се препоръчва лечение в продължение на 5 години или до рецидив на тумора. За приложението като допълнително лечение е наличен клиничен опит за 2 години (средната продължителност на лечението е била 25 месеца).

Като удължено допълващо лечение, е наличен клиничен опит за 4 години (средна продължителност на лечението).

При пациенти с напреднало заболяване или метастази, лечението с летрозол трябва да продължи докато е налице туморна прогресия.

Деца

Неприложимо.

Пациенти с чернодробно и/или бъбречно заболяване

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност и креатининов клирънс по-висок от 30 ml/min.

Данните за случаи на бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс под 30 ml/min или при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност са непълни (виж раздели 4.4 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Летрозол е противопоказан при:

Пациенти с известна свръхчувствителност към летрозол или към някое от помощните вещества.

Пременопаузален ендокринен статус; бременност; лактация (виж раздели 4.6 и 5.3).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти, при които постменопаузалният статус е неизяснен, преди започване на лечението трябва да бъдат изследвани LH, FSH и/или нивата на естрадиол, за да бъде установен ясно менопаузалният статус.

Бъбречно заболяване

Летрозол не е изследван при достатъчен брой пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min. Потенциалните риск/полза за тези пациенти трябва да бъдат обсъдени внимателно преди приложението на летрозол.

Чернодробно заболяване

Летрозол е проучен при ограничен брой не-метастатични пациенти с различна степен на увреждане на чернодробната функция: лека до средна и тежка чернодробна недостатъчност. При мъже доброволци без тумор, с тежка чернодробна дисфункция (чернодробна цироза и точка C по Child-Pugh), системната експозиция и терминалният полуживот са увеличени 2-3кратно, в сравнение със здравите доброволци. Поради това летрозол трябва да се прилага с внимание и след внимателно обсъждане на потенциалните риск/полза при тези пациенти (виж раздел 5.2).

Ефекти върху костите

Летрозол е силен естроген-понижаващ агент. При допълващо и разширено допълващо лечение средната продължителност на проследяването, съответно от 30 и 49 месеца, е недостатъчно за пълна оценка на риска за предизвикване на фрактура, свързан с продължителната употреба на летрозол. При жени с анамнеза за остеопороза и/или фрактури, или такива с повишен риск от остеопороза, трябва да бъде изследвана костната плътност, чрез костна денситометрия, преди началото на допълващо и разширено допълващо лечение, както и да бъдат мониторираны за развитие на остеопороза по време и след лечението с летрозол. Лечението или профилактиката на остеопорозата трябва да започне своевременно и да бъде мониторирано внимателно (виж раздел 4.8).

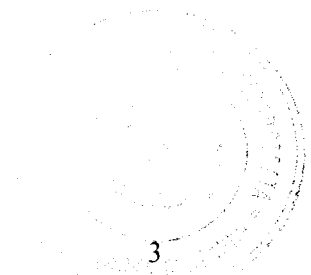
Таблетките летрозол съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени заболявания, свързани с галактозна непоносимост, напр. Lapp лактазен дефицит или глюкозна-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Прегледът на базата данни с клинични проучвания не дава допълнителни доказателства за клинично значими взаимодействия с други често предписвани лекарства.

До този момент няма клинични данни за употребата на летрозол в комбинация с други противоракови агенти.



In vitro, летрозол инхибира цитохром P450 изоензим 2A6 и умерено, 2C19. CYP2A6 и CYP3A4 не играят основна роля в лекарствения метаболизъм. Поради това, е необходимо внимание при едновременното приложение на лекарства, чиито метаболизъм зависи главно от тези изоензими и имат тесен терапевтичен индекс.

4.6 Бременност и кърмене

Жени с перименопаузален статус или с детероден потенциал.

Специалистът трябва да обсъди

Необходимостта от провеждане на тест за бременност преди започване на лечение с летрозол, както и адекватна контрацепция при жени в детеродна възраст (напр. жени, които са перименопаузални, или при които скоро е настъпила менопаузата) следва да бъде взета под внимание и добре обмислена от лекаря-специалист, докато техният постменопаузален статус се установи напълно (виж раздели 4.4 и 5.3).

Бременност

Летрозол е противопоказан при бременност (виж раздели 4.3 и 5.3).

Лактация

Летрозол е противопоказан по време на кърмене (виж раздел 4.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Умора и замаяност са наблюдавани при употребата на летрозол, има редки съобщения за поява на сънливост, поради което е необходимо повишено внимание при шофиране и управление на машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Летрозол най-общо е понесен добре по време на всички проучвания като лечение от първа и втора линия при напреднал карцином на гърдата и при допълващо лечение при карцином на гърдата в ранен стадий. Приблизително до една трета от пациентите с метастази, лекувани с летрозол, приблизително до 70-75% от пациентите с допълващо лечение (групи с летрозол и тамоксифен), и приблизително до 40% от пациентите, при които е прилагано разширено допълващо лечение (групи с летрозол и плацебо) имат нежелани реакции. Наблюдаваните нежелани реакции са основно с лека или умерена тежест. Повечето нежелани реакции могат да бъдат свързани с обичайните фармакологични последици от намалението на естрогена (напр. горещи вълни).

Най-често докладваните нежелани реакции в клиничните проучвания са горещи вълни, артралгия, гадене и умора. Много от нежеланите реакции могат да бъдат следствие на обичайните фармакологични последици от намалението на естрогена (напр. горещи вълни, алопеция, вагинално кървене).

След стандартно допълващо лечение с тамоксифен, на базата на данни при средно проследяване от 28 месеца, следните нежелани прояви, независимо от причинността, са докладвани значително по-често при лекуваните с летрозол в сравнение с тези, приемали плацебо - горещи вълни (50.7% спрямо 44.3%), артралгия/артрит (28.5% спрямо 23.2%) и миалгия (10.2% спрямо 7.0%). Повечето от тези нежелани прояви се наблюдават през първата година на лечението. Наблюдавана е по-висока, но без сигнификантно значение, заболеваемост от остеопороза и костни фрактури при пациенти, които получават летрозол, в сравнение с пациенти, получаващи плацебо (съответно, 7.5% спрямо 6.3% и 6.7% спрямо 5.9%,).

В актуализиран анализ на разширеното допълващо лечение, приложено за среден период на лечение от 47 месеца за летрозол и 28 месеца за плацебо, следните нежелани прояви, независимо от причинността, са докладвани сигнификантно по-често при лекуваните с летрозол отколкото при приемалите плацебо: горещи вълни (60.3% спрямо 52.6%), артралгия/артрит (37.9% спрямо 26.8%) и миалгия (15.8% спрямо 8.9%). Повечето от тези нежелани прояви са наблюдавани през първата година от лечението. При пациентите от групата, приемала плацебо, които след това са били включени в групите, лекувани с летрозол, е наблюдаван подобен спектър от общи прояви. Наблюдавани са по-голям брой случаи на остеопороза и костни фрактури, по всяко време след рандомизацията при пациенти, получаващи летрозол, отколкото при пациенти получаващи плацебо (съответно 12.3% спрямо 7.4% и 10.9% спрямо 7.2%). При пациенти, преминали на лечение с летрозол, по всяко време след смяната на лечението, новодиагностицирана остеопороза, е докладвана при 3.6%, докато фрактури са докладвани при 5.1% от пациентите по всяко време след смяната.

При пациентите с допълващо лечение, независимо от причинността, следните нежелани прояви са наблюдавани по всяко време след рандомизацията, съответно при групите с летрозол и тамоксифен: прояви натромбоемболизъм (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, изброени в Таблица 1 са докладвани от клиничните проучвания и от пост-маркетинговия опит с летрозол.

Нежеланите лекарствени реакции са представени според честотата, най-честите са първи, като се има пред вид условието:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), не-чести ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$), включително изолирани доклади.

Таблица 1:

Инфекции и инфестации

Не чести: Инфекции на отделителната система
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)

Не чести: Туморна болка (неприложимо при допълващо и разширено допълващо лечение)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Не чести: Левкопения

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Анорексия, повишаване на апетита, хиперхолестеролемия

Нечести: Общ оток

Психични нарушения

Чести: Депресия

Нечести: Непокойство (включително нервност), раздразнителност

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие, замаяност

Нечести: Сънливост, безсъние, нарушения на паметта, дизестезия (включително парестезия и хипоестезия), нарушения на вкуса, мозъчно-съдови инциденти

Нарушения на очите

Нечести: Катаракта, дразнене на очите, замъглено зрение

Сърдечни нарушения

Нечести: Палпитации, тахикардия

Съдови нарушения

Нечести: Тромбофлебит (включително тромбофлебит на повърхностните и дълбоките вени), хипертония, исхемични сърдечни прояви

Редки: Белодробен тромбоемболизъм, артериални тромбози, мозъчно-съдови инфаркти

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Диспнея, кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене, повръщане, диспесия, констипация, диария

Нечести: Абдоминална болка, стоматит, сухота в устата

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: Повишени чернодробни ензими

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: Повишено изпотяване

| | |
|--|--|
| Чести: | Алоpecia, обрив (включително еритематозен, макулопапуларен, псориазиформен, везикуларен) |
| Нечести: | Сърбеж, суха кожа, уртикария |
| <u>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</u> | |
| Много чести: | Артралгия |
| Чести: | Миалгия, костна болка, остеопороза, костни фрактури |
| Нечести: | Артрит |
| <u>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</u> | |
| Нечести: | Повишена честота на уриниране |
| <u>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</u> | |
| Нечести: | Вагинално кървене, вагинално течение, вагинално сухота, болка в гърдите |
| <u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u> | |
| Много чести: | Горещи вълни, умора, включително астения |
| Чести: | Неразположение, периферни отоци |
| Нечести: | Пирексия, лигавична сухота, жажда |
| <u>Изследвания</u> | |
| Чести: | Повишение на теллото |
| Не-чести: | Загуба на телло |

4.9 Предозиране

Докладвани са единични случаи на предозиране на летрозол.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ензимни инхибитори

АТС Код: L02B G04

Нестероиден ароматен инхибитор (инхибитор на биосинтеза на естроген); антинеопластичен агент.

Фармакодинамични ефекти

Елиминирането на естроген-медираната стимулация на растежа е необходимо условие за туморния отговор в случаите, в които растежа на тумора зависи от наличието на естрогени и се използва хормонално лечение. При жени в постменопауза, естрогените се доставят главно чрез действието на ензима ароматаза, който конвертира адреналните андрогени – главно андростендион и тестостерон – до естрон и естрадиол. Следователно, потискането на естрогенния биосинтез в периферните тъкани и в самите ракови тъкани може да бъде постигнато чрез специфично инхибиране на ензима ароматаза.

Летрозол е нестероиден ароматазен инхибитор. Той инхибира ензима ароматаза чрез конкуритивно свързване с хема на ароматазния цитохром P450, водещо до намаление на естрогенния биосинтез във всички тъкани, където е представен ензима.

При здрави постменопаузални жени, единични дози от 0.1, 0.5 и 2.5 mg летрозол намалява серумните естрон и естрадиол със съответно 75-78% и 78% от изходното ниво. Максимална супресия се постига на 48-78 ч.

При постменопаузални жени с рак на гърдата в напреднал стадий, дневни дози от 0.1 до 5 mg летрозол води до намаляване плазмените концентрации на естрадиол, естрон и естрон сулфат с 75-95% от изходното ниво при всички третирани пациенти. С дози 0.5 mg и по-високи, много от стойностите на естрон и естрон сулфат са под установимата чрез тестове граница, показвайки, че по-голяма естрогенна супресия се постига с тези дози. Естрогенната супресия се поддържа при всички пациенти по време на лечението.

Летрозол е високо специфичен инхибитор на ароматазната активност. Нарушение в адреналната стероидогенеза не се наблюдава. Не са намерени клинично значими промени в плазмените концентрации на кортизола, алдостерона, 11-деоксикортизола, 17-хидроксипрогестерона и АСТН или в плазмената активност на ренина сред постменопаузалните пациенти, лекувани с дневна доза летрозол от 0.1 до 5 mg. Стимулационният АСТН тест, проведен след 6 и 12 седмично лечение с дневни дози от 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5, и 5 mg не показва никакво намаление на производството на алдостерон или кортизол. Така, не е необходимо добавяне на глюкокортикоиди и минералкортикоиди.

Не са отбелязани промени в плазмените концентрации на андрогените (андростендион и тестостерон) при здрави постменопаузални жени след единични дози от 0.1, 0.5 и 2.5 mg летрозол, или в плазмените концентрации на андростендион при постменопаузалните пациентки, лекувани с дневни дози от 0.1 до 5 mg, което показва, че блокирането на естрогенния биосинтез не води до натрупване на андрогенни прекурсори. Плазмените нива на LH и FSH не се променят при

пациентите, приемащи продукта, както и тиреоидната функция, измерена чрез теста за поемане на TSH, T4, и T3.

Допълващо лечение

В мултицентрово, двойно сляпо проучване, са рандомизирани над 800 постменопаузални жени с резециран, рецептор-позитивен рак на гърдата в ранен стадий, към някои от следните възможности:

Възможност 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

Възможност 2:

А. тамоксифен за 5 години

Б. летрозол за 5 години

Данните в Таблица 2 отразяват резултатите, базирани на мониторираните данни от двете рамене за всяка възможност за рандомизация и от данните от двете превключващи рамене до 30 дни след данните от смяната. Анализът на монотерапия срещу последователни ендокринни лечения ще бъде проведен, когато се съберат достатъчен брой случаи.

Пациентите са проследени за средно 26 месеца, 76% от пациентите за повече от 2 години, а 16% (1252 пациенти) за 5 години или по-дълго.

Основният критерий за ефективността на радиотерапията е достигането на безрецидивна преживяемост (период, свободен от заболяване) (disease-free survival /DFS/), която се оценява за периода от момента на рандомизация до най-ранните прояви на локорегионарни или далечни метастази, появили се рецидиви на първичното заболяване, развитие на инвазивен контралатерален рак на гърдата, поява на вторичен карцином след лечение на първичен карцином, който не е на гърдата, или смърт по всякаква причина без първично раково заболяване. Летрозол намалява риска от рецидиви с 19% в сравнение с тамоксифен (относителен риск 0.81; $P=0.003$). При 5-годишна безрецидивна преживяемост (DFS) тези стойности са 84.0% за летрозол и 81.4% за тамоксифен. Подобряването на безрецидивната преживяемост след третирането с летрозол се забелязва още 12 месеца след началото на лечението и това състояние се задържа повече от 5 години. Освен това летрозол значително намалява риска в сравнение с тамоксифен, независимо дали се дава преди спомагателната химиотерапия (с относителен риск 0.72; $P=0.018$) или не (с относителен риск 0.84; $p=0.044$).

Като допълнителен резултат от лечението се посочва достигането на обща преживяемост 358 смъртни случаи (166 при лечение с летрозол и 192 при лечение с тамоксифен). По отношение на общата преживяемост (относителен риск 0.86; $P=0.15$) няма значителна разлика между двата вида лечение. Далечната безрецидивна преживяемост (с далечни метастази), сурогат на общата преживяемост, се различава значително от общата преживяемост (с относителен риск 0.73; $P=0.001$) и предварително определените рискови подгрупи. Летрозол значително намалява риска от системна грешка, с 17%, в сравнение с тамоксифен (относителен риск 0.83; $P=0.02$).

Макар и да е установен благоприятен ефект при лечението с летрозол, той показва незначителна разлика в случаите на контралатерален рак на гърдата (относителен риск 0.61; $P=0.09$). Един по-задълбочен анализ на безрецидивната преживяемост на базата на състоянието на лимфните възли показва, че летрозолът значително превъзхожда тамоксифена по отношение на намаляване риска от рецидиви в пациенти с възлова форма на болестта (HR 0.71; 95% CI 0.59, 0.85; $P=0.0002$), докато в пациенти със заболяване без поражение на лимфните възли (HR 0.98; 95% CI 0.77, 1.25; $P=0.89$) се наблюдава незначителна разлика между двата вида терапия. Намаленото благоприятно въздействие на летрозола при пациентите без поражение на лимфните възли е потвърдено чрез интерактивен анализ ($p=0.03$).

Пациентите, приемащи летрозол, в сравнение тези, приемащи тамоксифен, развиват много по-малко вторични карциноми (1.9% vs. 2.4%). И по-специално, случаите на рак на лигавичната обвивка на матката (ендометричен рак) са по-редки при взимане на летрозол в сравнение с тези, когато се приема тамоксифен (0.2% при летрозол и 0.4% при тамоксифен).

В Таблицы 2 и 3 са представени обобщените резултати от изследванията. Анализите, представени в Таблица 4, пропускат 2 последователни режима на лечение на вариант 1 на рандомизацията, т.е. взимат предвид само режима на монотерапията.

Таблица 2: Период без заболяване и обща приживяемост (ITT популация)

| | летрозол n=4003 | тамоксифен n=4007 | Относителен риск (95% CI) ¹ | P-стойност ² |
|---|--------------------|----------------------|---|-------------------------|
| Период свободен от заболяване (първичен) - прояви (дефиниция от протокола, общо) | 351 | 428 | 0.81 (0.70, 0.93) | 0.0030 |
| Период свободен от отдалечени увреждания (метастази) (вторично) | 184 | 249 | 0.73 (0.60, 0.88) | 0.0012 |
| Общо преживяване (вторично) - брой на смъртните случаи (общо) | 166 | 192 | 0.86 (0.70, 1.06) | 0.1546 |
| Преживяване, свободно от системно заболяване (вторично) | 323 | 383 | 0.83 (0.72, 0.97) | 0.0172 |
| Контралатерален рак на гърдата (инвазивен) (вторично) | 19 | 31 | 0.61 (0.35, 1.08) | 0.0910 |

¹ CI: доверителен интервал

² Logrank тест, стратифициран чрез рандомизация и използване на предходна допълнителна химиотерапия

Таблица 3: Свободна от заболяване и обща преживяемост чрез нодалния статус и предходна допълваща химиотерапия (ITT популация)

| | Отношение на риска (95% CI) ¹ | p-стойност ² |
|-------------------------------------|---|-------------------------|
| Свободно от заболяване преживяване: | | |
| Нодален статус | 0.71 (0.59, 0.85) | 0.0002 |
| - Позитивен | 0.98 (0.77, 1.25) | 0.8875 |
| - Негативен | | |

| | | |
|---|--|------------------|
| Предходна допълваща химиотерапия | 0.72 (0.55, 0.95) 0.84 (0.71, 1.00) | 0.0178 0.0435 |
| - Да | | |
| - Не | | |
| Обща преживаемост: | | |
| Нодален статус | 0.81 (0.63, 1.05) | 0.1127 |
| - Позитивен | 0.88 (0.59, 1.30) | 0.5070 |
| - Негативен | | |
| Предходна допълваща химиотерапия | 0.76 (0.51, 1.14) 0.90 (0.71, 1.15) | 0.1848 0.3951 |
| - Да | | |
| - Не | | |
| Преживяване, свободно от отдалечени прояви: | | |
| Нодален статус | 0.67 (0.54, 0.84) | 0.0005 |
| - Позитивен | 0.90 (0.60, 1.34) | 0.5973 |
| - Негативен | | |
| Предходна допълваща химиотерапия | 0.69 (0.50, 0.95) 0.75 (0.60, 0.95) | 0.0242 0.0184 |
| - Да | | |
| - Не | | |

¹ CI: доверителен интервал

² Cox модел за нивото на значимост

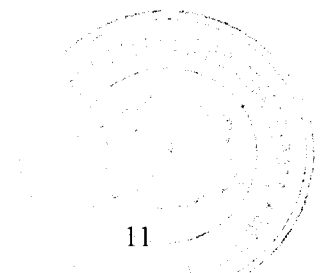


Таблица 4: Първичен анализ: Основен критерий за ефективност съобразно монотерпевтичния вариант на рандомизацията (ITT популация пациенти)

| Очакван резултат | Вариант | Статистически показатели | Летрозол | Тамоксифен |
|--|-------------|--------------------------|--|------------|
| Безрецидивна преживяемост (първична, по дефиниция в протокола) | 1 | Случаи / n | 100/ 1546 | 137/ 1548 |
| | | | HR ₁ (95% CI ₂), P ₃ 0.73 (0.56, 0.94), 0.0159 | |
| | 2 | Случаи / n | 177 / 917 | 202/ 911 |
| | | | HR (95% CI), P 0.85 (0.69, 1.04), 0.1128 | |
| | Всеобхватен | Случаи / n | 277 / 2463 | 339 / 2459 |
| | | | HR (95% CI), P 0.80 (0.68, 0.94), 0.0061 | |
| Безрецидивна преживяемост (изключваща вторични карциноми) | 1 | Случаи / n | 80/ 1546 | 110 / 1548 |
| | | | HR (95% CI), P 0.73 (0.54, 0.97), 0.0285 | |
| | 2 | Случаи / n | 159 / 917 | 187 / 911 |
| | | | HR (95% CI), P 0.82 (0.67, 1.02) 0.0753 | |
| | Всеобхватен | Случаи / n | 239 / 2463 | 297 / 2459 |
| | | | HR (95% CI), P 0.79 (0.66, 0.93), 0.0063 | |
| Далечна безрецидивна преживяемост (вторична) | 1 | Случаи / n | 57 / 1546 | 72 / 1548 |
| | | | HR (95% CI), P 0.79 (0.56, 1.12) 0.1913 | |
| | 2 | Случаи / n | 98 / 917 | 124 / 911 |
| | | | HR (95% CI), P 0.77 (0.59, 1.00), 0.0532 | |
| | Всеобхватен | Случаи / n | 155 / 2463 | 196 / 2459 |
| | | | HR (95% CI), P 0.78 (0.63, 0.96), 0.0195 | |
| Обща преживяемост (вторична) | 1 | Случаи / n | 41 / 1546 | 48 / 1548 |
| | | | HR (95% CI), P 0.86 (0.56, 1.30), 0.4617 | |
| | 2 | Случаи / n | 98 / 917 | 116 / 911 |
| | | | HR (95% CI), P 0.84 (0.64, 1.10), 0.1907 | |
| | Overall | Случаи / n | 139 / 2463 | 164 / 2459 |
| | | | HR (95% CI), P 0.84 (0.67, 1.06), 0.1340 | |

¹ HR = относителен риск

² CI = доверителен интервал

³ P-дадените стойности са на базата на логаритмичен рангов критерий, стратифициран чрез спомагателна химиотерапия за всеки вариант рандомизация, както и чрез вариант рандомизация и спомагателна химиотерапия за общ анализ

Средната продължителност на лечението (период на безвредност за популацията пациенти) е 25 месеца, 73% от пациентите са лекувани повече от 2 години, 22% от пациентите – повече от 4 години. Средната продължителност на последващото лекарско наблюдение е 30 месеца и за двата препарата – летрозол и тамоксифен.

При изследването на лекарството се съобщава за предполагаеми нежелани събития в 78% от пациентите, третиране с летрозол, в сравнение с 73% с тези, третиране с тамоксифен. Най-често срещаните нежелани събития при лечение с летрозол са: горещи вълни, нощно изпотяване, болки в ставите и гадене. От тях само болките в ставите се появяват по-често при лечение с летрозол, отколкото – с тамоксифен (20% при летрозол и 13% при тамоксифен). Третирането с летрозол е свързано с по-висок риск от остеопороза (2.2% при летрозол и 1.2% при тамоксифен). Като цяло, независимо от причинно-следствената връзка, се наблюдават кардио-васкуларни/церебрално-васкуларни усложнения всеки път след рандомизация при еднакъв брой пациенти в двете терапевтични групи (10.8% при третиране с летрозол, 12.2% при третиране с тамоксифен). При това се съобщава за значително по-редки случаи на тромбоемболични усложнения при лечение с летрозол (1.5%), отколкото при третиране с тамоксифен (3.2%) ($P < 0.001$), докато сърдечна недостатъчност се среща значително по-често при третиране с летрозол (0.9%), отколкото при третиране с тамоксифен (0.4%) ($P = 0.006$). Сред пациентите, които имат основни стойности на общия серумен холестерол в нормални граници, в 5.4% от тях е наблюдавано увеличаване на общия серумен холестерол над 1.5 пъти ULN в групата, лекувана с летрозол, в сравнение с 1.1% в групата, лекувана с тамоксифен.

Удължено допълнително лечение

Установено е, че при многоцентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано изследване, включващо над 5,100 пациенти в постменопаза с рецептор-положителен или с неизвестен вид рак на гърдата, на пациентите, които остават здрави след завършване на допълнителното лечение с тамоксифен (4.5 до 6 години), произволно се предписва или летрозол или плацебо.

Първичният анализ, проведен при среден период на последващо медицинско наблюдение от около 28 месеца (25% от пациентите са наблюдавани най-малко 38 месеца), показва, че летрозол намалява риска от рецидиви с 42% в сравнение с плацебо групата (относителен риск 0.58; $P = 0.00003$). Установен е статистически значим благоприятен ефект по отношение на безрецидивната преживяемост в случая на прилагане на летрозол, независимо от възловата форма: при карцином без поражение на лимфните възли – относителен риск 0.48 и $P = 0.002$; а при карцином с поражение на лимфните възли – относителен риск 0.61 и $P = 0.002$.

Като допълнителен очакван резултат за общата преживяемост (OS) се съобщава за общо 113 смъртни случая (51 при използване на летрозол, 62 – при плацебо). Като цяло има незначителна разлика в общата преживяемост между двата начина на третиране (относителен риск 0.82; $P = 0.29$). След това изследването продължава, като се изоставя метода на заслепяване, и на пациентите в плацебо-групата е дадена възможност да преминат на лечение с летрозол, ако пожелаят

това. След излизане от периода на „заслепяване“ над 60% от пациентите в плацебо-групата, които имат право да променят лечението, избират летрозол (т.е., късната допълнителна спомагателна популация пациенти). Пациентите, които преминават към летрозол от плацебо, изключват приемането на спомагателен тамоксифен за период от средно 31 месеца (в диапазон от 14 до 79 месеца).

Проведен е актуализиран анализ в зависимост от предписаното лечение при среден период на последващо лекарско наблюдение 49 месеца. В летрозол-групата най-малко 30% от пациентите са подложени на последващо пет годишно лекарско наблюдение, а 59% – най-малко в продължение на 4 години. В актуализирания анализ на безрецидивната преживяемост, лечението с летрозол значително намалява риска от рецидиви на рак на гърдата в сравнение с плацебо метода (относителен риск 0.68; 95% CI 0.55,0.83; $P=0.0001$). Лечението с летрозол освен това значително намалява възможността за развиване на нов инвазивен контралатерален рак – с 41% в сравнение с плацебо метода (вероятността от успешен изход е 0.59; 95% CI 0.36, 0.96; $P=0.03$). Има незначителна разлика между далечната безрецидивна преживяемост и общата преживяемост.

Актуализираните резултати (средната продължителност на последващото лекарско наблюдение е 40 месеца) от изследване на минералната костна плътност (МКП) (проведено с 226 пациенти) показват, че след 2 години, в сравнение с изходното ниво, пациентите, приемащи летрозол, имат по-силно намаляване на минералната костна плътност на бедрото (средно намаляване с 3.8% на минералната костна плътност в бедрото в сравнение със средно намаляване с 2.0% в плацебо-групата ($P=0.012$, отнесено към използване на дифосфонат, $P=0.018$)). При пациентите, приемащи летрозол, се наблюдава по-голямо намаляване на минералната костна плътност в поясния (лумбален) отдел на гръбначния стълб, макар и без значителна разлика.

Съпътстващата добавка от калций и витамин D е задължителна при изследването на минералната костна плътност.

Актуализираните резултати (средната продължителност на последващото лекарско наблюдение е 50 месеца) от изследването на липидите (проведено с 347 пациенти) показват незначителни разлики между групите, третирани с летрозол, и плацебо-групите по отношение на общия холестерол или във всяка липидна фракция.

В актуализирания анализ на основното изследване 11.1% от пациентите от групата на летрозол показват нежелани кардиоваскуларни странични ефекти по време на лечението, в сравнение с 8.6% от пациентите в плацебо групата до смяната на лечението. Тези ефекти включват инфаркт на миокарда (при летрозол 1.3%, а при плацебо-метода 0.9%); ангина, изискваща хирургична намеса (при летрозол 1.0%, при плацебо-метода 0.8%), нова или влошаваща се ангина (при летрозол 1.7%, при плацебо-метода 1.2%), тромбоемболичен процес (при летрозол 1.0%, при плацебо-метода 0.6%) и cerebro-vasкуларна недостатъчност (при летрозол 1.7%, при плацебо-метода 1.3%).

Наблюдавани са незначителни разлики в общите физически и психически показатели, показващи, че като цяло летрозол не влошава качеството на живота спрямо лечението по плацебо-метода.

Разлики в лечението в полза на плацебо-метода са наблюдавани в оценката на пациентите, и по-специално по отношение на физическата дейност, телесните болки, виталността, сексуалните и вазомоторни функции. Макар и статистически значими, тези разлики не се приемат за клинично релевантни.

Терапия от първи ред

Проведено е контролирано двойно сляпо проучване, сравняващо 2.5 mg летрозол с 20 mg тамоксифен като терапия от първи ред при жени в постменопауза с рак на гърдата в напреднал стадий. При 907 жени лечението с летрозол превъзхожда това с тамоксифен по отношение на времето до прогресивното развитие на заболяването (първичен очакван резултат), общата ответна реакция, времето до поява на неблагоприятен резултат и благоприятния клиничен ефект.

Резултатите са представени в Таблица 5.

Таблица 5: Резултати от последващо лекарско наблюдение със средна продължителност 32 месеца

| Променливи показатели | Статистически показатели | Летрозол n=453 | Тамоксифен n=454 |
|--|------------------------------------|---------------------|--------------------|
| Време до прогресивното развитие на заболяването | Средно | 9.4 месеца | 6.0 месеца |
| | (95% CI средно) | (8.9, 11.6 месеца) | (5.4, 6.3 месеца) |
| | Относителен риск (Hazard ratio–HR) | 0.72 | |
| | (95% CI за HR) | (0.62, 0.83) | |
| | <i>P</i> | <0.0001 | |
| Обективна скорост на ответната реакция (показател за ефективността на лекарството) – (Objective response rate) | CR+PR | 145 (32%) | 95 (21%) |
| | (95% CI за rate) | (28, 36%) | (17, 25%) |
| | Отношение на шансовете | 1.78 | |
| | (95% CI за | (1.32, 2.40) | |

| | | | |
|---|------------------------------------|--------------------|--------------------|
| | отношение на шансовете) | | |
| | P | 0.0002 | |
| Общ благоприятен клиничен ефект | CR+PR+NC >24 седмици | 226 (50%) | 173 (38%) |
| | Отношение на шансовете | 1.62 | |
| | (95% CI за Отношение на шансовете) | (1.24, 2.11) | |
| | P | 0.0004 | |
| Време до поява на неблагоприятен резултат | Средно | 9.1 месеца | 5.7 месеца |
| | (95% средно) | (8.6, 9.7 месеца) | (3.7, 6.1 месеца) |
| | Относителен риск | 0.73 | |
| | (95% CI за Относителен риск - HR) | (0.64, 0.84) | |
| | P | <0.0001 | |

Времето до прогресивното развитие на заболяването е значително по-дълго, а скоростта на ответната реакция е значително по-висока за летрозол, отколкото за тамоксифен при пациенти с тумори с неизвестен рецепторен статус, както и с позитивен рецепторен статус. По подобен начин времето до прогресивното развитие на заболяването е значително по-дълго, а скоростта на ответната реакция е значително по-висока за летрозол, независимо от това, дали е прилагана спомагателна антиестрогенна терапия или не. Времето до прогресивното развитие на заболяването е значително по-дълго за летрозол независимо от доминантното място на болестта. Средното време до прогресивното развитие на заболяването е почти два пъти по-дълго за летрозол само при пациенти със заболяване на меките тъкани (средно 12.1 месеца за летрозол, 6.4 месеца за тамоксифен), и при пациенти с метастази във вътрешните органи (средно 8.3 месеца за летрозол, 4.6 месеца за тамоксифен). Скоростта на ответната реакция е значително по-висока за летрозол само при пациенти със заболяване на меките тъкани (50% и 34% за летрозол и тамоксифен респективно), и при пациенти с метастази във вътрешните органи (28% за летрозол спрямо 17% за тамоксифен).

Дизайнът на изследването позволява на пациентите, след като настъпи прогресивно развитие на заболяването, или да *преминават* към друга терапия, или да прекъснат участието си в изследването. Приблизително 50% от пациентите *преминават* към противоположната терапия и това практически завършва за 36 месеца. Средното време за *преминаване от едната към другата*

терапия е 17 месеца (от летрозол към тамоксифен) и 13 месеца (от тамоксифен към летрозол).

Лечението с летрозол в терапията от първи ред на напреднал рак на гърдата води до средна обща преживяемост 34 месеца в сравнение с 30 месеца за тамоксифен (логаритмичен рангов критерий $P=0.53$, незначителен). По-добрата преживяемост се дължи на летрозол до най-малко 24 месеца. Степента на преживяемост за 24 месеца е 64% при групата с летрозол-терапия срещу 58% за групата с тамоксифен-терапия. Това, че летрозол не превъзхожда другия препарат по показателя *обща преживяемост*, може да се обясни чрез изследването на противоположните хипотези.

Общата продължителност на ендокринната терапия (времето за химиотерапия) е значително по-дълга за летрозол (средно 16.3 месеца , 95% CI 15 до 18 месеца), отколкото за тамоксифен (средно 9.3 месеца, 95% CI 8 до 12 месеца) (логаритмичен рангов критерий $P=0.0047$).

Терапия от втори ред

Проведени са две добре-контролирани клинични изследвания, при които се сравняват две дози летрозол (0.5 mg и 2.5 mg) с мегестрол ацетат и с аминоклутетимид, респективно, в постменопаузални жени с напреднал рак на гърдата, лекувани с антиестрогени .

Времето до прогресивното развитие на заболяването се различава незначително за летрозол в доза 2.5 mg и мегестрол ацетат ($P=0.07$). Статистически значими разлики са наблюдавани в полза на летрозола, в доза 2.5 mg, в сравнение с мегестрол ацетата, по отношение на общата обективна скорост на отговор на тумора (24%, съответно 16%, $P=0.04$), и по времето до поява на неблагоприятен резултат ($P=0.04$). Показателят обща преживяемост не се различава значително при двете групи пациенти ($P=0.2$).

При второто изследване е установено, че скоростта на отговор (response rate) се различава незначително при групите с летрозол 2.5 mg и аминоклутетимид ($P=0.06$). Летрозол в доза 2.5 mg показва статистически по-добър ефект от аминоклутетимида по отношение на времето до прогресивното развитие на заболяването ($P=0.008$), времето до поява на неблагоприятен резултат ($P=0.003$) и общата преживяемост ($P=0.002$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Летрозол се резорбира бързо и пълно в храносмилателния тракт (средна абсолютна бионаличност: 99.9%). Храната леко намалява скоростта на резорбция (средно t_{max} е 1 час на гладно, и 2 часа след нахранване; средно C_{max} е 129 ± 20.3 nmol/litre на гладно, и 98.7 ± 18.6 nmol/litre след нахранване), без да се променят стойностите площта под кривата плазмена концентрация- време (AUC). Смята се, че малката разлика в степента на резорбция няма релевантно

клинично значение, поради което летрозол може да се приема независимо от времето на хранене.

Разпределение

Свързването на летрозол с плазмените протеини е приблизително 60%, като се свързва основно с албуминната фракция (55%). Концентрацията на летрозол в еритроцитите е около 80% от тази в плазмата. След приемане на 2.5 mg белязан с ¹⁴C летрозол, приблизително 82% от радиоактивността в плазмата се дължи на непромененото съединение, поради което системната експозиция на метаболити е слабо. Летрозол се разпределя бързо и екстензивно в тъканите. Обемът на разпределение в състояние на хомеостаза е около 1.87 ± 0.47 l/kg.

Метаболизъм и елиминиране

Метаболитният клирънс на фармакологично неактивния метаболит карбинол е основният път на елиминиране на летрозол ($CL_m=2.1$ l/h), но той е сравнително бавен в сравнение с кръвотока в черния дроб (около 90 l/h). Установено е, че цитохром P450 изоензими 3A4 и 2A6 са способни да трансформират летрозол в този метаболит. Образуването на малки количества неидентифицирани метаболити и директната ренална и фекална екскреция играят малка роля в процеса на общото елиминиране на летрозол. За 2 седмици след приемане на 2.5 mg белязан ¹⁴C-летрозол от здрави постменопаузални жени доброволци в урината е установен $88.2 \pm 7.6\%$ от радиоактивността и $3.8 \pm 0.9\%$ – в изпражненията. Най-малко 75% от радиоактивността, открита в урината до 216 час ($84.7 \pm 7.8\%$ от дозата), се носи от глюкоронид на метаболита карбинол, около 9% – от неидентифицирани метаболити, и 6% – от непроменен летрозол.

Привидният терминален плазмен полуживот е около 2 дни. След ежедневно приемане на 2.5 mg равновесни плазмени концентрации се достигат за 2 до 6 седмици. Плазмените концентрации в steady-state са приблизително 7 пъти по-високи, отколкото концентрациите, измерени след приемане на единична доза от 2.5 mg, като в същото време те са 1.5 до 2 пъти по-високи от равновесните концентрации, определени спрямо концентрациите, измерени след единична доза, като е забелязана и незначима нелинейна зависимост във фармакокинетиката на летрозола след ежедневното приемане на 2.5 mg. Тъй като равновесните нива се задържат известно време, може да се заключи, че не постоянна кумулация на летрозол не се осъществява.

Възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на летрозола.

Специални групи пациенти

В изследване, обхващащо 19 доброволци с различна ренална функция (24-часов креатининов клирънс 9-116 ml/min), не е констатиран никакъв ефект върху фармакокинетиката на летрозол след приемане на единична доза от 2.5 mg. В подобно изследване, включващо лица с различна чернодробна функция, са установени средните AUC стойности при доброволците с умерено увреждане на черния дроб (клас B по скалата на Child-Pugh), които са с 37% по-високи от тези на здравите лица, но са все още в диапазона на стойностите за лицата без

увредена чернодробна функция. В изследване, в което е сравнявана фармакокинетиката на летрозол след приложение на единична орална доза, при осем мъже с чернодробна цироза и тежко чернодробно увреждане (клас С по скалата на Child-Pugh) с тази на летрозол, приложен при здрави доброволци (N=8). Резултатите от това изследване показват повишаване стойностите на AUC и $t_{1/2}$ с 95 и 187%, респективно за двете групи. Следователно летрозол трябва да се приема предпазливо и само след преценка на съотношението полза-потенциален риск за тези пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В множеството предклинични изследвания, проведени със стандартни лабораторни животински видове, не са открити никакви доказателства за токсични ефекти на летрозол, по отношение на определена система или отделни органи.

Летрозол показва ниска остра токсичност в гризачи, третирани с дози 2000 mg/kg. При кучета летрозол показва умерена токсичност при доза 100 mg/kg.

В изследвания върху токсичността на препарата, въвеждан в многократни дози при плъхове и кучета в продължение на 12 месеца, основните наблюдавани ефекти са свързани с фармакологичното действие на веществото. Нивото, непредизвикващо вредно въздействие, е 0.3 mg/kg и при двата животински вида.

Изследванията *in vitro* и *in vivo* за установяване на мутагенния потенциал на летрозол не показват никакви индикации за генотоксичност.

В едно изследване на канцерогенните ефекти върху плъхове, с продължителност 104 седмици, се съобщава, че не е установено развитие на тумори, свързани с третирането при мъжките плъхове. В женските плъхове е констатирана намалена заболяемост от доброкачествени и злокачествени тумори на млечната жлеза при всичките използвани дози летрозол.

Оралното приложение на летрозол при бременни плъхове води до леко повишаване на честотата на ембрионални малформации при третираните животни. Не е възможно обаче да се установи дали това е индиректно следствие от фармакологичните свойства (потискане на биосинтеза на естрогени) или е самостоятелен директен ефект на летрозол (виж препоръките в разделите 4.3 и 4.6).

Предклиничните наблюдения са ограничени само до тези, свързани с установеното вече фармакологично въздействие, което е единственият фактор за безвредността на лечението на хора, извлечен от изследванията с животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Таблетка:

- 8 **НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- 9 **ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- 10 **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

