

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение I
Към Рез. № 20090207
Разрешение № B61MMMB-57560
26.01.2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Летрофемин 2,5 mg филмирани таблетки
Letrofemin 2,5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 77,5 mg лактоза (монохидрат)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Кръгли таблетки с бяла сърцевина и тъмно жълта обвивка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Адювантна терапия при жени в менопауза с хормоно-зависим рак на гърдата в начален стадий.
- Удължена адювантна терапия на хормоно-зависим рак на гърдата в начален стадий при жени в менопауза, които преди това са били лекувани с тамоксифен като стандартна адювантна терапия за 5 години.
- Терапия на първи избор при жени в менопауза с напреднал хормоно-зависим рак на гърдата.
- Лечение на напреднал 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.
- Неoadювантна терапия при жени в менопауза с позитивен за хормонални рецептори, HER-2 негативен рак на гърдата, при които химиотерапията не е подходяща и липсват показания за незабавно оперативно лечение.

Ефективността не е установена при пациенти с хормоно-независим рак на гърдата.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и пациенти в старческа възраст

Препоръчаната дозировка е 2,5 mg Летрофемин един път дневно. Не се налага промяна на дозата при пациенти в старческа възраст.

При пациенти с авансирал или метастазирал рак на гърдата, лечението с летрозол трябва да продължи, докато е налице прогресия на тумора.

При адювантна или разширена адювантна терапия лечението с летрозол трябва да продължи 5 години или до настъпване на рецидив на тумора.



При адювантна терапия секвенираната терапевтична схема (летрозол 2 години последван от тамоксифен 3 години) също трябва да се има предвид (виж т.4.4 и 5.1).

При неoadювантна терапия лечението с летрозол трябва да се продължи за 4 до 8 месеца, за да постигне оптимална туморна редуция. Ако не се постигне достатъчно терапевтично повлияване, лечението с летрозол трябва да се преустанови и да се планира оперативно лечение и/или да се обсъдят с пациентката други варианти на лечение.

Педиатрична популация

Летрофемин не се препоръчва за употреба при деца и юноши. Безопасността и ефикасността на летрозол при деца и юноши на възраст до 17 години не са установени. Налице са ограничени данни и не могат да бъдат дадени препоръки за дозировката.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на Летрофемин при пациенти с бъбречна недостатъчност, с креатинин клирънс ≥ 10 ml/min. Няма достатъчно данни за случаи на бъбречна недостатъчност с креатинин клирънс под 10 ml/min (виж т. 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на Летрофемин при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (клас А или В по Child-Pugh). Няма достатъчно данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh) е необходимо внимателно проследяване (виж т. 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Летрофемин трябва да се приема перорално и може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1
- Предменопаузен ендокринен статус
- Бременност (виж т. 4.6)
- Кърмене (виж т. 4.6)

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Менопаузален статус

При пациенти с неясен постменопаузен статус, трябва да бъдат определени нивата на лутеинизиращия хормон (LH), фоликулостимулиращия хормон (FSH) и/или нивата на естрадиол преди започване на лечението с летрозол. Само жени с постменопаузален ендокринен статус трябва да получават летрозол.

Бъбречно увреждане

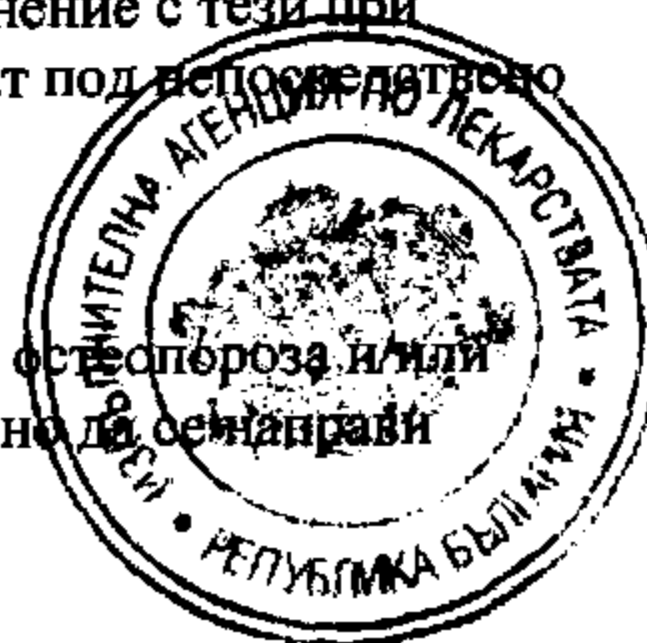
Летрозол не е изследван при достатъчен брой пациенти с креатинин клирънс под 10 ml/min. Потенциалното съотношение риск/полза при тези пациенти трябва внимателно да се прецени преди прилагането на Летрофемин.

Чернодробно увреждане

При пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), системната експозиция и терминалният полуживот са били приблизително двойно по-високи в сравнение с тези при здрави доброволци. Поради тази причина такива пациенти трябва да бъдат под непосредствено наблюдение (виж т.5.2).

Ефект върху костите

Летрофемин е мощен естроген-понижаващ агент. При жени с анамнеза за остеопороза и/или фрактури или с повишен риск от развитие на остеопороза е препоръчително да се направят



оценка на костната плътност преди да започнат адювантна или разширена адювантна терапия и да бъдат наблюдавани по време на и след приключване на лечението с летрозол. При адювантна терапия може също така да се има предвид секвентна терапевтична схема (летрозол 2 години последван от тамоксифен 3 години) в зависимост от профила на безопасност при съответния пациент (виж т.4.2, 4.8 и 5.1).

Тендинит и руптура на сухожилията

Може да се развие тендинит и да настъпи руптура на сухожилията (редки). Трябва да се започне внимателно проследяване на пациентите и да се предприемат подходящи мерки за засегнатото сухожилие (напр. имобилизация) (вж. точка 4.8).

Други предупреждения

Едновременното приложение на Летрофемин с тамоксифен, други антиестрогенни или естроген-съдържащи лекарства трябва да се избягва, тъй като тези вещества могат да намалят фармакологичното действие на летрозол (виж т.4.5).

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбация не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболизмът на летрозол се осъществява чрез CYP2A6 и CYP3A4. Циметидин е слаб, неспецифичен инхибитор на CYP450 ензимите и не повлиява плазмените концентрации на летрозол. Ефектът на мощни инхибитори на CYP450 не е известен.

Към момента няма клиничен опит от прилагането на Летрофемин в комбинация с естрогени или други противоракови агенти, различни от тамоксифен. Тамоксифен, други антиестрогени и естроген-съдържащи лекарства могат да намалят фармакологичното действие на летрозол. Установено, е че едновременното приложение на тамоксифен с летрозол значително намалява плазмената концентрация на летрозол. Едновременното приложение на летрозол с тамоксифен, други антиестрогени и естрогени трябва да се избягва.

Летрозол инхибира *in vitro* цитохром P-450 изоензимите 2A6, а също и 2C19 в умерена степен, но клиничната значимост не е ясна. Все пак е необходимо повишено внимание при едновременното прилагане на летрозол с лекарства, чието елиминиране зависи главно от тези изоензими и които имат малък терапевтичен индекс (напр. фенитоин, клопидогрел).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с перименопаузален статус или с детероден потенциал

Летрофемин трябва да се прилага само при жени с ясно установен постменопаузален статус (виж т.4.4). Тъй като има съобщения за жени с възстановена яйчникова функция по време на лечението с летрозол, независимо от ясния постменопаузален статус при започване на лечението, при необходимост лекарят трябва да обсъди провеждането на подходяща контрацепция.

Бременност

На база на опита при хора, при които има изолирани случаи на вродени дефекти (срещани лабии, гениталии от смесен тип), летрозол може да причинява вродени малформации, когато се прилага по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (виж т.5.3).



Летрофемин е противопоказан по време на бременност (виж т. 4.3 и т. 5.3).

Кърмене

Не е известно дали летрозол и неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачета.

Летрофемин е противопоказан по време на кърмене (виж т. 4.3).

Фертилитет

Фармакологичното действие на летрозол е да намалява производството на естрогени чрез инхибиране на ароматазата. При жени преди менопауза, инхибирането на естрогеновия синтез води обратно до повишаване на нивата на гонадотропините (LSH, FSH). Повишените нива на FSH от своя страна стимулират фоликуларния растеж и могат да предизвикат овулация.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Летрофемин повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Тъй като при употребата на Летрофемин се наблюдават умора и замаяност, а така също понякога се докладва сънливост, се препоръчва повишено внимание при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Честотите на нежеланите реакции при летрозол са базирани предимно на данни от клиничните изпитвания.

Приблизително при една трета от пациентите, лекувани с летрозол при налични метастази и приблизително при 80% от пациентите на адювантна терапия, както и при тези на разширена адювантна терапия се наблюдават нежелани реакции. Болшинството от нежеланите реакции възникват през първите няколко седмици на лечението.

Най-често докладваните нежелани реакции в клиничните проучвания са горещите вълни, хиперхолестеролемия, артралгия, умора, повишено потене и гадене.

Важни допълнителни нежелани реакции, които могат да възникнат при лечение с летрозол са: скелетно-свързани събития като остеопороза и/или костни фрактури и сърдечно-съдови събития (включително мозъчно-съдови и тромбоемболични събития). Честотата на тези нежелани реакции е описана в Таблица 1.

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции на летрозол се основава главно на данни, събрани от клинични изпитвания.

Следните нежелани реакции, изброени в Таблица 1, са съобщени при клинични проучвания и от постмаркетинговия опит с летрозол:

Таблица 1

Нежеланите реакции са класифицирани в зависимост от честотата, като се започва с най-честите, според следните условности: много чести $\geq 10\%$; чести $\geq 1\%$ до $< 10\%$; нечести $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$; редки $\geq 0,01\%$ до $< 0,1\%$; много редки $< 0,01\%$, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации

Нечести

Инфекция на пикочните пътища



Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	
Нечести	Туморна болка ¹
Нарушения в кръвоносната и лимфната система	
Нечести	Левкопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Анафилактична реакция
Нарушения в метаболизма и храненето	
Много чести	Хиперхолестеролемия
Чести	Намален апетит, повишен апетит
Психични нарушения	
Чести	Депресия
Нечести	Тревожност (включително нервност), раздразнителност
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие, замаяност
Нечести	Сънливост, безсъние, нарушения в паметта, нарушена чувствителност (включително парестезии, хипоестезия), вкусови нарушения, мозъчно-съдов инцидент
Нарушения на очите	
Нечести	Катаракта, възпаление на окото, замъглено зрение
Сърдечни нарушения	
Чести	Палпитации ¹
Нечести	Тахикардия, исхемични сърдечно-съдови събития (включително новопоявила се или влошаваща се стенокардия, стенокардия, изискваща оперативно лечение, миокарден инфаркт и миокардна исхемия)
Съдови нарушения	
Много чести	Горещи вълни
Чести	Хипертония
Нечести	Тромбофлебит (вкл. повърхностен и дълбок тромбофлебит)
Редки	Белодробна тромбоемболия, артериална тромбоза, мозъчно-съдов инфаркт
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Диспнея, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Гадене, диспепсия ¹ , констипация, абдоминална болка, диария, повръщане
Нечести	Стоматит, сухота в устата ¹
Хепатобилиарни нарушения:	
Нечести	Повишени чернодробни ензими, хипербилирубинемия, жълтеница
С неизвестна честота	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Много чести	Увеличено потоотделяне
Чести	Алоpecia, обрив (вкл. еритематозен, макулопапуларен, псориазиформен, везикуларен), суха кожа
Нечести	Пруритус, уртикария
С неизвестна честота	Ангиоедем, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Артралгия
Чести	Миалгия, костна болка ¹ , остеопороза, фрактури на костите, артрит
Нечести	Тендинит
Редки	Руптура на сухожилията
С неизвестна честота	Тригер пръст
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Често уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести	Вагинално кръвотечение
Нечести	Вагинално течение, вагинална сухота, болка в гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Умора (включително астения, общо неразположение)
Чести	Периферни отоци, болка в гърдите
Нечести	Генерализиран оток, сухота на лигавиците, жажда, пирексия
Изследвания	
Чести	Повишение на теллото
Нечести	Загуба на телло

¹ Нежелани реакции, съобщавани само при пациенти с метастази

Някои нежелани реакции се съобщават с подчертано различна честота при адювантна терапия. Следващите таблици предоставят информация за значителни разлики при летрозол спрямо тамоксифен, прилагани като монотерапия и при летрозол-тамоксифен прилагани като секвентна терапия:

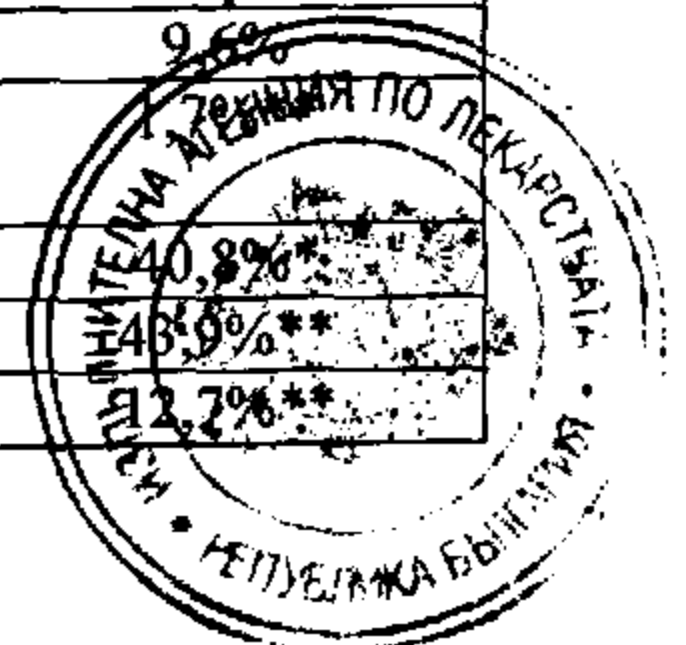
Таблица 2 Адювантна монотерапия с летрозол спрямо тамоксифен, прилаган като монотерапия – нежелани събития със сигнификантна разлика

	Летрозол, честота на нежеланото събитие	Тамоксифен, честота на нежеланото събитие
Костни фрактури	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Остеопороза	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Тромбоемболични събития	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Миокарден инфаркт	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Хиперплазия на ендометриума/ рак на ендометриума	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)

Забележка: Периодът „По време на лечението“ включва 30 дни след последната доза. „По всяко време“ включва периода на проследяване след завършване или прекратяване на лечението по време на изпитването.

Таблица 3 Секвентна терапия спрямо летрозол, прилагана като монотерапия – нежелани събития със сигнификантна разлика

	Летрозол като монотерапия	Летрозол->тамоксифен	Тамоксифен->Летрозол
Костни фрактури	9,9%	7,6%*	9,6%
Пролиферативни нарушения на ендометриума	0,7%	3,4%**	40,8%*
Хиперхолестеролемия	52,5%	44,2%*	46,9%**
Горещи вълни	37,7%	41,7%**	2,7%**
Вагинално кървене	6,3%	9,6%**	



метастази (DDFS), обща преживяемост (OS), преживяемост без системно заболяване (SDFS), инвазивен контралатерален рак на гърдата и време до рецидив на рака на гърдата.

Данни за ефикасност при медиана на проследяване 26 и 60 месеца

Данните в Таблица 4 отразяват резултатите от Първичния основен анализ на проучването (PCA), базиран на данните от рамената на монотерапия (А и Б) и от двете рамена, при които има смяна на терапията (В и Г), при медиана на продължителност 24 месеца и медиана на проследяване 26 месеца, и при медиана на продължителност на лечението 32 месеца и медиана на проследяване 60 месеца.

Процентът на 5-годишната преживяемост без заболяване е 84% при летрозол и 81,4% при тамоксифен.

Таблица 4 Първичен анализ на проучването: Преживяемост без заболяване и обща преживяемост при средно проследяване от 26 месеца и средно проследяване от 60 месеца (ITT популация)

	Първичен анализ на проучването					
	Средно проследяване от 26 месеца			Средно проследяване от 60 месеца		
	Летрозол N=4003	Тамоксифен N=4007	HR ¹ (95% CI) P	Летрозол N=4003	Тамоксифен N=4007	HR ¹ (95% CI) P
Преживяемост без заболяване (първична крайна точка) - събития (дефиниция по протокол ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Обща преживяемост (вторична крайна точка) Брой смъртни случаи	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

HR = Коефициент на риск; CI = Доверителен интервал

¹ Log rank тест, сертификация по начин на рандомизация и прилагане на химиотерапия (да/не)

² Преживяемост без заболяване – събития: локорегионален рецидив, далечни метастази, инвазивен контралатерален рак на гърдата, вторична (не на гърдата) първична неоплазма, смърт поради друга причина без предшестваща неоплазма.

Резултати при медиана на проследяване 73 месеца (само рамената на монотерапия)

Получените при анализа на рамената на монотерапия (ММА) дългосрочни данни относно ефикасността на летрозол като монотерапия спрямо тамоксифен като монотерапия (медиана на продължителност на адювантна терапия: 5 години) са представени на Таблица 5.

Таблица 5 Анализ на рамената на монотерапия: Преживяемост без заболяване и обща преживяемост при медиана на проследяване 73 месеца (ITT популация)

	Летрозол	Тамоксифен N=2459	Коефициент на риск ¹ (95% CI)
Преживяемост без заболяване-събития (първична) ²	509	565	0,88 (0,78, 0,99)



Време до появата на далечни метастази (вторична)	257	298	0,85 (0,72, 1,00)	0,045
Обща преживяемост (вторична)-смъртни случаи	303	343	0,87 (0,75, 1,02)	0,08
Цензуриран анализ на DFS ³	509	543	0,85 (0,75, 0,96)	
Цензуриран анализ на OS ³	303	338	0,82 (0,70, 0,96)	

¹ Log rank тест, стратификация по начина на рандомизация и прилагане на химиотерапия (да/не)

² Преживяемост без заболяване – събития: локорегионален рецидив, далечни метастази, инвазивен контралатерален рак на гърдата, вторична (не на гърдата) първична неоплазма, смърт поради друга причина без предшестваща неоплазма

³ Наблюдения в рамото на тамоксифен, цензурирани към датата на селективно преминаване на летрозол

Анализ на секвенирана терапия (STA)

Анализът на секвенирана терапия (STA) се отнася до втория основен въпрос на BIG 1-98, а именно дали секвенираното прилагане на тамоксифен и летрозол превъзхожда монотерапията. Няма сигнификантни разлики по отношение на DFS, OS, SDFS и DDFS при смяна на терапията спрямо монотерапията (Таблица 6).

Таблица 6 Анализ на секвентната терапия по отношение на преживяемост без заболяване при прилагане на летрозол като първо ендокринно средство (STA популация със смяна на терапията)

	N	Брой събития ¹	Коефициент на риск ²	(97.5% доверителен интервал)	Сох модел P-стойност
{Летрозол → Тамоксифен}	1460	160	0,92	(0,72, 1,17)	0,42
Летрозол	1463	178			

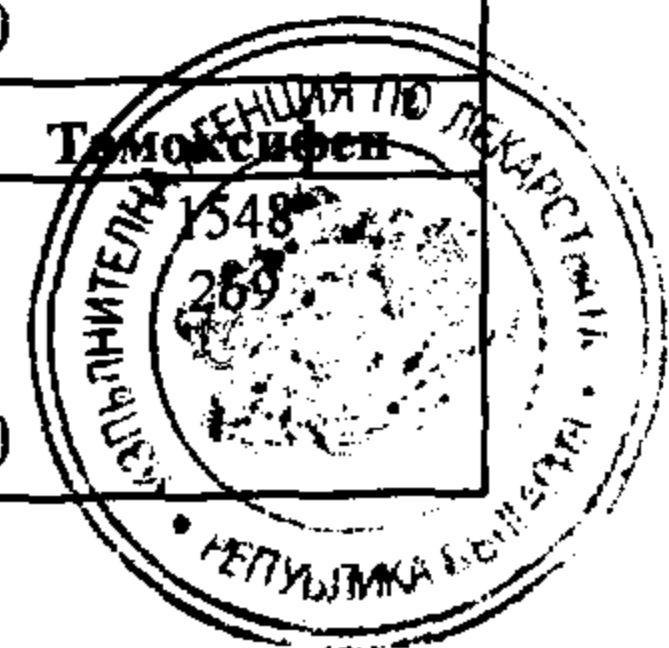
¹ Дефиниция по протокол, включително втора първична неоплазма, която не е на гърдата, след смяна на терапията/ след две години

² Коригиран чрез прилагане на химиотерапия

Няма сигнификантна разлика по отношение на DFS, OS, SDFS и DDFS при нито един от STA на следните сравнения на рандомизация (Таблица 7).

Таблица 7 Анализ на секвентната терапия от рандомизация (STA-R) по отношение на преживяемостта без заболяване (ITT STA-R популация)

	Летрозол → Тамоксифен	Летрозол
Брой пациенти	1540	1546
Брой пациенти с DFS събития (дефиниция по протокол)	236	248
Коефициент на риск ¹ (99% CI)	0,96 (0,76, 1,21)	
	Летрозол → Тамоксифен	Тамоксифен
Брой пациенти	1540	1548
Брой пациенти с DFS събития (дефиниция по протокол)	236	269
Коефициент на риск ¹ (99% CI)	0,87 (0,69, 1,09)	



¹ Коригиран чрез прилагане на химиотерапия (да/не)

² 624 (40%) пациенти, селективно преминали на летрозол след разслепяване на рамото с тамоксифен през 2005 г.

Проучване D2407

Проучване D2407 е отворено, рандомизирано, многоцентрово проучване за безопасност след разрешаване за употреба, планирано да сравни ефектите на адювантната терапия с летрозол и тамоксифен върху костната минерална плътност (КМП) и серумния липиден профил. При общо 262 пациенти е назначено да получават или летрозол в продължение на 5 години или тамоксифен в продължение на 2 години, а след това летрозол в продължение на 3 години.

На 24-ия месец е установена статистически значима разлика по отношение на първичната крайна точка КМП в областта на лумбалните прешлени (L2-L4), показваща медиана на понижение 4,1% за летрозол спрямо медиана на повишение 0,3% за тамоксифен.

При нито един от пациентите с нормална КМП на изходно ниво не е наблюдавано развитие на остеопороза в хода на 2-годишното лечение и само при 1 пациент с остеопения на изходното ниво (Т скор от -1,9) е наблюдавано развитие на остеопороза по време на лечението (оценка чрез централен преглед).

Резултатите за обща КМП на бедрената кост са подобни на тези за лумбалните прешлени, но по-слабо изразени.

Няма статистически значима разлика между лечението по отношение на честотата на фрактурите – 15% в рамото на летрозол и 17% в рамото на тамоксифен.

В рамото на тамоксифен медианата на нивата на общия холестерол се понижава с 16% спрямо изходните стойности след 6 месеца и това понижение се поддържа при следващите визити до 24 месеца. В рамото на летрозол нивата на общия холестерол остават относително постоянни в течение на времето, давайки статистически значима разлика в полза на тамоксифен във всяка времева точка.

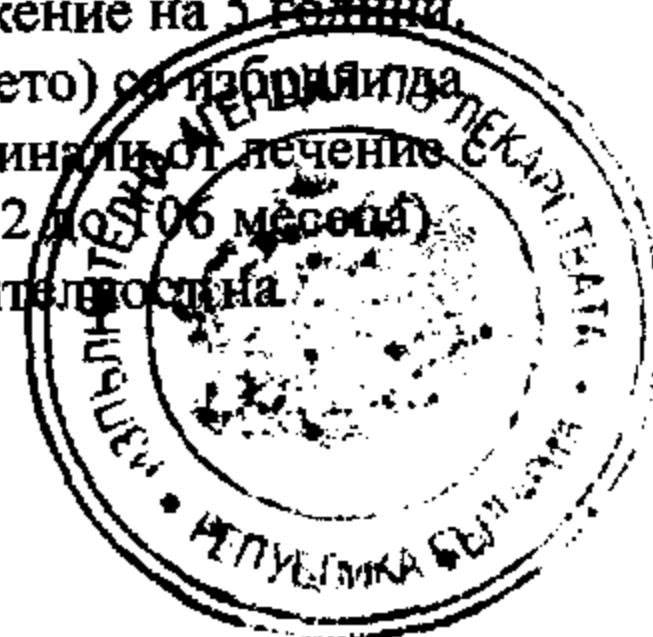
Разширена адювантна терапия (MA-17)

В едно мултицентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, проучване (MA-17), над 5 100 жени в постменопауза с рецептор-положителен или неуставен първичен рак на гърдата, които са завършили адювантна терапия с тамоксифен (4,5 до 6 години), са рандомизирани на летрозол или плацебо в продължение на 5 години.

Първичната крайна точка е преживяемост без заболяване, дефинирана като интервал между рандомизицията и най-ранната поява на локорегионален рецидив, далечни метастази или контралатерален рак на гърдата.

Първият планиран междинен анализ при средна продължителност на проследяване около 28 месеца (25% от пациентите са проследени в продължение на поне 38 месеца) показва, че летрозол значимо понижава риска от рецидив на рак на гърдата с 42% спрямо плацебо (HR 0,58; 95% CI 0,45, 0,76; $P=0,00003$). Предимство в полза на летрозол се наблюдава независимо от статуса на лимфните възли. Няма статистически значима разлика по отношение на общата преживяемост: (летрозол 51 смъртни случая; плацебо 62; HR 0,82; 95% CI 0,56, 1,19).

Затова, след първия междинен анализ проучването е разслепено като отворено и на пациентите от плацебо рамото е позволено да преминат на лечение с летрозол в продължение на 5 години. Повече от 60% от подходящите пациентите (без заболяване при разслепяването) са избрали да преминат на терапия с летрозол. Крайният анализ включва 1 551 жени, преминали от лечение плацебо към лечение с летрозол за среден период от 31 месеца (граница от 12 до 36 месеца) след приключване на адювантната терапия с тамоксифен. Средната продължителност на лечението с летрозол след смяната на терапията е 40 месеца.



Крайният анализ, проведен при медиана на проследяване 62 месеца, потвърждава сигнификантната редукция на риска от рецидив на рак на гърдата при летрозол.

Таблица 8 Преживяемост без заболяване в общата преживяемост (Модифицирана ITT популация)

	Медиана на проследяване 28 месеца			Медиана на проследяване 62 месеца ¹		
	Летрозол N=2582	Плацебо N=2586	HR (95% CI) ² P стойност	Летрозол N=2582	Плацебо N=2586	HR (95% CI) ² P стойност
Преживяемост без заболяване ³						
Събития	92 (3.6%)	155 (6,0%)	0.58 (0,45, 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0.75 (0,63, 0,89)
4-годишна DFS	94.4%	89.8%		94.4%	91.4%	
Преживяемост без заболяване ³ , включително смърт поради друга причина						
Събития	122 (4.7%)	193 (7,5%)	0.62 (0,49, 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0.89 (0,77, 1,03)
5- годишна DFS	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Далечни метастази						
Събития	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
Обща преживяемост						
Смъртни случаи	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0.82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
Смъртни случаи ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0.78 (0,64, 0,96)
HR = Коефициент на риск; CI = Доверителен интервал						
¹ Когато проучването е разслепено през 2003 г, 1 551 пациенти, рандомизирани в плацебо рамото (60% от тези, при които може да се смени терапията, т.е. такива, които са без заболяване) преминават към лечение с летрозол при медиана 31 месеца след рандомизацията. Настоящият анализ игнорира селективната смяна на терапията.						
² Стратификация по рецепторен статус, нодален статус и наличие на предхождаща адювантна химиотерапия.						
³ Дефиниция по протокол за събития, свързани с преживяемост без заболяване: локорегионален рецидив, далечни метастази или контралатерален рак на гърдата.						
⁴ Експлоративен анализ, цензуриращ времето на проследяване към датата на смяна на терапията (ако има такива) в плацебо рамото.						
⁵ Медиана на проследяване 62 седмици.						
⁶ Медиана на проследяване до смяна на терапията (ако има такава) 37 месеца.						

В MA-17 подпроучването за костна плътност, при което са прилагани едновременно калций и витамин D, се наблюдава по-голямо намаление на КМП спрямо изходното ниво на летрозол спрямо плацебо. Единствената статистически значима разлика възникнала на 2-рата година и е в общата КМП на бедрената кост (медиана на понижение 3,8% за летрозол спрямо медиана на понижение 2,0% за плацебо).

В MA-17 подпроучването за липидния статус няма сигнификантна разлика между летрозол и плацебо по отношение на общия холестерол или отделните липидни фракции.

В актуализирано подпроучване за качеството на живот, няма сигнификантни разлики между леченията по отношение на скората за физическо състояние, скората за психическо състояние или в



някой от останалите скорове от SF-36 скала. В MENQOL скалата, значително повече жени от рамото на летрозол, спрямо рамото на плацебо, са по-притеснени (общо, през първата година от лечението) от симптомите, произхождащи от потискането на естрогените – горещи вълни и вагинална сухота. Симптомът, тревожещ най-много пациенти и в двете терапевтични рамена, е мускулни болки, при статистически значима разлика в полза на плацебо.

Неoadювантна терапия

Проведено е двойносляпо изпитване (P024) при 337 жени в постменопауза с рак на гърдата, рандомизирани да приемат летрозол 2,5 mg в продължение на 4 месеца или тамоксифен в продължение на 4 месеца. На изходно ниво всички пациенти са с тумор в стадий T2-T4c, N0-2, M0, ER и/или PgR-позитивен и нито един от пациентите не е преценен като подходяща за съхраняващо гърдата оперативно лечение. Въз основа на клиничната оценка е наблюдавано обективно повлияване при 55% от пациентите в рамото на летрозол, спрямо 36% в рамото на тамоксифен (P<0,001). Тази находка е потвърдена ехографски (летрозол 35% спрямо тамоксифен 25%, P=0,04) и чрез мамография (летрозол 34% спрямо тамоксифен 16%, P<0,001). При общо 45% от пациентите в групата на летрозол спрямо 35% от пациентите от групата на тамоксифен (P=0,02) е проведено съхраняващо гърдата оперативно лечение). По време на 4-месечния преоперативен период на лечение при 12% от пациентите, лекувани с летрозол и 17% от пациентите, лекувани с тамоксифен е установена прогресия на заболяването при клинична оценка.

Терапия на първа линия

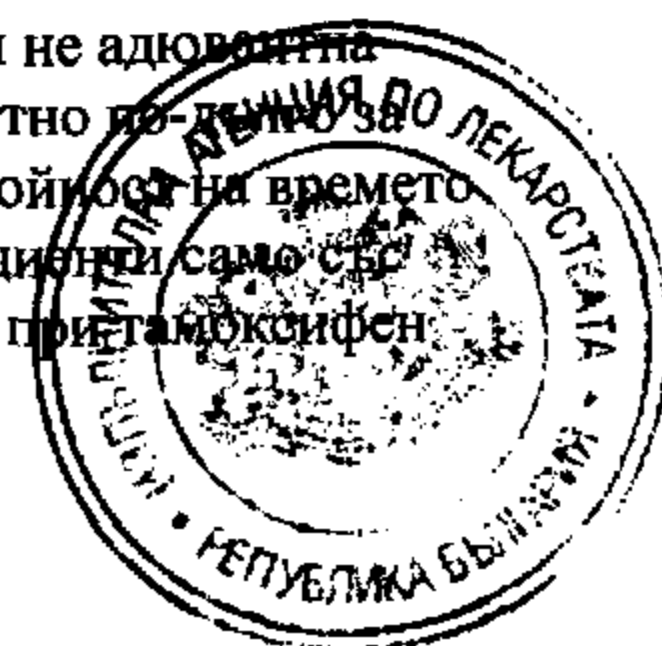
Проведено е контролирано, двойно-сляпо проучване, сравняващо летрозол 2,5 mg спрямо тамоксифен 20 mg като първа линия на терапия при жени в менопауза с напреднал рак на гърдата. При 907 жени, летрозол превъзхождаше тамоксифен по отношение на времето до прогресия на заболяването (първична крайна точка), общия обективен отговор, времето до терапевтичен неуспех и клиничните ползи.

Резултатите са обобщени в таблица 9.

Таблица 9 Резултати при средно проследяване 32 месеца

Променлива	Статистика	Летрозол N=453	Тамоксифен N=454
Време до прогресия	Медиана	9,4 месеца	6,0 месеца
	(95% CI за медианата)	(8,9; 11,6 месеца)	(5,4; 6,3 месеца)
	Коефициент на риск (HR)		0,72
	(95% CI for HR)		(0,62; 0,83)
	P		< 0,0001
Честота на обективен отговор (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI за честотата)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Съотношение на шансовете		1.78
	(95% CI for odds ratio)		(1,32, 2,40)
	P		0,0002

Времето до прогресия е значително по-дълго и честотата на терапевтично повлияване е значително по-висока при летрозол, независимо от това, дали е прилагана или не адювантна антиестрогенна терапия. Времето до прогресия на заболяването е сигнификантно по-дълго при летрозол, независимо от основната локализация на заболяването. Средната стойност на времето до прогресия е 12,1 месеца при летрозол и 6,4 месеца при тамоксифен при пациенти с метастази, забелявани на меките тъкани, и медиана 8,3 месеца при летрозол и 4,6 месеца при тамоксифен при пациенти с висцерални метастази.



При прогресия на заболяването дизайнът на проучването позволява преминаване на пациентите на друга терапия или прекратяване на участието в проучването. Приблизително 50% от пациентите преминават в другото терапевтично рамото, като преминаването завършва на практика до 36 месеца. Средното време до преминаване на друга терапия е 17 месеца (от летрозол на тамоксифен) и 13 месеца (от тамоксифен на летрозол).

Лечението с летрозол като първа линия терапия за рак на гърдата в напреднал стадий доведе до средна преживяемост 34 месеца, в сравнение с 30 месеца за тамоксифен (logrank тест $P=0,53$, несигнификантно). Липсата на предимства за летрозол по отношение на общата преживяемост може да бъде обяснена с кръстосания дизайн на проучването.

Терапия на втора линия

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

Времето до прогресия на заболяването не се различава съществено между летрозол 2,5 mg и мегестрол ацетат ($P=0,07$). Статистически значими различия се наблюдават в полза на летрозол 2,5 mg в сравнение с мегестрол ацетат в степента на общия обективен туморен отговор (24% спрямо 16%, $P=0,04$), и във времето до настъпване на терапевтичен неуспех ($P=0,004$). Общата преживяемост не се различава значително между двете рамена ($P=0,02$).

Във второто проучване, степента на отговор не показва статистически значима разлика между летрозол 2,5 mg и аминоклутетимид ($P=0,06$). Летрозол 2,5 mg превъзхожда статистически аминоклутетимид по отношение на времето до прогресия на заболяването ($P=0,008$), времето до терапевтичен неуспех ($P=0,003$) и общата преживяемост ($P=0,002$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

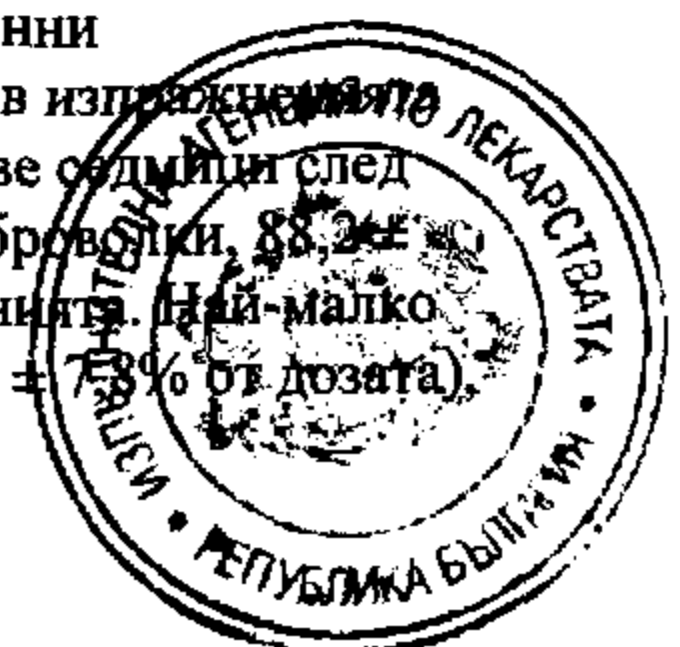
Летрозол се абсорбира бързо и изцяло в стомашно-чревен тракт (средна абсолютна бионаличност 99,9%). Храната леко понижава степента на абсорбция (средно t_{max} : 1 час на гладно спрямо 2 часа след хранене; и средно C_{max} : $129 \pm 20,3$ pmol/L на гладно спрямо $98,7 \pm 18,6$ pmol/L след хранене), но степента на абсорбция (площта под кривата AUC) не се променя. Незначителният ефект върху скоростта на абсорбция не се счита за клинично значимо и следователно летрозол може да се приема независимо от времето на хранене.

Разпределение

Свързването на летрозол с плазмените протеини е приблизително 60%, предимно с албумин (55%). Концентрацията на летрозол в еритроцитите е около 80% от тази в плазмата. След прилагането на 2,5 mg ^{14}C -маркиран летрозол, приблизително 82% от радиоактивността в плазмата се дължи на непроменено вещество. Следователно системното излагане на организма на тези метаболити е ниско. Летрозол се разпределя в тъканите бързо и екстензивно. Привидният обем на разпределение в стационарно състояние е около $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Биотрансформация

Основният път на елиминиране на летрозол е метаболитен клирънс до фармакологично неактивен карбинолов метаболит ($CL_m = 2,1$ l/h), но той е относително бавен в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 l/h). Установено е, че цитохром P450 изоензимите 3A4 и 2A6 могат да превръщат летрозол до този метаболит. Образоването на второстепенни неидентифицирани метаболити и директното екскретиране през бъбреците и в изпражненията играе несъществена роля в общото елиминиране на летрозол. В рамките на две седмици след приложението на 2,5 mg ^{14}C -маркиран летрозол при здрави менопаузални доброволци, 88,2% от радиоактивността е възстановена в урината и $3,8 \pm 0,9\%$ в изпражненията. Най-малко 75% от радиоактивността, възстановена в урината за период от 216 часа ($84,7 \pm 7,3\%$ от дозата).



се дължат на глюкуронид на карбиноловия метаболит, около 9% - на два неидентифицирани метаболита и 6% - на непроменения летрозол.

Привидният краен полуживот в плазмата е около 2 дни. След прилагане на 2,5 mg дневно, стационарно състояние нивата се достигат в рамките на 2 до 6 седмици. Плазмените концентрации в стационарно състояние 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 стойностите в стационарно състояние, очаквани от концентрациите, измерени след единична доза, което показва слаба нелинейност във фармакокинетиката на летрозол при прилагане на дневна доза от 2,5 mg. Тъй като в стационарно състояние нивата се запазват във времето, може да се заключи, че няма продължително натрупване на летрозол.

Специални популации

Старческа възраст

Възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на летрозол.

Бъбречно увреждане

В проучване, включващо 19 доброволци с различна степен на засягане на бъбречната функция (24-часов клирънс на креатинина 9 до 116 ml/min) не е установен ефект върху фармакокинетиката на летрозол след прилагане на единична доза от 2,5 mg.

Чернодробно увреждане

В подобно проучване, включващо лица с различна степен на чернодробна функция, средните стойности на AUC при доброволците с умерено тежка чернодробна недостатъчност (клас B по Child - Pugh) са с 37% по-високи, отколкото при здрави доброволци, но все пак в границите, наблюдавани при участниците без нарушение на чернодробната функция. В проучване сравняващо фармакокинетиката на летрозол след прием на еднократна перорална доза при 8 пациенти мъже с чернодробна цироза и тежка чернодробна недостатъчност (клас C по Child - Pugh) спрямо здрави доброволци (N=8), AUC и $t_{1/2}$ нарастват съответно с 95 и 187%. Поради тази причина летрозол трябва да се прилага с повишено внимание и след преценка на съотношението между потенциалните рискове и полза за подобни пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

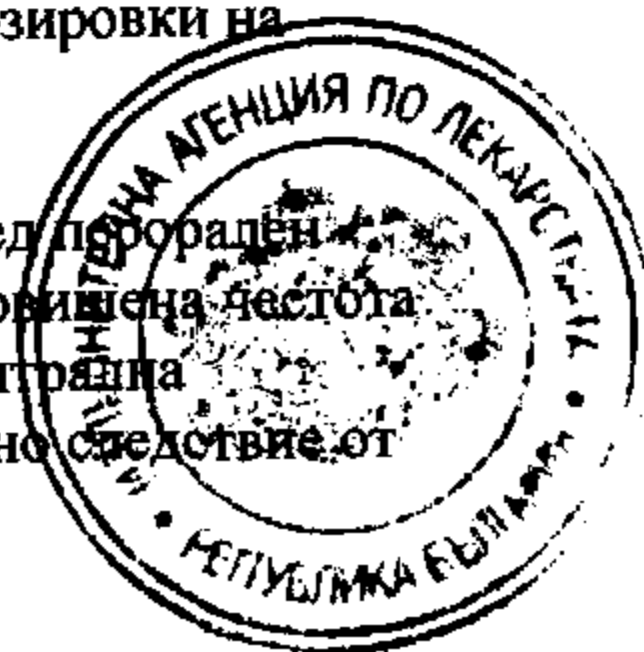
Летрозол показва ниска степен на остра токсичност при гризачи, приемащи до 2000 mg/kg. При кучета летрозол причинява признаци на умерена токсичност при доза от 100 mg/kg.

При проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове и кучета с продължителност до 12 месеца, основните наблюдавани находки 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.

Проучвания *in vitro* и *in vivo* на мутагенния потенциал на летрозол не разкриват индикации за генотоксичност.

При 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 злокачествените гръдни тумори при всички дозировки на летрозол.

Летрозол е ембриотоксичен и фетотоксичен при бременни плъхове и зайци след перорален прием на клинично значими дози. При плъхове с живи фетуси се наблюдава повишена честота на фетални малформации, включително куполообразна глава и цервикална/централна вертебрална фузия. Все пак не е възможно да се прецени дали това е индиректно следствие от



фармакологичните свойства (инхибиране на биосинтезата на естрогени), или директен резултат от ефекта на летрозол (виж точки 4.3 и 4.6).

Предклиничните наблюдения са ограничени само до тези, асоциирани с известното фармакологично действие, което е единственото съображение за безопасност при употреба при хора, изведено от проучванията при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Състав на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден безводен
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат

Състав на обвивката

Поливинилов алкохол
Талк
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Хинолиново жълто (E 104)
Червен железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)
(OPADRY II 85F32444 Yellow)

6.2. Несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

4 години

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Таблетките са опаковани в ALU/PVDC блистери с прозрачно PVC/PE/PVDC фолио. Опаковки с блистери, съдържащи 10, 28, 30, 60, 90 или 100 таблетки.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
гр. София 1172, “Г.М. Димитров” № 1, България
тел.: 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

№ II- 4915/19.05.2009

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

19.05.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2021

