

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Летрозол Зентива 2,5 mg филмирани таблетки
Letrozole Zentiva 2,5 mg film-coated tablets

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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100320
Разрешение №	ВГНА(М) / 57489
Одобрение №	18.01.2022

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

- Адювантна терапия при жени в постменопауза с позитивен за хормонални рецептори инвазивен рак на гърдата в начален стадий.
- Разширена адювантна терапия на позитивен за хормонални рецептори инвазивен рак на гърдата при жени в постменопауза, които преди това са били лекувани с тамоксифен като стандартна адювантна терапия за период от 5 години.
- Терапия от първа линия при жени в постменопауза с позитивен за хормонални рецептори авансирал рак на гърдата.
- Лечение на авансирал рак на гърдата след рецидив или прогресия на заболяването при жени с естествен или изкуствено индуциран постменопаузален ендокринен статус, , които преди това са лекувани с антиестрогени
- Неоадювантна терапия при жени в постменопауза с позитивен за хормонални рецептори, HER-2 негативен рак на гърдата, при които химиотерапията не е подходяща и липсват показания за незабавно оперативно лечение.
Не е демонстрирана ефикасност при пациенти с негативен за хормонални рецептори рак на гърдата.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и пациенти в старческа възраст

Препоръчителната доза летрозол е 2,5 mg един път дневно дневно. Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.



При пациенти с авансирал или метастазирал рак на гърдата, лечението с летрозол трябва да продължи дотогава, 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 секвентната терапевтична схема (летрозол 2 години последван от тамоксифен 3 години) също трябва да се има предвид (вж. точки 4.4 и 5.1).

При неoadювантна терапия лечението с летрозол трябва да се продължи за 4 до 8 месеца, за да се постигне оптимална туморна редукция. 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 за лечение.

Педиатрична популация

Летрозол 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 летрозол при пациенти с бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс ≥ 10 ml/min. Няма достатъчно данни при случаи на бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс под 10 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на летрозол 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 пациентите с тежко чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh) е необходимо внимателно проследяване (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Летрозол Зентива 2,5 mg 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
- Предменопаузален ендокринен статус
- Бременност (вж. точка 4.6)
- Кърмене (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Менопаузален статус

При пациенти, при които менопаузалният статус е неясен, трябва да се изследват нивата на лутенизиращия хормон (LH), фоликулостимулиращия хормон (FSH) и/или нивата на естрадиол преди да се започне лечение с летрозол. Само жени с постменопаузален ендокринен статус трябва да получават летрозол.

Бъбречно заболяване

Летрозол не е проучван при достатъчен брой пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min. При такива пациенти трябва внимателно да се прецени потенциалното съотношение полза/риск преди да се приложи летрозол.

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



зdravi доброволци. Поради тази причина такива пациенти трябва да бъдат под непосредствено наблюдение (вж. точка 5.2).

Ефекти върху костите

Летрозол е мощно естроген-понижаващо средство. При жените с анамнеза за остеопороза и/или фрактури, както и тези, които са с повишен риск от развитие на остеопороза, трябва да бъде определена костната плътност преди започване на адювантна или разширена адювантна терапия и да бъдат проследени по време на и след приключване на лечението с летрозол. Ако е необходимо, трябва да бъде започнато лечение или профилактика на остеопорозата и да бъдат внимателно проследявани. 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 (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.1).

Други предупреждения

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

Помощни вещества

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

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 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 известен.

Към момента няма клиничен опит с прилагането на летрозол в комбинация с естрогени или други противоракови средства, различни от тамоксифен. Тамоксифен, други антиестрогени или естроген-съдържащи лекарства могат да намалят фармакологичното действие на летрозол. Освен това е установено, 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. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при едновременно прилагане на летрозол с лекарствени продукти, чието елиминиране зависи предимно от тези изоензими и които имат тесен терапевтичен индекс (напр. фенитоин, клопидогрел).

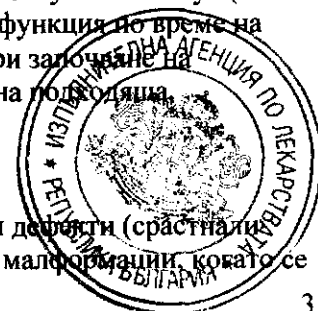
4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с перименопаузален статус или с детороден потенциал

Летрозол трябва да се прилага само при жени с ясно установен постменопаузален статус (вж. точка 4.4). Тъй като има съобщения за жени с възстановена яйчникова функция по време на лечението с летрозол, независимо от ясният 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 (срастнали лабии, гениталии от смесен тип), летрозол може да причинява вродени малформации, когато се



прилага по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

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

Кърмене

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

Летрозол е противопоказан по време на бременност (вж. точка 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 (LH, 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

Летрозол повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Тъй като при употребата на летрозол са наблюдавани умора и замаяност, и нечесто се съобщава за сънливост, се препоръчва повишено внимание при шофиране или 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 съобщаваните нежелани реакции по време на клиничните проучвания са горещи 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.

Таблично представяне на нежелани реакции

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

Следващите нежелани лекарствени реакции, изброени в Таблица 1, са съобщени по време на клиничните проучвания и постмаркетинговия опит с летрозол:

Таблица 1:

Нежеланите реакции са класифицирани в зависимост от честотата, като се започва от най-честите, съгласно следната конвенция: 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

Не чести:

Инфекции на пикочните пътища

Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)



Не чести:	Туморна болка ¹
<u>Нарушения на кръвта и лимфната система</u>	
Не чести:	Левкопения
<u>Нарушения на имунната система</u>	
С неизвестна честота	Анафилактична реакция
<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>	
Много чести	Хиперхолестеролемия
Чести:	Анорексия, повишаване на апетита,
<u>Психични нарушения</u>	
Чести:	Депресия
Нечести:	Тревожност (включително нервност), раздразнителност
<u>Нарушения на нервната система</u>	
Чести:	Главоболие, замаяност
Нечести:	Сънливост, безсъние, нарушения в паметта, дизестезия (включително парестезия, хипоестезия), нарушения на вкуса, мозъчно-съдов инцидент
<u>Нарушения на очите</u>	
Нечести:	Катаракта, възпаление на окото, замъглено зрение
<u>Сърдечни нарушения</u>	
Нечести:	, тахикардия, исхемични сърдечно-съдови събития (включително новопоявила се или влошаваща се стенокардия, стенокардия, изискваща оперативно лечение, миокарден инфаркт и миокардна исхемия)
Чести	Палпитации ¹
<u>Съдови нарушения</u>	
Много чести	Горещи вълни
Чести	Хипертония
Нечести:	Тромбофлебит (включително повърхностен и дълбок венозен тромбофлебит),
Редки:	Белодробна тромбоемболия, артериална тромбоза, мозъчно-съдов инфаркт
<u>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</u>	
Нечести:	Диспнея, кашлица



Стомашно-чревни нарушения

Чести:

Гадене, повръщане, диспепсия¹,
констипация, коремна болка,
диария

Нечести:

Стоматит¹, сухота в устата

Хепато-билиарни нарушения

Нечести:

Повишени чернодробни ензими,
хипербилирубинемия, жълтеница

С неизвестна честота

Хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести:

Повишено изпотяване

Чести:

Алоpecia, обрив (включително
еритематозен, макулопапуларен,
псориазиформен, везикуларен),
суха кожа

Нечести:

Пруритус, уртикария

С неизвестна честота

Ангиедем, токсична

епидермална некролиза, еритема
мултиформе

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести:

Артралгия

Чести:

Миалгия, костна болка¹,
остеопороза, костни фрактури,
артрит

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести:

Повишена честота на уриниране

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести

Вагинално кървене

Нечести:

Вагинално течение, вагинално
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

Следващите таблици предоставят информация за сигнификантните 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

	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: Медиана на продължителност на лечението 60 месеца. Периодът за съобщаване на нежелани реакции включва периода на лечение плюс 30 дни след спиране на лечението. Процентите в скобите показват честотата на събитията по всяко време след рандомизацията, включително през периода след приключване на проучването. Медианата на проследяване е 73 месеца.

Таблица 3 Секвентна терапия спрямо летрозол, прилаган 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%**	1,7%**
Хиперхолестеролемия	52,5%	44,2%*	40,8%*
Горещи вълни	37,7%	41,7%**	43,9%**
Вагинално кървене	6,3%	9,6%**	12,7%**

* Значително по-малко при летрозол като монотерапия
 ** Значително повече при летрозол като монотерапия
 Забележка: Периодът за съобщаване е по време на лечението или 30 дни след спиране на лечението

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции свързани със сърцето

При адювантна терапия, в допълнение към данните, представени в Таблица 2, се съобщават следните нежелани събития, съответно при летрозол и тамоксифен (при медиана на продължителност на лечението 60 месеца плюс 30 дни): стенокардия, изискваща оперативно лечение (1,0% спрямо 1,0%); сърдечна недостатъчност (1,1% спрямо 0,6%); хипертония (5,6% спрямо 5,7%); мозъчно-съдов инцидент/транзиторна исхемична атака (2,1% спрямо 1,9%).

При разширена адювантна терапия съответно при летрозол (медиана на продължителност на лечението 5 години) и плацебо (медиана на продължителност на лечението 3 години) се съобщават: стенокардия, изискваща оперативно лечение (0,8% спрямо 0,6%); новопоявила се или влошаваща се стенокардия (1,4% спрямо 1,0%); миокарден инфаркт (1,0% спрямо 0,7%); тромбоемболични събития* (0,9% спрямо 0,3%); инсулт/транзиторна исхемична атака* (1,5% спрямо 0,8%).

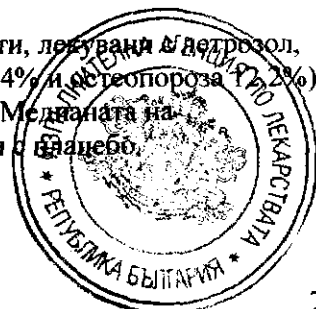
Събитията, отбелязани със * имат статистически значима разлика в двете терапевтични рамена.

Скелетно-свързани събития

За данните за безопасност по отношение на костите при адюванта терапия, моля отнесете се към Таблица 2.

При разширена адювантна терапия при сигнификантно повече пациенти, лекувани с летрозол, се наблюдават костни фрактури или остеопороза (костни фрактури 10,4% и остеопороза 7,2%) отколкото при пациентите в плацебо-рамото (съответно 5,8% и 6,4%). Медианата на продължителност на лечението е 5 години с летрозол, спрямо 3 години с плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции



Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Съобщават се изолирани случаи на предозиране с летрозол.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ендокринна терапия. Хормонални антагонисти и сродни средства: ароматазен инхибитор,
АТС Код: L02BG04

Фармакодинамични ефекти

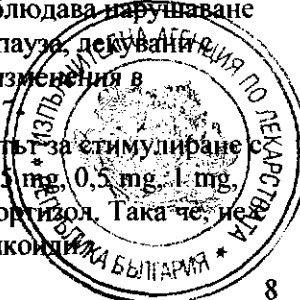
Елиминирането на естроген-медираната стимулация на растежа е предпоставка за повлияване на тумора в случаите, в които растежа на туморна тъкан зависи от присъствието на естрогени и се използва ендокринно лечение. При жени в постменопауза, естрогените се произвеждат основно чрез действието на ензима ароматаза, който преобразува надбъбречните андрогени – главно андростендион и тестостерон в естрон и естрадиол. Следователно, потискането на биосинтезата на естроген в периферните тъкани и в самата ракова тъкан може да се постигне чрез специфично инхибиране на ензима ароматаза.

Летрозол е нестероиден ароматазен инхибитор. Той инхибира ензима ароматаза чрез конкурентно свързване с хема на ароматазните цитохром P450 изоензими, което води до намаляване на биосинтезата на естроген във всички тъкани.

При здрави жени в постменопауза, единични дози от 0,1 mg; 0,5 mg и 2,5 mg летрозол понижават нивата на естрон и естрадиол в серума със съответно 75-78% и 78% спрямо изходните. Максимална супресия се постига в рамките на 48-78 часа.

При всички пациенти в постменопауза с рак на гърдата в напреднал стадий, лекувани с дневни дози от 0,1 mg 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 границата на откриване при количествено определяне, което показва, че при такава дозировка се постига по-висока степен на потискане на естрогена. Потискането на естрогените се поддържа при всички пациенти по време на целия лечебен курс.

Инхибирането на ароматазата от летрозол е високо специфично. Не се наблюдава нарушаване на стероидогенезата на надбъбречната жлеза. При пациентите в постменопауза, лекувани с дневни дози летрозол от 0,1 до 5 mg не са установени клинично значими изменения в плазмените концентрации на кортизол, алдостерон, 11-дезоксикортизол, 17-β-естрадиол, хидроксипрогестерон и АСТН или в активността на плазмения ренин. Тестът за стимулиране с АСТН, проведен след 6 и 12 седмици лечение с дневни дози от 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg и 5 mg, не показва отслабване на продукцията на алдостерон или кортизол. Така че, не е необходимо допълване на лечението с глюкокортикоиди и минералокортикоиди.



Не са установени изменения в плазмените концентрации на андрогените (андростендион и тестостерон) при здрави жени в постменопауза след приемане на единични дози от 0,1 mg, 0,5 mg и 2,5 mg летрозол, както и в плазмените концентрации на андростендион при пациентите в постменопауза, лекувани с дневни дози от 0,1 mg до 5 mg, което показва, че блокирането на биосинтезата на естроген не води до кумулиране на андрогенни прекурсори. При пациентите плазмените нива на LH и FSH не се повлияват от летрозол, същото се отнася и до функцията на щитовидната жлеза, оценена чрез тест за захващане на TSH, T4 и T3.

Адювантна терапия

Проучване BIG 1-98

BIG 1-98 е многоцентрово, двойносляпо проучване, при което над 8 000 постменопаузални жени с позитивен за хормонални рецептори рак на гърдата в начален стадий са рандомизирани на едно от следните лечения:

А. тамоксифен за 5 години; Б. летрозол за 5 години; В. тамоксифен за 2 години, а след това летрозол за 3 години; Г. летрозол за 2 години, а след това тамоксифен за 3 години.

Първичната крайна точка е преживяемост без заболяване (DFS); вторични крайни точки за ефикасност са време до поява на далечни метастази (TDM), преживяемост без далечни 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 на лечението 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

	Първичен анализ на проучването					
	Средно проследяване от 26 месеца			Средно проследяване от 60 месеца		
	Летрозо л N=4003	Тамоксифен N=4007	HR ¹ (95% CI) P	Летрозо л 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)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330		



Брой смъртни случаи

HR = Коефициент на риск; CI = Доверителен интервал

¹ Log rank тест, стратификация 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 адювантната терапия: 5 години) са представени в Таблица 5

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

	Летрозол	Тамоксифе n N=2459	Коефициент на риск ¹	P стойност
Преживяемост без заболяване-събития (първична) ²	509	565	0,88 (0,78, 0,199)	0,03
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 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.


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

Анализ на секвентната терапия (STA)

Анализът на секвентната 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	1460	160	0,92	(0,72, 1,17)	0,43
Тамоксифен	1463	178			
Летрозол					



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

²Коригиран чрез прилагане на химиотерапия

Няма значителна разлика по отношение на DFS, OS, SDFS и DDFS при нито един от STA на двоените сравнения на рандомизацията (Таблица 7).

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

	Летрозол → Тамоксифен	Летрозол
Брой пациенти	1540	1546
Брой пациенти с DFS -събитие (дефиниция по протокол)	236	248
Коефициент на риск ¹ (99% CI)	0,96 (0,76, 1,21)	
	Летрозол → Тамоксифен	Тамоксифен ²
Брой пациенти	1540	1548
Брой пациенти с DFS -събитие (дефиниция по протокол)	236	269
Коефициент на риск ¹ (99% CI)	0.87 (0.69, 1.09)	

¹Коригиран 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 понижението 4,1% за летрозол спрямо медиана на повишението 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 изходно 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 многоцентрово, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване (MA-17) над 5 100 жени в постменопаузата с рецептор-положителен или неустановен първичен рак на гърдата, които за 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 интервала между рандомизацията и най-ранната поява на локорегионален рецидив, далечни метастази или контралатерален рак на гърдата.

Първият планиран междинен анализ при медиана на проследяване около 28 месеца (25% от пациентите са проследени в продължение на поне 38 месеца) показва, че летрозол значимо намалява 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 разлепено и продължава като отворено, и на пациентите от плацебо рамото е позволено да преминат на лечение с летрозол в продължение на 5 години. Над 60% от подходящите пациенти (без заболяване при разлепяването) избират да преминат на терапия с летрозол. Крайният анализ включва 1 551 жени, преминали от лечение с плацебо към лечение с летрозол при медиана 31 месеца (граница от 12 до 106 месеца) след приключване на адювантната терапия с тамоксифен. Медианата на продължителност на лечението с летрозол след смяната на терапията е 40 месеца.

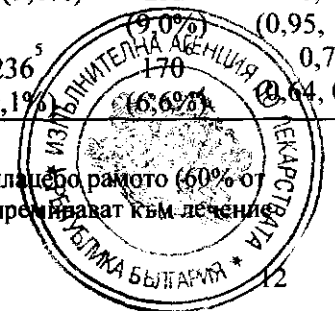
Крайният анализ, проведен при медиана на проследяване 62 месеца, потвърждава сигнификантната редукция на риска от рецидив на рак на гърдата при летрозол.

Таблица 8 Преживяемост без заболяване и обща преживяемост (Модифицирана ITT популация)

	Медиана на проследяване 28 месеца			Медиана на проследяване 62 месеца		
	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, включително смърт поради друга причина ³						
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%)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = Коефициент на риск; CI = Доверителен интервал

¹ Когато проучването е разлепено 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 такава) в плацебо рамото.

⁵ Медиана на проследяване 62 месеца.

⁶ Медиана на проследяване до смяната 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 при летрозол спрямо плацебо. Единствената статистически значима разлика възниква 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 летрозоли и плацебо по отношение на общия холестерол или отделните липидни фракции.

В актуализирано подпроучване за качеството на живот, няма сигнификантни разлики между лечението по отношение на скората за физическо състояние, скората за психично състояние или в някой от основните скорове от SF-36 скалата. 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.

Неоадювантна терапия

Проведено е двойносляпо изпитване (P024) при 337 жени в постменопауза с рак на гърдата, рандомизирани да приемат или 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-месечни предоперативен 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.

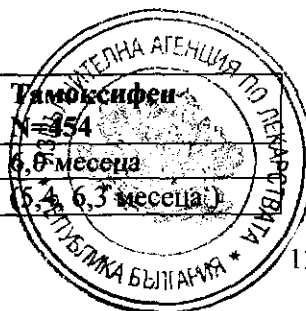
Първа линия на лечение

Проведено е едно контролирано двойносляпо изпитване, сравняващо летрозол 2,5 mg спрямо тамоксифен 20 mg като първа линия на лечение при постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата. При 907 жени летрозол превъзхожда тамоксифен по отношение на времето до прогресия на заболяването (първична крайна точка), общия обективен отговор, времето до терапевтичен неуспех и клиничната полза.

Резултатите са обобщени в Таблица 9:

Таблица 9 Резултати при медиана на проследяване 32 месеца

Променлива	Статистика	Летрозол N=453	Тамоксифен N=354
Време до прогресия	Медиана	9,4 месеца	6,8 месеца
	(95% CI за медианата)	(8,9, 11,6 месеца)	(5,4, 6,3 месеца)



	Коефициент на риск (HR)	0,72	
	(95%CI за HR)	(0,62, 0,83)	
	P	<0,0001	
Честота на обективен отговор (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI за честотата)	(28,36%)	(17, 25%)
	Съотношение на шансовете	1,78	
	(95% CI за odds ratio)	(1,32, 2,40)	
	P	0,0002	

Времето до прогресия е сигнификантно по-дълго и честотата на терапевтично повлияване е сигнификантно 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 локализацията на заболяването. Медианата на времето до прогресия е 12,1 месеца при летрозол и 6,4 месеца при тамоксифен при пациенти само със заболяване 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 другата терапия или прекратяване на участието в проучването. Приблизително 50% от пациентите преминават в другото терапевтично рамо, като преминаването завършва на практика до 36 месеца. Медианата на времето до преминаване на другата терапия е 17 месеца (от летрозол към тамоксифен) и 13 месеца (от тамоксифен към летрозол).

Приложението на летрозол като първа линия на лечение при рак на гърдата в напреднал стадий води до медиана на общата преживяемост 34 месеца спрямо 30 месеца за тамоксифен (logrank тест $P=0,53$, несигнификантно). Липсата на предимство за летрозол по отношение на общата преживяемост може да бъде обяснена с кръстосания дизайн на проучването.

Втора линия на лечение

Проведени са две добре контролирани клинични изпитвания, сравняващи съответно две дози летрозол (0,5 mg и 2,5 mg) с мегестрол ацетат и 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 спрямо мегестрол ацетат в степента на общия обективен туморен отговор (24% спрямо 16%, $P=0,04$) и във времето до настъпване на терапевтичен неуспех ($P=0,04$). Общата преживяемост не се различава значимо в двете рамена ($P=0,2$).

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 относно времето до прогресия ($P=0,008$), времето за достигане на терапевтичен неуспех ($P=0,003$) и общата преживяемост ($P=0,002$).

Рак на гърдата при мъже

Употребата на летрозол при мъже с рак на гърдата не е проучвана.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Летрозол се абсорбира бързо и изцяло в стомашно-чревния тракт (средна абсолютна бионаличност 99,9%). Храната леко понижава скоростта на абсорбция (медиана на $t_{1/2}$ час на



гладно спрямо 2 часа след нахранване; средно $C_{max} = 129 \pm 20,3 \text{ pmol/l}$ на гладно спрямо $98,7 \pm 18,6 \text{ pmol/l}$ след нахранване), но степента на абсорбция (площта под кривата AUC) остава непроменена. Незначителният ефект върху скоростта на абсорбция не се счита за клинично значим 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 изотопно маркиран ^{14}C летрозол, приблизително 82% от радиоактивността в плазмата се дължи на непроменено вещество. По тази причина системната експозиция на метаболитите е ниска. Летрозол се разпределя в тъканите бързо и екстензивно. Привидният обем на разпределение в стационарно състояние е около $1,87 \pm 0,47 \text{ l/kg}$.

Биотрансформация

Основният път на елиминиране на летрозол е метаболитен клирънс до фармакологично неактивен карбинолов метаболит ($CL_m = 2,1 \text{ l/h}$), 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 в неговия 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 2 седмици след приложението на 2,5 mg летрозол, маркиран с ^{14}C , при здрави доброволци в постменопауза $88,2 \pm 7,6\%$ от радиоактивността е възстановена в урината и $3,8 \pm 0,9\%$ в изпражненията. Най-малко 75% от радиоактивността, възстановена в урината за период до 216 часа ($84,7 \pm 7,8\%$ от дозата), се дължат на глюкуронид на карбиноловия метаболит, около 9% - на два неидентифицирани метаболита и 6% - на непроменен летрозол.

Привидният терминален полуживот в плазмата е около 2 дни. След прилагане на 2,5 mg дневно, нивата в стационарно състояние се достигат след 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 при концентрациите, измерени след единична доза, което показва слаба нелинейност във фармакокинетиката на летрозол при прилагане на 2,5 mg дневно. Тъй като нивата в стационарно състояние се запазват във времето, може да се заключи, че няма постоянно кумулиране на летрозол.

Специални популации

Старческа възраст

Възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на летрозол.

Бъбречно увреждане

В едно 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 изпитване при лица с различна степен на засягане на чернодробната функция, средните стойности на AUC при доброволците с умерено чернодробно увреждане (Клас B по Child-Pugh) са с 37% по-високи отколкото при здравите доброволци, но все пак в границите, наблюдавани при участниците без нарушение на чернодробната функция. В проучване, сравняващо фармакокинетиката на летрозол след еднократна перорална доза при бременни пациенти мъже с чернодробна цироза и тежко чернодробно увреждане (Клас C по Child-Pugh) спрямо здрави доброволци (n=8), AUC и $t_{1/2}$ се увеличават съответно с 65% и 187%. Поради тази причина летрозол трябва да се прилага с повишено внимание при пациентите с тежко чернодробно увреждане и след преценка на съотношението полза/риск за всеки отделен пациент.



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, експонирани до 2000 mg/kg. При кучета летрозол причинява признаци на умерена токсичност при доза 100 mg/kg.

В 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 веществото. Дозировката, при която няма нежелани реакции и при двата вида, е 0,3 mg/kg.

Проучванията *in vitro* и *in vivo* за мутагенен потенциал на летрозол не дават индикации за генотоксичност.

В 104-седмично проучване за карциногенност при плъхове не са установени свързани с лечението тумори при мъжките плъхове. При женските плъхове е установена понижена честота на доброкачествените и злокачествени тумори на млечната жлеза при всички дозировки на летрозол.

Летрозол е ембриотоксичен и фетотоксичен при бременни плъхове и зайци след перорален прием на клинично значими дози. При плъховете с живи фетуси се наблюдава повишена честота на фетални малформации, включително куполообразна глава и цервикална/централна вертебрална фузия. Не се наблюдава повишена честота на фетални малформации при зайци. Не е известно дали това е индиректно следствие от фармакологичните свойства (инхибиране на синтеза на естрогени) или директен ефект на лекарството (вж. точки 4.3 и 4.6).

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Таблетка:

Лактоза монохидрат
Целулоза, микрокристална (E460)
Царевично нишесте, прежелатинирано
Натриев нишесте гликолат
Магнезиев стеарат (E572)
Колоиден силициев диоксид (E551)

Филмово покритие:

Макрогол 8000, талк (E553b), хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), оцветител –жълт железен оксид (E172)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години.



6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не се нуждае от специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката – блистери от PVC / алуминий.

Размер на опаковките: 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 таблетки в картонена кутия.

Не всички видове опаковка могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20100320

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

Дата на първо разрешаване 12.05.2010

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 21.05.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

28.10.2021 г.

