

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Letrozol Sandoz 2,5 mg film-coated tablets  
Летрозол Сандоз 2,5 mg филмирани таблетки

09.02.09

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg летрозол.  
Помощни вещества: 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, овални, биконвексни таблетки, с надпис L900 от едната страна и 2,5 от другата страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

- Адювантно лечение на постменопаузални жени с позитивен за хормонални рецептори ранен карцином на гърдата.
  - Удължено адювантно лечение на хормоно-зависим ранен карцином на гърдата при постменопаузални жени, които са получавали предшестваща стандартна адювантна терапия с тамоксифен за 5 години.
  - Първа линия лечение при постменопаузални жени с хормоно-зависим напреднал карцином на гърдата.
  - Напреднал карцином на гърдата при жени с естествено или изкуствено индуциран постменопаузален статус след рецидив или прогресия на болестта, които преди това са провеждали лечение с анти-естрогени.
- Ефикасност при пациентки с карцином на гърдата с негативни хормонални рецептори не е известна.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Възрастни и пациенти в напреднала възраст

Препоръчаната доза на летрозол е 2,5 mg еднократно дневно. При пациенти в напреднала възраст не се налага коригиране на дозата.

Като адювантно лечение се препоръчва да се провежда терапия за 5 години или до настъпване на рецидив. При адювантното лечение има клиничен опит за 2 години (средната продължителност на лечението е 25 месеца).

При удължено адювантно лечение има клиничен опит за 4 години (средна продължителност на лечението).

При пациенти с напреднало или метастатично заболяване лечението с летрозол да продължи до изява на туморна прогресия.

##### Деца

Неприложимо.

##### Пациенти с чернодробно и/или бъбречно увреждане



Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност и креатининов клирънс над 30 ml/min.

Данните в случаите на бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс под 30 ml/min или при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност са недостатъчни (вж. точки 4.4 и 5.2).

### 4.3 Противопоказания

Летрозол е противопоказан при:

- Пациенти с известна свръхчувствителност към летрозол или някое от помощните вещества.
- Пременопаузален ендокринен статус; бременност; кърмене (вж. точки 4.6 и 5.3).

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациентки, чийто постменопаузален статус изглежда неясен преди започване на лечението трябва да се оценят нивата на LH, FSH и/или естрадиол с цел ясно да се определи менопаузалния статус.

#### Бъбречно увреждане

Летрозол не е изследван при достатъчен брой пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min. Потенциалните риск/полза при тези пациенти трябва да бъдат внимателно обсъдени преди приложението на летрозол.

#### Чернодробно увреждане

Летрозол е изследван само при ограничен брой пациенти без метастази с различни степени чернодробна функция: лека до средно тежка и тежка чернодробна недостатъчност. При мъже доброволци без карцином с тежко чернодробно увреждане (чернодробна цироза клас C по Child-Pugh), системната експозиция и терминалният полу-живот са увеличени 2-3кратно в сравнение със здрави доброволци. Следователно при такъв тип пациенти летрозол трябва да се прилага с повишено внимание и след внимателно обсъждане на потенциалните риск/полза (вж. точка 5.2).

#### Костни ефекти

Летрозол е мощно естроген-понижаващо средство. При адювантно и удължено адювантно лечение средната продължителност на проследяването от 30 и съответно 49 месеца е недостатъчно за цялостна оценка на фрактурния риск свързан с дългосрочно приложение на летрозол. Жени с анамнеза за остеопороза и/или фрактури или които имат завишен риск от остеопороза трябва да направят оценка на костната си плътност посредством костна денситометрия преди започване на адювантната и удължената адювантна терапия и да бъдат проследявани за настъпване на остеопороза в хода на продължително лечение с летрозол. Когато е подходящо, трябва да се започне лечение или профилактика на остеопорозата и внимателно да се мониторира (вж. точка 4.8).

Таблетките летрозол съдържат лактоза. Пациентите с редки вродени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

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



В допълнение, преглед на базата данни с клинични проучвания не показва доказателства за клинично значими взаимодействия с други често предписвани лекарствени средства. Понастоящем няма клиничен опит относно приложение на летрозол в комбинация с други анти туморни лекарствени средства.

In vitro летрозол инхибира цитохром P450 изоензима 2A6 и в умерена степен 2C19. CYP2A6 и CYP3A4 не играят съществена роля в лекарственния метаболизъм. Поради това се препоръчва повишено внимание при едновременното приложение на лекарствени средства, чийто метаболизъм основно зависи от тези изоензими и чийто терапевтичен индекс е тесен.

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Жени с перименопаузален статус или с детороден потенциал

Лекарят трябва да обсъди с жените, които имат потенциал да забременеят (т.е. жени които са перименопаузални или които отскоро са постменопаузални) необходимостта от провеждане на тест за бременност преди започване на лечението с летрозол и за адекватна контрацепция до пълното утвърждаване на постменопаузалния им статус (вж. точки 4.4 и 5.3).

##### Бременност

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

##### Кърмене

Летрозол е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

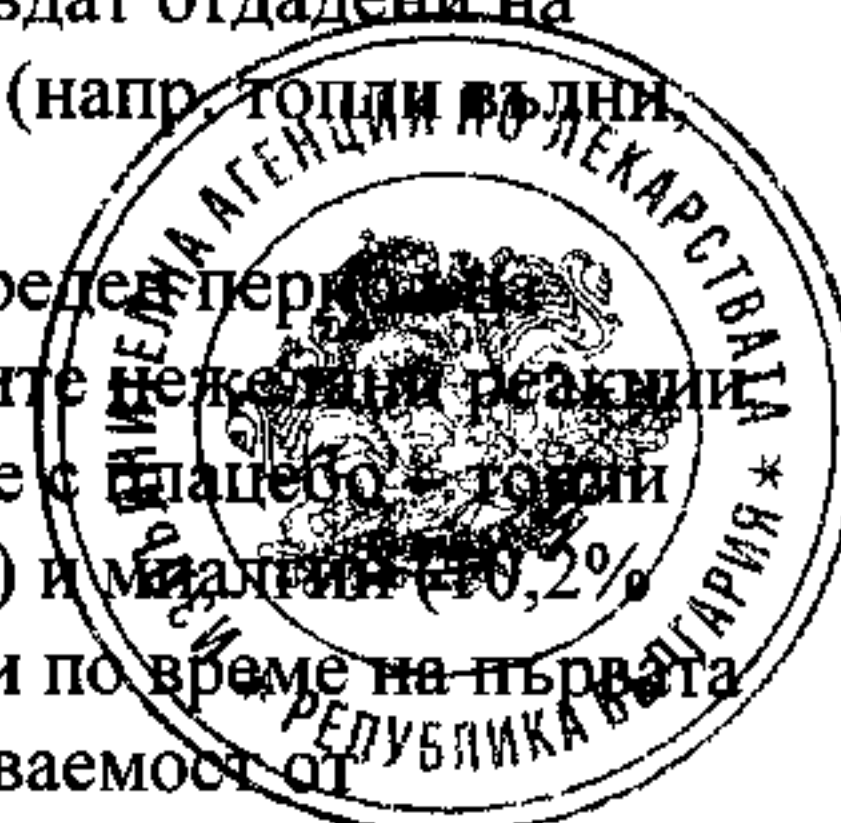
При приложение на летрозол са съобщавани умора и замаяност, нечесто се съобщава за сомнолентност. Поради това се препоръчва повишено внимание при шофиране и работа с машини

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Летрозол като цяло се понася добре във всички проучвания като първа и втора линия терапия при напреднал карцином на гърдата и като адювантно лечение на карцином на гърдата в ранен стадий. Приблизително до една трета от пациентите лекувани с летрозол с метастатично заболяване, приблизително до 70-75% от пациентите с адювантно лечение (рамена с летрозол и тамоксифен) и приблизително до 40% от пациентите с удължено адювантно лечение (рамена с летрозол и плацебо) изпитват нежелани реакции. Като цяло, наблюдаваните нежелани реакции са основно леко до умерено тежко изразени. Повечето нежелани реакции могат да бъдат отнесени до нормалните фармакологични последици от естрогеновото потискане (напр. топли вълни).

Най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните проучвания са топли вълни, артралгии, гадене и умора. Много от нежеланите реакции могат да бъдат отдалени на нормалните фармакологични последици от естрогеновото потискане (напр. топли вълни, алоpecia и вагинално кървене).

След стандартния адювантно приложен тамоксифен, въз основа на среден период на проследяване от 28 месеца, се съобщават значително по-често следните нежелани реакции независимо от причинната връзка при лечение с летрозол в сравнение с плацебо – топли вълни (50,7% спрямо 44,3%), артралгии/артрит (28,5% спрямо 23,2%) и миалгии (10,2% спрямо 7,0%). Голяма част на тези нежелани реакции са наблюдавани по време на първата година от лечението. Наблюдава се по-висока, но не значимо, заболеваемост от остеопорозата и костни фрактури при пациенти получаващи летрозол, в сравнение с пациенти получаващи плацебо (7,5% спрямо 6,3% и 6,7% спрямо 5,9%, съответно).



В осъвременен анализ на удълженото адювантно лечение проведено със средна продължителност от 47 месеца за летрозол и 28 месеца за плацебо, следните нежелани реакции независимо от причинната връзка се съобщават значимо по-често с летрозол в сравнение с плацебо: топли вълни (60,3% спрямо 52,6%), артралгии/артрит (37,9% спрямо 26,8%) и миалгии (15,8% спрямо 8,9%). Голяма част на тези нежелани реакции са наблюдавани по време на първата година от лечението. При пациентките в групата с плацебо, които преминават на лечение с летрозол се наблюдава сходен модел на изява на реакциите. Налице е по-висока честота на остеопороза и костни фрактури, на всеки етап след рандомизацията, при пациенти, които получават летрозол в сравнение с пациентите, които получават плацебо (12,3% спрямо 7,4% и 10,9% спрямо 7,2%, съответно). При пациентките, които преминават на лечение с летрозол, новодиагностицирана остеопороза, на всеки етап след смяната на лечението, се съобщава при 3,6% от пациентките, докато фрактури се съобщават при 5,1% от пациентките на всеки етап след смяната на лечението. При адювантната терапия, независимо от причинната връзка, настъпват следващите нежелани реакции на всеки етап след рандомизацията в групите с летрозол и тамоксифен съответно: тромбоемболични инциденти (1,5% спрямо 3,2%,  $P < 0.001$ ), ангина пекторис (0,8% спрямо 0,8%), миокарден инфаркт (0,7% спрямо 0,4%) и сърдечна недостатъчност (0,9% спрямо 0,4%,  $p=0,006$ ).

Следните нежелани лекарствени реакции, изложени в таблица 1 са съобщени от клиничните проучвания и от пост маркетинговия опит с летрозол.

Нежеланите реакции са класирани според честотата им, като най-честите са поставени първи, чрез използване на следните условни означения:  
много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $\geq 1/10\ 000$ ), включително отделни съобщения.

Таблица 1:

<b>Инфекции и паразитози</b>	
Нечести:	Инфекции на отделителната система
<b>Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>	
Нечести:	Болка в тумора (не приложимо при адювантна и разширената адювантна програма)
<b>Нарушения на кръвоносната и лимфна системи</b>	
Нечести:	Левкопения
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Чести:	Анорексия, повишаване на апетита, хиперхолестеролемия,
Нечести:	Генерализирани отоци
<b>Психични нарушения</b>	
Чести:	Депресия
Нечести:	Тревожност (включваща нервност), раздразнителност
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести:	Главоболие, замаяност
Нечести:	Сомнолентност, безсъние, нарушения на паметта, дизестезии вкл. парестезии, хипестезия, нарушение на вкуса, мозъчно-съдов инцидент
<b>Нарушения на окото</b>	
Нечести:	Катаракта, възпаление на очите, замъглено зрение
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Нечести:	Палпитации, тахикардия



### **Съдови нарушения**

Нечести:	Тромбофлебит (включително повърхностен или дълбок тромбофлебит), хипертония, исхемични сърдечни инциденти
Редки:	Белодробен емболизъм, артериална тромбоза, мозъчно съдов инфаркт

### **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**

Нечести:	Задух, кашлица
----------	----------------

### **Стомашно-чревни нарушения**

Чести:	Гадене, повръщане, диспепсия, запек, диария
Нечести:	Коремна 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 (включващ еритематозен, макулопапуларен, псориаформен и везикуларен)
Нечести:	Сърбеж, суха кожа, уртикария

### **Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан**

Много чести:	Артралгии
Чести:	Миалгия, костни болки, остеопороза, костни фрактури
Нечести:	Артрит

### **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

Нечести:	Повишена честота на уриниране
----------	-------------------------------

### **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата**

Нечести:	Вагинално кървене, влагалищно течение, сухота на влагалището, болезненост на гърдите
----------	--

### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

Много чести:	Горещи вълни, умора вкл. астения
Чести:	Неразположение, периферни отоци, повишена температура
Нечести:	Сухота на лигавиците, жажда

### **Изследвания**

Чести:	Покачване на телло
Нечести:	Отслабване на телло

## **4.9 Предозиране**

Съобщени са изолирани случаи на предозиране с летрозол. Не е известно специфично лечение при предозиране. Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: ензимни инхибитори  
АТС код: L02B G04



Нестероиден ароматазен инхибитор (инхибитор на биосинтезата на естрогените);  
антинеопластично лекарствено средство.

### Фармакодинамични ефекти

Премахването на естроген-медираната стимулация на растежа е необходимо условие за туморен отговор, в случаите когато, растежа на туморната тъкан е зависим от наличието на естрогени и когато се прилага ендокринна терапия. При постменопаузални жени, естрогените основно се получават в резултат на активността на ензима ароматаза, който превръща надбъбречните андрогени – преди всичко андростенедион и тестостерон - до естрон и естрадиол. Следователно, подтискането на биосинтезата на естрогени в периферните тъкани и в самата туморна 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 ароматазния цитохром P450, което води до намаляване на биосинтезата на естрогени във всички тъкани които я осъществяват.

При здрави постменопаузални жени, единични дози от 0,1 mg, 0,5 mg и 2,5 mg летрозол подтискат серумните естрон и естрадиол със съответно 75-78% и 78% от изходните нива. Максимално подтискане се достига за 48-78 h.

При постменопаузални пациентки с напреднал карцином на гърдата, дневни дози от 0,1 mg до 5 mg подтискат плазмената концентрация на естрадиол, естрон и естрон сулфат с 75-95% спрямо изходните нива при всички лекувани. С дози от 0,5 mg и по-високи, много от стойностите на естрон и естрон сулфат са под прага на чувствителност на методиката, което показва, че с тези дози се постига по-високо естрогенно подтискане. Подтискането на естрогените се поддържа през цялото време на лечението при всички тези пациентки.

Летрозол е високо специфичен при инхибиране на ароматазната активност. Не се наблюдава нарушаване на надбъбречната стероидогенеза. При постменопаузални пациентки лекувани с дневни дози летрозол от 0,1 mg до 5 mg не се установяват клинично значими промени в плазмените концентрации на кортизол, алдостерон, 11-деоксикортизол, 17-хидроксипрогестерон, и АСТН или в плазмената ренинова активност. АСТН стимулационния тест проведен след 6 и 12 седмици на лечение с дневни дози от 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg и 5 mg не показват намаляване на продукцията на алдостерон и кортизол.

Следователно, не е необходим допълнителен прием на глюкокортикоиди и минералкортикоиди.

Не са забелязани промени в плазмените концентрации на андрогените (андростенедион и тестостерон) при здрави постменопаузални жени след еднократна доза от 0,1 mg, 0,5 mg и 2,5 mg летрозол или в плазмените концентрации на андростенедион при постменопаузални пациентки лекувани с дневни дози от 0,1 mg до 5 mg, което показва, че блокирането на естрогеновия биосинтез не води до акумулиране на андрогенни прекурсори. При пациентките летрозол не повлиява, както плазмените нива на LH и FSH, така и функцията на щитовидната жлеза, оценена чрез TSH, T4 и тест за поглъщане на T3.

### Адювантно лечение

Многоцентрово, двойно-сляпо проучване рандомизира над 8000 постменопаузални жени с резециран позитивен за хормонални рецептори карцином на гърдата в ранен стадий спрямо една от следващите възможности:

Възможност 1:

- A. тамоксифен за 5 години
- B. летрозол за 5 години
- C. тамоксифен за 2 години последван от летрозол за 3 години
- D. летрозол за 2 години последван от тамоксифен за 3 години

Възможност 2:

- A. тамоксифен за 5 години



## В. летрозол за 5 години

Данните в Таблица 2 отразяват резултати базирани на данни от проследяването на групите във всяка от възможностите на рандомизирането и данни от двете групи с промяна на терапията до 30 дни след датата на промяна на лечението. Анализът на монотерапията спрямо редуването на ендокринните терапии ще се проведе при достигане на необходимия брой случаи.

Пациентите са проследявани за средно 26 месеца, 76% от пациентите за над 2 години и 16% (1252 пациенти) за 5 години или повече.

Първичната крайна цел на проучването е свободна от болест преживяемост (СБП), която се оценява като време от рандомизацията до най-ранни данни за локо-регионален или далечен рецидив (метастази) на първичното заболяване, развитие на инвазивен контралатерален карцином на гърдата, изява на втори първичен карцином не на гърдата или смърт по всякакви причини без предшестващ карцином. Летрозол понижава риска от рецидив с 19% в сравнение с тамоксифен (ниво на риск 0,81;  $P=0,003$ ). 5-годишната честота на СБП е 84,0% за летрозол и 81,4% за тамоксифен. Подобрението на СБП с летрозол се наблюдава най-рано от 12 месец и се задържа след 5<sup>та</sup> година. Летрозол също така значимо понижава риска в сравнение с тамоксифен независимо от това дали предшестваща адювантна химиотерапия е провеждана (ниво на риск 0,72;  $P=0,018$ ) или не (ниво на риск 0,84;  $p=0,044$ ).

При вторичната крайна цел – обща преживяемост са съобщени общо 358 смъртни случая (166 на летрозол и 192 на тамоксифен). Няма значима разлика между терапевтичните схеми по отношение на общата преживяемост (ниво на риск 0,86;  $P=0,15$ ). Свободната от далечна болест преживяемост (далечни метастази), заместител на общата преживяемост, се различава значимо като цяло (ниво на риск 0,73;  $P=0,001$ ) и в предварително определените стратификационни подгрупи. Летрозол значимо понижава риска от системен неуспех с 17% в сравнение с тамоксифен (ниво на риск 0,83;  $P=0,02$ ).

Въпреки това, независимо че е в полза на летрозол, не се получава значима разлика по отношение изявата на карцином в другата гърда (ниво на риск 0,61;  $P=0,09$ ). Пояснителен анализ на СБП чрез статуса на лимфните възли показва, че летрозол е значимо по-добър от тамоксифен при понижаване на риска от рецидив при пациенти с позитивни лимфни възли (HR 0.71; 95% CI 0.59, 0.85;  $P=0,0002$ ), докато при пациентите с негативни лимфни възли между терапевтичните схеми не се забелязва значима разлика (HR 0.98; 95% CI 0.77, 1.25;  $P=0.89$ ). Тази намалена полза при пациентите с негативни лимфни възли се потвърждава от пояснителен анализ за взаимодействие ( $p=0,03$ ).

Пациентките получаващи летрозол, в сравнение с получаващите тамоксифен имат по-малко на брой втори първични неоплазми (1,9% спрямо 2,4%). В частност честотата на карцинома на ендометриума е по-ниска с летрозол в сравнение с тамоксифен (0,2% спрямо 0,4%).

Виж Таблицы 2 и 3, които обобщават резултатите. Анализите обобщени в Таблица 4 пропускат 2<sup>те</sup> секвенциални групи от възможност 1 за рандомизиране, т.е. взимат под внимание само групите с монотерапия.

Таблица 2: Свободна от болест и обща преживяемост (ITT популация)

	летрозол n=4003	тамоксифен n=4007	Ниво на риск (95% CI)	стойност на $P$
Свободна от болест преживяемост (първична) - инциденти (дефиниция на протокола, общо)	351	428	0.81 (0.70, 0.93)	0,0030
Свободна от далечна болест преживяемост (метастази) (първична)	184	249	0.73 (0.60, 0.88)	0,0001
Обща преживяемост (вторична) - брой смъртни случаи (общо)	166	192	0.86 (0.70, 1.06)	0,1546
Системна свободна от болест преживяемост (вторична)	323	383	0.83 (0.72, 0.97)	0,0172

Контралатерален карцином на гърдата (инвазивен) (вторичен)	19	31	0.61 (0.35, 1.08)	0,0910
<sup>1</sup> CI: доверителен интервал <sup>2</sup> Logrank тест, стратифициран според рандомизационната опция и приложение на първична адювантна химиотерапия				
Таблица 3: Свободна от болест и обща преживяемост според статуса на лимфните възли и предшестващата адювантна химиотерапия (ITT популация)				
	Ниво на риск (95% CI) <sup>1</sup>			стойност на p <sup>2</sup>
Свободна от болест преживяемост:				
Статус на лимфните възли				
- Позитивни	0.71 (0.59, 0.85)			0,0002
- Негативни	0.98 (0.77, 1.25)			0,8875
Предшестваща адювантна химиотерапия				
- Да	0.72 (0.55, 0.95)			0,0178
- Не	0.84 (0.71, 1.00)			0,0435
Обща преживяемост:				
Статус на лимфните възли				
- Позитивни	0.81 (0.63, 1.05)			0,1127
- Негативни	0.88 (0.59, 1.30)			0,5070
Предшестваща адювантна химиотерапия				
- Да	0.76 (0.51, 1.14)			0,1848
- Не	0.90 (0.71, 1.15)			0,3951
Свободна от далечна болест преживяемост:				
Статус на лимфните възли				
- Позитивни	0.67 (0.54, 0.84)			0,0005
- Негативни	0.90 (0.60, 1.34)			0,5973
Предшестваща адювантна химиотерапия				
- Да	0.69 (0.50, 0.95)			0,0242
- Не	0.75 (0.60, 0.95)			0,0184
<sup>1</sup> CI: доверителен интервал <sup>2</sup> Cox model ниво на значимост				

Табл. 4: Първичен основен анализ: Ефикасност на крайните цели според вариантите на рандомизиране при групите на монотерапия (ITT група)

Крайна цел	възможност	статистика	летрозол	тамоксифен
Преживяемост без заболяване (първична, дефиниция на протокола)	1	Събития / n HR <sup>1</sup> (95% CI <sup>2</sup> ), P <sup>3</sup>	100/1546	137/1548
	2	Събития / n HR (95% CI), P	177/917	202/911
	Общо	Събития / n HR (95% CI), P	277/2463	339/2459
Преживяемост без заболяване С изключени е на второ злокачествено заболяване)	1	Събития / n HR (95% CI), P	80/1546	110/1548
	2	Събития / n HR (95% CI), P	159/917	187/911
	Общо	Събития / n HR (95% CI), P	239 / 2463	297 / 2459



Преживяемост без отдалечено заб. (вторична)	1	Събития/ n	57/1546	72/1548
		HR (95% CI), P	0.79(0.56, 1.12)0.1913	
	2	Събития/ n	98/917	124/911
		HR (95% CI), P	0.77(0.59, 1.00), 0.0532	
	Общо	Събития/ n	155/2463	196/2459
		HR (95% CI), P	0.78 (0.63, 0.96), 0.0195	
Обща преживяемост (вторична)	1	Събития/ n	41/1546	48/1548
		HR (95% CI), P	0.86(0.56, 1.30), 0.4617	
	2	Събития/ n	98/917	116/911
		HR (95% CI), P	0.84(0.64, 1.10), 0.1907	
	Общо	Събития/ n	139/2463	164/2459
		HR (95% CI), P	0.84(0.67, 1.06), 0.1340	

1. HR (hazard ratio)- ниво на риск

2. CI - доверителен интервал

3. p стойност въз основа на Logrank тест, стратифициран според рандомизационната опция и приложение на първична адювантна химиотерапия

Средната продължителност на лечението (популация за безопасност) е 25 месеца, 73% от пациентките са лекувани за над 2 години, 22% от пациентките за над 4 години. Средната продължителност на проследяването е 30 месеца и да летрозол и за тамоксифен. Нежеланите реакции, за които се предполага, че са свързани с изследваното лекарство се съобщават при 78% от пациентките лекувани с летрозол в сравнение със 73% от лекуваните с тамоксифен. Най-честите нежелани реакции, които настъпват при лечение с летрозол са топли вълни, нощни изпотявания, артралгии, повишаване на телесното тегло и гадене. От тези нежелани реакции само артралгиите настъпват значимо по-често при лечение с летрозол в сравнение с тамоксифен (20% спрямо 13% за тамоксифен). Лечението с летрозол се свързва с по-висок риск от остеопороза (2,2% спрямо 1,2% с тамоксифен). Като цяло независимо от причинната връзка сърдечно-съдови/мозъчно-съдови инциденти се съобщават по всяко време след рандомизацията при сходен процент пациенти в двете терапевтични рамена (10,8% за летрозол, 12,2% за тамоксифен). Сред тях тромбоемболични инциденти се съобщават значимо по-рядко с летрозол (1,5%) в сравнение с тамоксифен (3,2%) ( $P=0,001$ ), докато сърдечна недостатъчност се съобщава значимо по-често с летрозол (0,9%) в сравнение с тамоксифен (0,4%) ( $P=0,006$ ). Сред пациентите, които имат изходни стойности на общия серумен холестерол в нормални граници, се наблюдава повишаване на общия серумен холестерол над 1,5 пъти над ГГН при 5,4% от пациентите в групата с летрозол, в сравнение с 1,1% в групата с тамоксифен.

#### Разширено адювантно лечение

В многоцентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване проведено при повече от 5100 постменопаузални пациентки с рецептор-позитивен или с неизвестен хормонален статус първичен карцином на гърдата, пациентките, които са продължили да бъдат без симптоми на заболяването след приключване на адювантното лечение с тамоксифен (4,5 до 6 години) са разпределени на случаен принцип да приемат летрозол или плацебо.

Крайният анализ проведен при среден период на проследяване от около 28 месеца (25% от пациентите са проследявани за поне 38 месеца) показва, че летрозол намалява риска от рецидив с 42% в сравнение с плацебо (ниво на риск 0,58 ;  $P=0,00003$ ). Статистически значима полза в СБП в подкрепа на летрозол се наблюдава независимо от статуса на лимфните възли – негативни лимфни възли : ниво на риск 0,48;  $P=0,002$  ; позитивни лимфни възли: ниво на риск 0,61;  $P=0,002$ .

По отношение на вторичната крайна цел-обща преживяемост (ОП) се съобщават общо 113 смъртни случая (51 летрозол, 62 плацебо). Като цяло, няма значима разлика в отношение на общата преживяемост между двете терапии (ниво на риск 0,82;  $P=0,29$ ).

След това проучването продължава в не-сляпа фаза на лечението и ако желаят пациентките в плацебо групата могат да преминат на лечение с летрозол. След разкриване на проучването

над 60% от пациентите в плацебо групата, които са подходящи да променят лечението, избират да преминат на лечение с летрозол (т. нар., адювантна популация с късно разширяване на терапията). Пациентите, които преминават на лечение с летрозол от плацебо не са приемали адювантен тамоксифен за средно 31 месеца (диапазон 14 до 79 месеца). Актуализираните intent-to-treat анализи са проведени при средно проследяване от 49 месеца. В групата с летрозол поне 30% от пациентите завършват 5 годишно лечение и 59% завършват поне 4 години от проследяването. В актуализирания анализ на СБП летрозол значимо понижава риска от рецидив на карцином на гърдата в сравнение с плацебо (ниво на риск 0,68; 95% CI 0.55, 0.83; P=0,0001). Летрозол също значимо понижава шанса за нов инвазивен карцином в другата гърда с 41% в сравнение с плацебо (odds ratio 0,59; 95% CI 0.36, 0.96; P=0,03). Няма значима разлика в свободната от далечна болест преживяемост или общата преживяемост.

Актуализираните резултати (средна продължителност на проследяването е 40 месеца) от подпроучването за костна минерална плътност (КМП) (включени са 226 пациентки) показват, че на втората година, в сравнение с изходните, пациентките получаващи летрозол се свързват с по-изразено понижаване на КМП в шийката на бедрената кост (средно понижаване с 3,8% в КМП на шийката на бедрената кост в сравнение със средно понижаване от 2,0% в групата с плацебо (P=0,012, коригирано спрямо приложение на бифосфонати, P=0,018). Пациентите получаващи летрозол се свързват с по-изразено понижаване на КМП на лумбалните прешлени, въпреки че разликата не е значима.

В подпроучването за КМП е задължително едновременното заместване с калций и витамин Д. Актуализираните резултати (средна продължителност на проследяването е 50 месеца) от подпроучването за липиди (включени са 347 пациентки) не показва значими разлики между рамената с летрозол и плацебо в стойностите на общия холестерол или в която и да е липидна фракция.

В актуализирания анализ на основното проучване при 11,1% от пациентките в групата с летрозол се съобщават сърдечно-съдови нежелани реакции в хода на лечението в сравнение с 8,6% в плацебо групата до смяната на лечението. Тези реакции включват миокарден инфаркт (летрозол 1,3%, плацебо 0,9%); ангина пекторис налагащи хирургическа намеса (летрозол 1,0%, плацебо 0,8%), новопоявила се или влошаваща се ангина пекторис (летрозол 1,7% спрямо плацебо 1,2%), тромбоемболични инциденти (летрозол 1,0%, плацебо 0,6%) и мозъчно-съдов инцидент (летрозол 1,7% спрямо плацебо 1,3%).

Не се наблюдават значими разлики между общите физикални и менталните обобщени скорове, което предполага, че като цяло летрозол не влошава качеството на живот в сравнение с плацебо.

Разликите в лечението в подкрепа на плацебо се наблюдават при оценките на пациентите особено при показателите на общо функциониране, телесна болка, жизненост, сексуални и вазомоторни показатели. Въпреки че, са статистически значими, тези разлики не се считат за клинично значими.

#### Терапия от първа линия

Проведено е едно двойно-сляпо проучване сравняващо летрозол 2,5 mg с тамоксифен 20 mg като първа линия за лечение при постменопаузални жени с напреднал карцином на гърдата. При 907 жени летрозол е по-добър от тамоксифен по отношение на времето до прогресия (първична крайна цел) и в цялостния обективен отговор, времето до неуспех от лечението и клиничната полза.

Резултатите са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5: Резултати при средно проследяване за 32 месеца

Променлива	Статистика	Летрозол n=453	Тамоксифен n=454
Време до прогресията	Средно	9,4 месеца	6,0 месеца
	(95% CI за средното време)	(8,9, 11,6 месеца)	(5,4, 6,3 месеца)
	Ниво на риск (HR)	0,72	



Променлива	Статистика	Летрозол n=453	Тамоксифен n=454
	(95% CI за HR)	(0,62, 0,83)	
	<i>P</i>	<0,0001	
<b>Честота на обективния отговор (ЧОО)</b>	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI за честотата)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Odds ratio	1,78	
	(95% CI за odds ratio)	(1,32; 2,40)	
	<i>P</i>	0,0002	
<b>Обща честота на клинична полза</b>	CR+PR+NC $\geq$ 24 седмици	226 (50%)	173 (38%)
	Odds ratio	1,62	
	(95% CI за odds ratio)	(1,24; 2,11)	
	<i>P</i>	0,0004	
<b>Време до неуспех от лечението</b>	Средно	9,1 месеца	5,7 месеца
	(95% за средния)	(8,6; 9,7 месеца)	(3,7; 6,1 месеца)
	Ниво на риск	0,73	
	(95% CI за HR)	(0,64; 0,84)	
	<i>P</i>	<0,0001	

Времето до прогресия е значително по-дълго и честотата на отговор е значително по-висока за летрозол в сравнение с тамоксифен при пациентки с тумори с неизвестен също както и с позитивен рецепторен статус. Подобно на това, времето до прогресията е значително по-дълго и степента на отговор е значимо по-висока за летрозол независимо от това дали е прилагана или не е адювантна антиестрогенна терапия. Времето до прогресията е значително по-дълго за летрозол независимо от доминиращата локализация на заболяването. Средното време до прогресията е почти два пъти по-дълго за летрозол при пациентки само с мекотъканна болест (средно 12,1 месеца за летрозол, 6,4 месеца за тамоксифен) и при пациентки с висцерални метастази (средно 8,3 месеца за летрозол, 4,6 месеца за тамоксифен). Честотата на отговор е значително по-висока за летрозол при пациентки само с мекотъканна болест (50% спрямо 34% за летрозол и тамоксифен, съответно) и за пациентките с висцерални метастази (28% летрозол спрямо 17% тамоксифен).

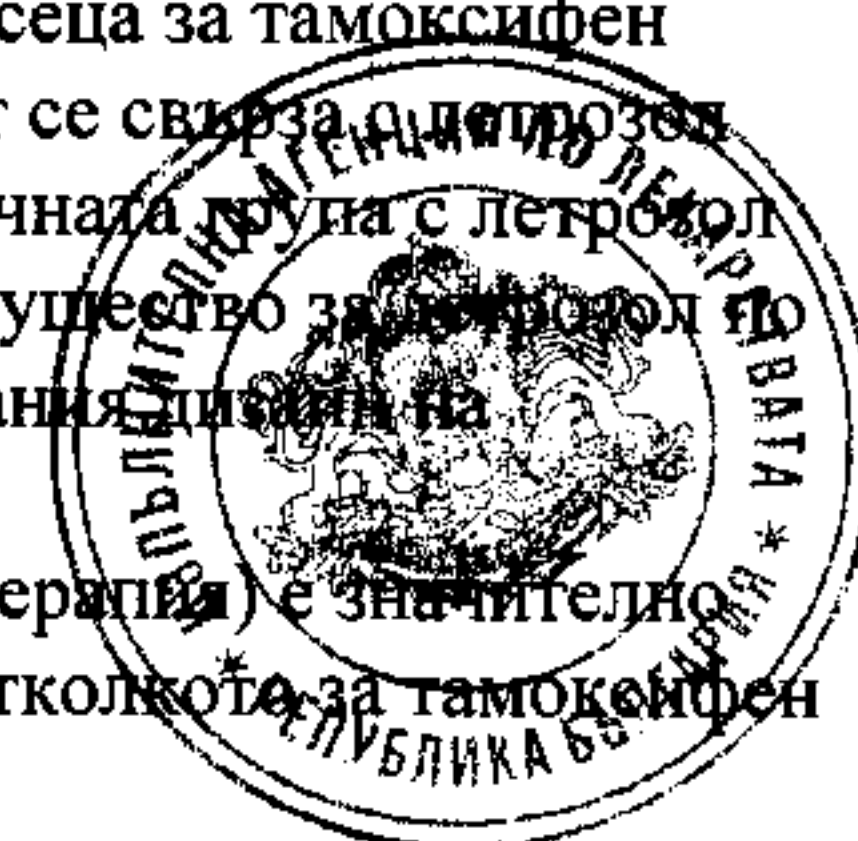
Дизайнът на проучването позволява на пациентките при прогресия да преминат към другата терапия или да преустановят участието си в проучването. Приблизително 50% от пациентките преминават към противоположната терапевтична група и преминаването е завършено на практика за 36 месеца. Средното време до прекръстосването е 17 месеца (летрозол спрямо тамоксифен) и 13 месеца (тамоксифен спрямо летрозол).

Лечението с летрозол като терапия от първа линия при напреднал карцином на гърдата има за резултат средна обща преживяемост от 34 месеца в сравнение с 30 месеца за тамоксифен (логаритмичен тест  $P=0,53$ , без значимост). По-добрата преживяемост се свързва с летрозол поне до 24<sup>ия</sup> месец. Преживяемостта на 24<sup>ия</sup> месец е 64% за терапевтичната група с летрозол спрямо 58% за терапевтичната група с тамоксифен. Липсата на преимущество за летрозол по отношение на общата преживяемост би могло да се обясни с кръстосания дизайн на проучването.

Общата продължителност на ендокринната терапия (време до химиотерапия) е значително по-голяма 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) (логаритмично  $P=0,0047$ ).

#### Терапия от втора линия:

Проведени са две добре контролирани клинични проучвания, сравняващи две дози на летрозол (0,5 mg и 2,5 mg) с мегестрол ацетат и с аминоклутетимид, съответно, при



постменопаузални жени с напреднал карцином на гърдата, лекувани преди това с антиестрогени. Времето до прогресията не се различава значимо между летрозол 2,5 mg и мегестрол ацетат ( $P=0,07$ ). Статистически значими разлики са наблюдавани в полза на летрозол 2,5 mg сравнен с мегестрол ацетат по отношение на общата честота на обективен туморен отговор (24% спрямо 16%,  $P=0,04$ ), и по отношение на времето до неуспех от терапията ( $P=0,04$ ). Общата преживяемост не се различава значимо между двете рамена ( $P=0,2$ ).

Във второто проучване, няма значима разлика по отношение честотата на отговор между летрозол 2,5 mg и аминоклутетимид ( $P=0,06$ ). Летрозол 2,5 mg е статистически по-добър от аминоклутетимид по отношение на времето до прогресия ( $P=0,008$ ), времето до неуспех от лечението ( $P=0,003$ ) и общата преживяемост ( $P=0,002$ ).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Резорбция

Летрозол бързо и напълно се резорбира от стомашно-чревния тракт (средна абсолютна бионаличност: 99,9%). Храната леко намалява степента на резорбция (средно  $t_{max}$  1 час, при прием на гладно спрямо 2 часа, при прием след нахранване; и среден  $C_{max}$   $129 \pm 20,3$  pmol/L при прием на гладно спрямо  $98,7 \pm 18,6$  pmol/L при прием след нахранване), но степента на резорбция (AUC) не се променя. Счита се, че малкият ефект върху степента на резорбция няма клинично значение и затова летрозол може да бъде приеман независимо от храненията.

### Разпределение

Летрозол се свързва с плазмените протеини в приблизително 60%, основно с албумин (55%). Концентрацията на летрозол в еритроцитите е около 80% от тази в плазмата. След приложение на 2,5 mg  $^{14}C$ -маркиран летрозол, приблизително 82% от радиоактивността на плазмата се дължи на непроменената компонента. Затова системната експозиция спрямо метаболитите е ниска. Летрозол бързо и екстензивно се разпределя в тъканите. Неговият привиден обем на разпределение в равновесно състояние е около  $1,87 \pm 0,47$  L/kg.

### Метаболизъм и елиминиране

Основният път на елиминиране на летрозол е метаболитен клирънс до фармакологично неактивни карбинолови метаболити ( $CL_m = 2,1$  L/h). Този път е относително бавен в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 L/h). Установено е, че цитохром P450 изоензимите 3A4 и 2A6 са способни да превръщат летрозол до този метаболит. Образуването на малки неидентифицирани метаболити, а също така и директната бъбречна и фекална екскреция играе само малка роля в общото елиминиране на летрозол. В рамките на две седмици след приложението на 2,5 mg  $^{14}C$ -маркиран летрозол на здрави постменопаузални доброволки,  $88,2 \pm 7,6\%$  от радиоактивността се установява в урината и  $3,8 \pm 0,9\%$  във фецеса. Най-малко 75% от радиоактивността установена в урината до 216 часа ( $84,7 \pm 7,8\%$  от дозата) се дължат на глюкуронида на карбиноловия метаболит, около 9% на два неидентифицирани метаболита и 6% на непроменен летрозол.

Привидния терминален полуживот на елиминиране в плазмата е около 2 дни. След ежедневно приложение на 2,5 mg равновесни нива се достигат в рамките на 2 до 6 седмици. Плазмените концентрации при равновесни условия са приблизително 7 пъти по-високи от концентрациите измерени след единична доза 2,5 mg, макар че са 1,5 до 2 пъти по-ниски от предвидените нива според концентрациите измерени след единична доза, указвайки лека нелинейност във фармакокинетиката на летрозол при дневно приложение на 2,5 mg. Тъй като нивата на равновесно състояние се поддържат във времето, може да се заключи, че не настъпва продължителна акумулация на летрозол.

Възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на летрозол.

### Специфични популации



В проучване, включващо 19 доброволци с различна степен на бъбречна функция (24-часов креатининов клирънс 9-116 mL/min) не се установява влияние върху фармакокинетиката на летрозол след единична доза 2,5 mg. В подобно проучване, включващо лица с различни степени на чернодробна функция, средните AUC нива на доброволците с умерено-тежко чернодробно засягане (Child-Pugh скор В) е с 37% по-високо отколкото при здравите лица, но все още се намира в обхвата наблюдаван при лица с нормална функция. В проучване сравняващо фармакокинетиката на летрозол след приложение на еднократна перорална доза при осем мъже с чернодробна цироза и тежко чернодробно засягане (Child-Pugh скор С) спрямо здрави доброволци (N=8), AUC и  $t_{1/2}$  се покачват с 95 и съответно 187%. Следователно, при тези пациенти, летрозол трябва да се прилага с предпазливост и след обсъждане на потенциалното отношение риск/полза.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

При различни предклинични проучвания за безопасност проведени при стандартни животински видове, не се установяват доказателства за системна или прицелна органна токсичност.

Летрозол показва ниско ниво на остра токсичност при гризачи изложени на дози до 2000 mg/kg. При кучета летрозол води до белези на умерено-тежка токсичност при дози 100 mg/kg.

В проучвания за токсичност на многократно приложение при плъхове и кучета за период до 12 месеца, основните наблюдавани резултати могат да бъдат отнесени до фармакологичното действие на веществото. Нивото не-водещо до нежелани ефекти е 0,3 mg/kg и при двата вида. Както *in vitro* така и *in vivo* изследванията за мутагенен потенциал на летрозол не разкриват никакви данни за генотоксичност.

В 104-седмично проучване за карциногенност при плъхове, не са установени свързани с лечението тумори при мъжки плъхове. При женски, се установяват намалена честота на доброкачествените и злокачествените тумори на гърдата при всички дози летрозол. Пероралното приложение на летрозол на бременни плъхове води до леко покачване на честотата на фетални малформации при лекуваните животни. Не е възможно да се покаже дали това е индиректно последствие от фармакологичните свойства (инхибиране на естрогеновата биосинтеза) или директен ефект на самия летрозол (вж. препоръките в точки 4.3 и 4.6).

Предклиничните наблюдения се ограничават до свързаните с познатото фармакологично действие, което е единственото съображение от гледна точка на безопасността за приложение при хора, получено от проучванията с животни.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Сърцевина на таблетката

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза (E460)  
Царевично нишесте, прежелатинирано  
Натриев нишестен гликолат  
Магнезиев стеарат (E572)  
Колоиден силициев диоксид (E551)

#### Филмово покритие

Макрогол (PEG 8000)  
Талк (E553b)  
Хипромелоза (E464)  
Титаниев диоксид (E171)



Железен оксид жълт (E172)

## **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

## **6.3 Срок на годност**

2 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

## **6.5 Данни за опаковката**

PVC/алуминиеви блистери.

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz d.d.

Verovškova 57

1000 Ljubljana

Словения

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври 2008

