

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4777 / 27.04.09
Одобрено:	33 / 11.03.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Femara® 2,5 mg film coated tablets
Фемара 2,5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: летрозол.

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 61,5 mg лактоза. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1 Списък на помощните вещества.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Филмирана таблетка, тъмно жълта, кръгла, леко двойно изпъкнала с фасета, като от едната страна е отпечатан надпис "FV", а от другата – "CG".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Адювантна терапия при жени в менопауза с хормоно-зависим рак на гърдата в начален стадий.
- Разширена (удължена) адювантна терапия на хормоно-зависим ранен рак на гърдата при жени в менопаузата, които преди това са били лекувани с тамоксифен като стандартна адювантна терапия от 5 години.
- Терапия на първи избор при жени в менопаузата с хормоно-зависим авансирал рак на гърдата.
- Лечение на авансирал 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.

Ефективността на продукта не е установена при пациенти с хормоно-независим карцином на млечната жлеза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни и пациентки в напреднала възраст

Препоръчаната дозировка е 2,5 mg Фемага един път дневно. Не се налага промяна на дозата при жени в напреднала възраст.

При адювантна терапия се препоръчва продължаване на лечението до 5 години или до настъпване на рецидив на тумора. Клиничният опит в подобни ситуации е наличен за 2-годишен период (средна продължителност на лечението 25 месеца).

Клиничният опит по отношение на разширена (удължена) адювантна терапия, е от 4 години (средна продължителност на лечението). При пациентки с авансирал или метастазирал тумор, лечението с Фемага трябва да продължи дотогава, докато развитието на тумора е налично. Не се налага коригиране на дозата при пациентките в напреднала възраст.

Деца

Не се прилага при деца.



Пациентки с чернодробна и/или бъбречна недостатъчност

Не се налага коригиране на дозата при пациентките с бъбречна недостатъчност (клирънс на креатинина $\geq 30\text{ mL/min}$).

Наличните данни за пациентки с бъбречна недостатъчност и креатининов клирънс под 30 mL/min са недостатъчни, както и за такива с тежка чернодробна недостатъчност (виж. точки 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба и 5.2 Фармакокинетични свойства).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.
- Предменопаузален ендокринен статус; бременност, кърмене. (виж точки 4.6 Бременност и кърмене и 5.3 Предклинични данни за безопасност)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациентки, при които постменопаузалния статус е неясен, трябва да се изследват нивата на LH, FSH и/или на естрадиола преди началото на терапията, с цел точно изясняване на статуса.

Бъбречна недостатъчност

Терапия с Femara не е била проучвана при достатъчен брой пациентки с креатининов клирънс под 10 mL/min . При такива пациентки трябва внимателно да се прецени потенциалният риск/полза, преди да се пристъпи към лечение с Femara.

Чернодробна недостатъчност

Femara е била проучвана при ограничен брой пациентки с карцином без метастази и различна степен на чернодробно увреждане: лека до умерено тежка и тежка чернодробна недостатъчност. При доброволци мъже, без онкологично заболяване и тежко чернодробно заболяване (цироза, степен C по Child-Pugh), стойностите на системната експозиция и крайният полуживот са приблизително двойно по-високи в сравнение с тези при здрави доброволци. Поради тази причина Femara трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациентки и след обстойна преценка на потенциалното съотношение полза-риск (вж. точка 5.2 Фармакокинетични свойства).

Кости

Femara е мощен естроген-понижаващ продукт. При адювантна и разширена (удължена) адювантна терапия средната продължителност на проследяване на пациентките от 30 до 49 месеца не е достатъчна да се оцени напълно риска от фрактури, свързан с продължителната употреба на Femara. Жените с анамнеза за остеопороза и / или фрактури, както и тези, които са с повишен риск от развитие на остеопороза трябва да бъдат изследвани за костна плътност посредством костна денситометрия преди да бъдат включени на адювантна терапия и да бъдат проследявани за остеопороза по време на и след приключване на лечението с летрозол. Ако е необходимо, трябва да бъде започнато лечение или профилактика на остеопорозата и внимателно да бъде проследявана (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Тъй като таблетките съдържат лактоза, Femara не се препоръчва при пациенти с редки наследствени нарушения на галактозна непоносимост, тежка лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клиничните проучвания на взаимодействията с cimetidine и warfarin показват, че едновременното приложение на Femara с тези лекарства не води до клинично значими лекарствени взаимодействия.



Също така, при преглед на проведените клинични проучвания не са установени доказателства за клинично значими взаимодействия при пациентки, приемащи други често предписвани лекарства.

Към момента няма клиничен опит от прилагането на Femaga в комбинация с други противоракови агенти.

Летрозол инхибира *in vitro* цитохром Р-450 изоензимите 2А6, а също и 2С19 в умерена степен. Все пак е необходимо повишено внимание при едновременното прилагане на лекарства, които имат малък терапевтичен индекс, и чиято диспозиция зависи главно от тези изоензими.

4.6 Бременност и кърмене

Жени преди менопауза или в детородна възраст

Лекарят трябва да обсъди необходимостта от провеждане на тест за бременност и подходяща контрацепция при жени в детородна възраст (т.е. жени преди менопауза или наскоро настъпила постменопауза), включително жени преди менопауза, докато техния постменопаузален статус не се установи напълно (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и точка 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Бременност

Femaga е противопоказан за приложение при жени преди менопауза, по време на бременност и кърмене (вж. точка 4.3 Противопоказания и 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Кърмене

Приложението на Femaga по време на кърмене е противопоказано (вж. точка 4.3 Противопоказания).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Препоръчва се повишено внимание при шофиране и работа с машини, тъй като при прилагането на Femaga се наблюдават отпадналост, световъртеж и понякога се докладва сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Femaga обикновено се понася добре при всички проучвания като първа и втора линия на терапия на рак на гърдата в напреднал стадий, също както и при адювантна терапия на рак на гърдата в начален стадий. Приблизително при една трета от пациентките на Femaga като терапия за метастазите, приблизително при 70-75% от пациентките на адювантна терапия (както в групата на Femaga така и при tamoxifen) и приблизително при 40% от пациентките на разширена (удължена) адювантна терапия (както при Femaga, така и в плацебо групата) се появяват нежелани реакции. Най-общо, наблюдаваните нежелани реакции са главно леки или умерено тежки. Повечето нежелани реакции могат да бъдат обяснени с нормалните фармакологични следствия от изчерпването на естрогените. (напр. горещи вълни).

Най-често докладваните нежелани реакции в клиничните проучвания са горещи вълни, мускулна болка, гадене и умора. Повечето нежелани реакции може да се причислят към нормалните фармакологични последствия на липсата на естрогени (напр. горещите вълни, алопеция и вагинално кървене).

При разширена (удължена) адювантна терапия нежеланите реакции са докладвани значително по-често с Femaga отколкото с плацебо, независимо от наличието на причинно-следствена връзка – горещи вълни (60,3% спрямо 52,6%), артралгия/артрит (37,9% срещу 26,8%) и миалгия (15,8% срещу 8,9%). Подобни нежелани реакции са наблюдавани при пациенти от плацебо рамото, които са били превключени на Femaga.



По-голямата част от тези нежелани реакции са наблюдавани през първата година на лечение. Беше установена по-висока, честота на остеопорозата и костните фрактури при пациентките получаващи Femara спрямо тези, които са получавали плацебо (12,3% спрямо 7,4% и 10,9% спрямо 7.2% съответно). При пациентки, които са преминали на Femara, всеки път след преминаването е наблюдавана ново диагностицирана остеопороза при 3,6%, докато фрактури са били наблюдавани при 5,1% от пациентките.

При адювантна терапия в групите с Femara и тамоксифен са наблюдавани следните нежелани реакции, възникнали по всяко време след рандомизирането, независимо от наличието на причинно-следствена връзка: тромбоемблизъм (1,5% vs. 3,2%, $p < 0,001$), ангина пекторис (0,8 % vs. 0,8%), инфаркт на миокарда (0,7% vs. 0.4%) и сърдечна недостатъчност (0,9 % vs. 0,4 %, $P=0.006$)

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

Таблица 1

Нежеланите реакции са класифицирани в зависимост от честотата, като се започва с най-честите, според следните критерии: много чести: $\geq 10\%$, чести: $\geq 1\%$ и $<10\%$, нечести $\geq 0.1\%$ и $<1\%$, редки $>0.01\%$ и $<0.1\%$, много редки $<0.01\%$, в това число изолирани случаи.

Инфекции и инфестации

Нечести

Инфекция на уринарния тракт

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

Нечести

Туморна болка (няма приложение при адювантна и разширена адювантна терапия)

Нарушения в кръвна и лимфната система

Нечести

Левкопения

Метаболитни нарушения и нарушения в храненето

Чести

Анорексия, повишен апетит, хиперхолестеролемия

Нечести

Общ едем

Психиатрични нарушения

Чести

Депресия

Нечести

Тревожност включително нервно напрежение и раздразнителност

Нарушения на нервната система

Чести

Главоболие, замаяност

Нечести

Сънливост, безсъние, нарушения в паметта, нарушена чувствителност, включително парестезии и хипестезия, вкусови нарушения, мозъчносъдов инцидент

Нарушения в очите

Нечести

Катаракта, дразнене в очите, замъглено виждане

Сърдечносъдови нарушения

Нечести

Палпитации, тахикардия

Съдови нарушения

Нечести

Тромбофлебит включително на повърхностно и дълбоко разположените венозни съдове, хипертония, исхемични сърдечносъдови събития

Редки

Пулмонарен емболизъм, артериална тромбоза, мозъчно-съдов инфаркт



Нарушения на дихателната система и гръдния кош, медиастинални нарушения	
Нечести	Диспнея, кашлица
Стомашночревни нарушения	
Чести	Гадене, повръщане, диспепсия, констипация, диария
Нечести	Абдоминална болка, стоматит, сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	Повишение на чернодробните ензими
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	
Много чести	Увеличено потоотделяне,
Чести	Алоpecia, обрив, вкл. еритематозен, макулопапуларен, псориазиформен и везикуларен
Нечести	Пруритус, суха кожа, уртикария
С неизвестна честота	Ангиедем, анафилактична реакция
Нарушения на мускулноскелетните и съединителните тъкани	
Много чести	Болки в ставите
Чести	Миалгия, костна болка, остеопороза, фрактури на костите
Нечести	Артрит
Нарушения на бъбреците и уринарния тракт	
Нечести	Често уриниране
Нарушения на половата система и млечните жлези	
Нечести	Вагинално кървене, вагинално/а течение/сухота, болки в гърдите
Общи нарушения и състояния в мястото на прилагане	
Много чести	Горещи вълни, отпадналост, вкл. астения
Чести	Физическо неразположение, периферен едем
Нечести	Пирексия, сухота на лигавиците, жажда
Други нарушения	
Чести	Повишение на теллото
Нечести	Загуба на телло

4.9 Предозиране

Докладвани са изолирани случаи на предозиране с Femaga.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ензимен инхибитор L02 BG04

Нестероиден инхибитор на ароматазата (инхибитор на биосинтезата на естроген); антинеопластичен агент.

Фармакодинамични ефекти

Елиминирането на естроген-медираните стимулиращи ефекти е предпоставка за повлияването на тумора в случаите, когато растежа на туморна тъкан зависи от присъствието на естрогени и се използва ендокринно лечение. При жените след настъпването на менопаузата естрогените се произвеждат основно под действието на ензима ароматаза, който преобразува надбъбречните андрогени - предимно андростендион и тестостерон, в естрон и естрадиол. Следователно потискане на биосинтезата на естроген в периферната тъкан и в самата ракова тъкан може да се постигне чрез специфично инхибиране на ензима ароматаза.



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

При здрави пациентки с настъпила менопауза, единични дози от 0,1; 0,5 и 2,5 mg летрозол понижават нивата на естрон и естрадиол в серума със съответно 75-78% и 78% спрямо изходните. Максималното понижение се постига в рамките на 48-78 часа.

При всички менопаузални пациентки с рак на гърдата в напреднал стадий, лекувани с дневни дози от 0,1 до 5 mg плазмените концентрации на естрадиол, естрон и естрон сулфат се понижават със 75 - 95% от изходните. При дози от 0,5 mg и по-високи, много от стойностите на естрон и естрон сулфат са под достъпните за наблюдение граници, което показва, че при такава дозировка се постига по-висока степен на потискане на естрогена. Потискането на естрогените се поддържа при всички пациентки по време на целия лечебен курс.

Инхибирането на ароматазата от летрозол е високо специфично. Не се наблюдава влошаване на стероидогенезата на надбъбречната жлеза. При пациентките с настъпила менопауза, 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-хидроксипрогестерон и адренкортикотропния хормон или в активността на плазмения ренин. Тестът за стимулиране с аденокортикотропен хормон, проведен след 6 и 12 седмици лечение с дневни дози от 0,1; 0,25; 0,5; 1; 2,5 и 5 mg, не показва отслабване на продукцията на алдостерон или кортизол. Така че, не е необходимо допълване на лечението с глюкокортикостероиди и минералокортикоиди.

Не са установени изменения в плазмените концентрации на андрогените (андростендион и тестостерон) при здравите пациентки с настъпила менопауза след приемане на единични дози от 0,1; 0,5 и 2,5 mg летрозол, както и в плазмените концентрации на андростендион при пациентките с настъпила менопауза след приемане на дневни дози от 0,1 до 5 mg, което показва, че блокирането на биосинтезата на естроген не води до акумулиране на андрогенни прекурсори. Плазмените нива на лутеинизиращия хормон (LH) и фоликулостимулиращия хормон (FSH) не се повлияват от летрозол при пациентките, същото се отнася и до функцията на щитовидната жлеза, отчетено чрез тестове за тиротропин (TSH), трийодотиронин (T4) и тироксин (T3).

Адювантна терапия

При едно мултицентрово, двойно сляпо, рандомизирано проучване над 8000 жени в менопауза с оперативно отстранен рецептор-позитивен ранен рак на гърдата са разпределени в следните групи:

Вариант 1:

- А. Тамохифен за 5 години
- В. Femara за 5 години
- С. Тамохифен за 2 години, последвани от Femara за 3 години
- D. Femara за 2 години последвани от тамохифен за 3 години

Вариант 2:

- Тамохифен за 5 години
- Femara за 5 години

Данните в таблица 2 отразяват резултатите от групите без смяна (групи А и В) едновременно с данните получени от групите със смяна, 30 дни след преминаването от едното към другото лекарство (групи С и D). Анализът на монотерапията спрямо последователната ендокринна терапия ще бъде проведен, когато се съберат необходимите събития.

Пациентите са наблюдавани средно 26 месеца, като при 76% от тях наблюдението е продължило повече от 2 години, а при 16% (1252 пациента) - за 5 или повече години.

Първичният критерий на проучването е свободна от заболяване преживяемост (disease-free survival – DFS), която се определя като периода от рандомизацията до най-ранното събитие на локално-регионален или отдалечен рецидив (метастази) на основното заболяване, развитие на



инвазивен контралатерален рак на гърдата, развитие на втори основен тумор, който не е свързан с гърдите или смърт от всякакво естество. Femara понижава риска от рецидив с 19% в сравнение с tamoxifen (HR 0,81 ; P=0,003). 5 годишните DFS нива са 84,0% за Femara и 81,4% за tamoxifen. Повишение на DFS при употреба на Femara се наблюдава още след 12 месеца и се запазва и след 5 години. Също така, Femara значително понижава риска от рецидив в сравнение с tamoxifen, независимо дали дали предварително е давана адювантна химиотерапия (HR 0,72; P=0,018) или не (HR 0.84; P=0,044).

Във връзка с вторичния критерий – обща преживяемост, са били докладвани 358 смъртни случая (166 приемачи Femara и 192 приемачи tamoxifen). Няма значителна разлика между лечението, имайки предвид общата преживяемост (HR 0,86; P=0,15). Продължителната преживяемост, свободна от заболяване (отдалечени метастази), заместител на общото преживяване, като цяло се различава значително (HR 0,73; P=0,001) и в предварително оформените групи. Femara значително намалява риска от системни нарушения със 17% в сравнение с tamoxifen (HR 0,83; P=0,02).

Въпреки това, не са получени значителни различия в полза на летрозол по отношение на контралатералния карцином на млечната жлеза (HR 0.61; P=0.09). Експлоративен анализ на DFS според нодалния статус (ангажиране на регионални лимфни възли) показва, че летрозол притежава значителни предимства пред тамоксифен по отношение редуцирането на риска от рецидив при пациентки с ангажиране на лимфните възли (HR 0.71; 95% CI 0.59; 0.85; P=0.0002), като същевременно не бяха установени очевидни разлики при пациентите без ангажиране на лимфни възли (HR 0.98; 95% CI 0.77, 1.25; P=0.89). Тази намалена полза при пациентките без ангажиране на лимфните възли, е потвърдена с експлоративен интеракционен анализ (p=0,33).

При пациентките приемачи Femara, в сравнение с тези приемачи tamoxifen, се наблюдават по-малко вторични злокачествени образувания (1,9% спрямо 2,4%). Подобно на това, честотата на поява на ендометриален рак се понижава след прием на Femara в сравнение с tamoxifen (0,2% спрямо 0,4%).

Обобщени резултати ще намерите в таблици 2 и 3. Анализите, обобщени в таблица 4 пропускат 2 рамене от рандомизирания вариант 1, т.е. вземат предвид само резултатите от монотерапията.

Таблица 2 Свободна от заболяване и обща преживяемост (ITT популация)

	Femara N=4003	Tamoxifen N=4007	Hazard Ratio (95 % CI)	P- Стойност ¹
Свободна от заболяване преживяемост (първичен критерий) събития (дефиниция по протокол, общо)	351	428	0,81 (0.70,0.93)	0.0030
Продължителна преживяемост свободна от заболяване (вторичен критерий)	184	249	0.73 (0.60, 0.88)	0.0012
Обща преживяемост (вторичен критерий) - брой смъртни случаи (общо)	166	192	0.86 (0.70, 1.06)	0.1546
Обща преживяемост свободна от заболяване (вторичен критерий)	323	383	0.83 (0.72, 0,97)	0.0172
Контралатерален рак на гърдата (инвазивен) (вторичен критерий)	19	31	0.61 (0.35, 1.08)	0.0910

CI = доверителен интервал

¹ “Logrank” тест, разпределение по начин на рандомизация и употребата на основна адювантна терапия



Таблица 3 Свободна от заболяване и обща преживяемост според засягане на лимфните възли и основна адювантна химиотерапия (ITT популация)

	Hazard Ratio 95 % CI за hazard ratio	P- Стойност ¹
Свободна от заболяване преживяемост		
Засягане на лимфните възли		
- Да	0.71 (0.59, 0.85)	0.0002
- Не	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		
Засягане на лимфните възли		
- Да	0.81 (0.63, 1.05)	0.1127
- Не	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
Продължителна преживяемост свободна от заболяване		
Засягане на лимфните възли		
- Да	0.67 (0.54, 0.84)	0.0005
- Не	0.90 (0.60, 1.34)	0.5973
Предшестваща адювантна химиотерапия		
- Да	0.69 (0.50, 0.95)	0.0242
- Не	0.75 (0.60, 0.95)	0.0184

CI = доверителен интервал

¹ модел на Cox за нивата на значимост

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

Цел	Вариант	Статистика	Летрозол	Tamoxifen
Свободна от болестни прояви преживяемост (DFS)	1	Събития/брой	100 / 1546	137 / 1548
	2	HR (95% CI), P	0.73 (0.56, 0.94), 0.0159	
		Събития /брой	177 / 917	202 / 911
	Общо	HR (95% CI) P	0.85 (0.69, 1.04), 0.1128	
Събития / брой		277 / 2463	339 / 2459	
DFS (изключвайки вторични неоплазии)	1	Събития /брой	80 / 1546	110 / 1548
	2	HR (95% CI) P	0.73 (0.54, 0.97), 0.0285	
		Събития /брой	159 / 917	187 / 911
	Общо	HR (95% CI) P	0.82 (0.67, 1.02), 0.0753	
Събития / брой		239 / 2463	297 / 2459	
Далечна DFS	1	Събития /брой	57 / 1546	72 / 1548
	2	HR (95% CI) P	0.79 (0.56, 1.12), 0.1913	
		Събития /брой	98 / 917	124 / 911
	общо	HR (95% CI) P	0.77 (0.59, 1.00), 0.0532	
Събития /брой		155 / 2463	196 / 2459	
Обща преживяемост	1	Събития /брой	41 / 1546	48 / 1548
	2	HR (95% CI) P	0.86 (0.56, 1.30), 0.4617	
		Събития /брой	98 / 917	116 / 911
	Общо	HR (95% CI) P	0.84 (0.64, 1.10), 0.1907	



Общо	Събития /брой HR (95% CI) P	139 / 2463 0.84 (0.67, 1.06), 0.1340	164 / 2459
Посочената P-стойност се базира на logrank test, стратифициран за адювантна химиотерапия при всяка възможност за рандомизиране, както и за всяка възможност за рандомизиране и адювантна терапия за общ анализ.			

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

Нежелани реакции, за които се подозира че са свързани с приложението на проучвания лекарствен продукт бяха в следния порядък: при 78 % от пациентките, лекувани с летрозол, срещу 73 % от пациентките, лекувани с tamoxifen. Най-често съобщавани нежелани реакции от приложението на Femага бяха горещи вълни, нощно изпотяване, артралгия, увеличаване на теллото и гадене. От тях, със значително по-голяма честота при лечение с Femага бяха само ставните болки (20 % спрямо 13 % с tamoxifen). Лечението с Femага е свързано със значително по-висок риск от развитие на остеопороза (2,2% спрямо 1,2% tamoxifen). Общо, независимо от причинно-следствена връзка и при двете терапевтични рамена бяха докладвани сърдечно съдови /мозъчно-съдови нежелани реакции, с приблизително еднаква честота, по всяко време след рандомизацията (10,8% за летрозол спрямо 12,2% за tamoxifen). От тях, тромбоемболичните инциденти бяха значително по-рядко при Femага (1,5%), отколкото при tamoxifen (3,2%) ($P < 0,001$), докато сърдечната недостатъчност е със значително по-голяма честота сред пациентките, лекувани с Femага (0,9%) отколкото тези, лекувани с tamoxifen (0,4%) ($P = 0,006$). Сред болните с нормални изходни стойности на серумния холестерол е наблюдавано 1,5-кратно нарастване на холестерола при 5,4% от тези, които са третирани с Femага, в сравнение с 1,1% за Tamoxifen.

Разширена (удължена) адювантна терапия

В хода на мултицентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, над 5100 жени в менопаузата с рецептор-положителен или неустановен първичен рак на гърдата, които са били без прояви на заболяване след завършване на адювантната терапия с тамоксифен (4.5 до 6 години), са рандомизирани на Femага или плацебо.

Първоначалният анализ, проведен след среден период на проследяване от около 28 месеца (25 % от пациентките са били проследени в продължение на поне 38 месеца) показва, че Femага понижава риска от рецидивирание с до 42% в сравнение с плацебо (HR 0,58; $P = 0,00003$).

Статистически значимите ползи при свободната от заболяване преживяемост в полза на летрозол се наблюдават независимо от засягането на лимфните възли – без засягане на лимфните възли, HR 0,48, $P = 0,002$; със засягане на лимфните възли, HR 0,61, $P = 0,002$.

За вторичния критерий – обща преживяемост – са докладвани общо 113 смъртни случая (51 при Femага, 62 при плацебо). Като цяло, липсва статистически значима разлика между двете терапии по отношение на общата преживяемост (HR 0,82, $P = 0,29$).

Проведени са осъвременени анализи при средна продължителност на проследяване до 49 месеца. При Femага рамото най-малко 30% от пациентите са завършили 5 години и 59% са завършили най-малко 4 години от проследяването. След разслепяване на проучването, 56% от пациентите при плацебо рамото са избрани да преминат на Femага (т.е. късно разширена адювантна популация).

В тези анализи на DFS, Femага значително намалява риска от вторичен рак на гърдата, в сравнение с плацебо (съотношение на риска 0,68; 95% CI 0,55, 0,83; $P = 0,0001$). Femага също значително намалява вероятността от нов инвазивен контралатерален рак до 41% в сравнение с плацебо (0,59; 95% CI 0,36, 0,96; $P = 0,03$). Не е имало значителна разлика в свободната от заболяване преживяемост или общата преживяемост.



Клиничното интерпретиране на тези осъвременени анализи трябва да вземе предвид, че повече от половината пациенти от плацебо рамото са преминали на Femara. По тази причина са проведени анализи за оценяване на ефекта от преминаването. В един от изследователските анализи, в който се сравнява Femara спрямо плацебо до превключване, Femara намалява риска от вторичен рак на гърдата (съотношение на риска 0,55; 95% CI 0,45; 0,68).

След разслепяване на проучването, на пациентките които са преминали от плацебо на Femara не е провеждана адювантна терапия средно за 31 месеца (диапазон от 14 до 79 месеца).

Проведени са други анализи в плацебо рамото, вземайки под внимание превключването на Femara. Отчитайки различното време на превключване след завършване на първична терапия с tamoxifen и известните ограничения на не-рандомизираните сравнения, резултатите показват последователно намаление на риска от вторичен рак на гърдата при пациентките, които са преминали на Femara (отношение на риска 0,31; 95% CI 0,20, 0,49).

Актуализираните резултати (средна продължителност на проследяване до 40 месеца) от проучването на костната минерална плътност (включени 226 пациентки) показаха, че на 2-та година, в сравнение с изходните стойности, пациентките получавали летрозол са в по-голяма степен подложени на риск от намаляване на костната минерална плътност в бедрената кост (средно намаляване 43,8 %, в сравнение с 2,0% при групата с плацебо (P=0,012, коригирана за употребата на бифосфонати, P=0,018). Пациентките, получаващи летрозол бяха свързани с по-изразено намаляване на костната плътност в лумбалната област на гръбначния стълб, въпреки че не бяха установени съществени различия по всяко време.

По време на проучването беше задължително едновременно приложение на калций и витамин Д.

Осъвременените резултати (при средна продължителност на проследяване приблизително 50 месеца) от проучване на липидния профил (включени 347 пациентки) не показват значителни различия между Femara и плацебо по отношение на общия холестерол, и липидните фракции по всяко време. В актуализирания анализ на основното проучване 11,1% от пациентките на Femara съобщават за сърдечно-съдови нежелани реакции, спрямо 8,6% за групата на плацебо. Тази събития включват инфаркт на миокарда (Femara 1,3% , плацебо 0,9%), ангина налагаща хирургично лечение (Femara 1,0%, плацебо 0,8%), новопоявила се или влошаваща се ангина пекторис (Femara 1,7% спрямо плацебо 1,2%), тромбоемболизъм (Femara 1,0%, плацебо 0,6%) и мозъчно-съдови инциденти (Femara 1,7% спрямо плацебо 1,3%)

Не бяха наблюдавани значителни различия в общото физическо и интелектуално състояние, което подсказва, че като цяло летрозол не влошава качеството на живот, при сравнение с плацебо. Терапевтични различия в полза на плацебо бяха установени при оценка на пациенти със специфични физически проблеми, различни болки, жизненост, сексуални и вазомоторни проблеми. Макар че са статистически значими, счита се че тези разлики нямат клинично приложение.

Терапия на първа линия

За да се сравнят Femara 2.5 mg с Tamoxifen 20 mg, като първа линия терапия при жени в менопауза и напреднал карцином на млечната жлеза беше проведено контролирано двойно-сляпо клинично проучване. При всички 907 включени в проучването жени, летрозол превъзхождаше tamoxifen по отношение на времето до прогресия на заболяването (първичен критерий) и общия обективен отговор, времето до терапевтичен неуспех и клиничните ползи. Резултатите са обобщени в таблица 5.

Таблица 5 Резултати при междинно проследяване 32 месеца

Вариабилна	Статистика	Femara n=453	Tamoxifen n=454
Време до прогресия	Средно	9.4 месеца	6.0 месеца
	(95% CI for median)	(8.9, 11.6 месеца)	(5.4, 6.3 месеца)
	Hazard ratio (HR)	0.78	
	(95% CI for HR)	(0.62, 0.83)	



Вариабилна	Статистика	Femara n=453	Tamoxifen n=454
Честота на обективен отговор	<i>P</i>	<0.0001	
	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI for rate)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Odds ratio	1.78	
	(95% CI for odds ratio)	(1.32, 2.40)	
Обобщени клинични ползи	<i>P</i>	0.0002	
	CR+PR+NC≥24 седмици	226 (50%)	173 (38%)
	Odds ratio	1.62	
	(95% CI for odds ratio)	(1.24, 2.11)	
	<i>P</i>	0.0004	
Време до терапевтичен неуспех	Средно	9.1 месеца	5.7 месеца
	(95% for median)	(8.6, 9.7 месеца)	(3.7, 6.1 месеца)
	Hazard ratio	0.73	
	(95% CI for HR)	(0.64, 0.84)	
	<i>P</i>	<0.0001	

Времето до прогресия на заболяването и степента на клиничен отговор бяха значително по-добри за летрозол в сравнение с групата с tamoxifen както при пациентки с неясен рецепторен статус, така и при такива, позитивни за хормонални рецептори. Подобно на това, времето до прогресия на заболяването беше значително по-дълго и степента на клиничен отговор – значително по-висока за летрозол без значение дали е била прилагана адювантна антиестрогенна терапия или не. Времето до прогресия на заболяването беше значително по-дълго за летрозол без значение от локализацията на тумора. Средното време до прогресията също е два пъти по-дълго за Femara, прилагана на пациентки с мекотъканна локализация на първичното огнище (средно 12.1 месеца за Femara, 6.4 месеца за тамоксифен) и при пациентки с висцерални метастази (средно 8.3 месеца за Femara, 4.6 месеца за тамоксифен). Честотата на клиничен отговор също беше по-висока при пациентки с мекотъканна локализация на тумора, лекувани с Femara (50% спрямо 34% за tamoxifen), както и за пациентки с висцерални метастази (28% Femara спрямо 17% Tamoxifen).

Дизайнът на проучването позволи преминаване на пациентките на друга терапия при прогресия на заболяването, или прекратяване на участие в проучването. Приблизително 50% от пациентките преминаха на срещуположното рамо терапия и преминаването беше напълно завършено за 36 месеца. Средното време до преминаване на друга терапия беше 17 месеца (от Femara на Tamoxifen) и 13 месеца (от Tamoxifen на Femara).

Приложението на Femara като първа линия терапия за карцином на млечната жлеза в напреднал стадий доведе до средна обща преживяемост 34 месеца, при 30 месеца за Tamoxifen (Logrank тест $P=0.53$, несигнификантно). По-добра преживяемост беше свързана с Femara поне до 24 месец. Честотата на преживяване 24 месеца беше 64% за групата на лечение с Femara спрямо 58% за групата на лечение с Tamoxifen. Липсата на предимства по отношение на общата преживяемост за Femara би могла да бъде обяснена с дизайна на проучването. Общата продължителност на ендокринната терапия (“време до химиотерапията”) беше значително по-голяма за Femara (средно 16.3 месеца, 95% CI 15 до 18 месеца), в сравнение с Tamoxifen (средно 9.3 месеца, 95% CI 8 до 12 месеца) (logrank $P=0.0047$).

Лечение на втори избор

Проведени са две контролирани проучвания, сравняващи две дози летрозол (Femara 0.5 mg и 2.5 mg) с megestrol acetate и с aminoglutethimide, съответно при жени в менопаузата с напреднал рак на гърдата, лекувани преди това с антиестрогени.

Времето до прогресия на заболяването не беше съществено различно между летрозол и megestrol acetate ($P = 0.07$). Статистически значими различия се наблюдават в полза на Femara



2.5 mg в сравнение с megestrol acetate в степента на общия туморен отговор (24% спрямо 16%, $P=0.04$) и във времето до настъпване на неефективност на терапията ($P=0.04$). Общата преживяемост не се различава значително в двете рамена ($P=0.2$).

Във второто проучване степента на отговор показва статистически незначима разлика между летрозол 2.5 mg и aminoglutethimide ($P=0.06$). Femara 2,5 mg превъзхожда статистически aminoglutethimide относно времето до прогресия ($P=0.008$), времето за достигане на неефективност на лечението ($P=0.003$) и общата степен на преживяемост ($P=0.002$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Летрозол се абсорбира бързо и изцяло в стомашно-чревния тракт (средна абсолютна бионаличност 99,9%). Присъствието на храна леко понижава степента на абсорбция (средно $t_{max} = 1$ час на гладно спрямо 2 часа след хранене; средно $C_{max} = 129 \pm 20,3$ nmol/L на гладно спрямо $98,7 \pm 18,6$ nmol/L след хранене), но степента на абсорбция (площта под кривата AUC) остава непроменена. Незначителното отражение върху степента на резорбция се счита за клинично незначимо 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 маркиран 2,5 mg ^{14}C летрозол, приблизително 82% от радиоактивността в плазмата се дължи на непроменено вещество. Следователно, ефективната концентрация на метаболитите е ниска. Летрозол се разпределя в тъканите бързо и екстензивно. Привидният обем на разпределение в steady state е около $1,87 \pm 0,47$ L/kg.

Метаболизъм и елиминиране

Основният път на елиминиране на летрозол е метаболитния клирънс до фармакологично неактивен карбинолов метаболит ($CL_m = 2,1$ L/h), но то е относително бавно в сравнение с кръвния поток през черния дроб (около 90 L/h). Установено е, че изоензимите 3A4 и 2A6 на cytochrome P450 могат да превръщат летрозол в неговия метаболит. Формирането на несъществени 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 при здрави менопаузални доброволки на 2,5 mg летрозол, маркиран с ^{14}C , $88,2 \pm 7,6\%$ от радиоактивността е установена в урината и $3,8 \pm 0,9\%$ в изпражненията. Най-малко 75% от радиоактивността, установена в урината за период до 216 часа ($84,7 \pm 7,8\%$ от дозата), се приписва на глюкуроновото производно 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 дневна доза, steady-state нивата се достигат след 2 до 6 седмици. Плазмените концентрации steady-state 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 steady-state стойностите, предсказани 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 steady-state нивата се запазват във времето, може да се заключи, че няма продължително натрупване на летрозол.

Възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на летрозол.

Специални категории пациентки

В едно проучване, включващо 19 доброволци с различна степен 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. В друго подобно изпитване при лица с



различна степен на чернодробната функция (степен В по Child-Pugh) средните стойности на AUC при доброволците с умерено тежка чернодробна недостатъчност са с 37% по-високи, но все пак в границите на нормалните стойности, наблюдавани при лицата без чернодробна недостатъчност. В проучване, сравняващо фармакокинетиката на летрозол след прием на еднократна доза при 8 пациента мъже с чернодробна цироза и тежка чернодробна недостатъчност (степен С по Child-Pugh) спрямо здрави доброволци (n=8), AUC и $t_{1/2}$ нарастват съответно с 95 и 187%. Поради тази причина Femaga трябва да се прилага с повишено внимание и след преценка на съотношението между потенциалните ползи и рисковете за всеки подобен 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, приемащи до 2000 mg/kg. При кучета летрозол причинява признаци на умерена токсичност при доза 100 mg/kg.

При проучвания за токсичност при плъхове и кучета с повтарящи се дози с продължителност до 12 месеца, основните наблюдавани прояви 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.

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

При едно 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 злокачествени гръдни тумори при всички дозировки на летрозол.

Перорален прием на летрозол при бременни плъхове води до леко повишение на появата на малформации у плода при тези животни. Все пак не е възможно да се прецени дали това е индиректно следствие от фармакологичните свойства (инхибиране на синтезата на естрогени), или директен резултат от ефекта на летрозол (вж. препоръките в точки 4.3 Противопоказания и 4.6 Бременност и кърмене).

Предклинични наблюдения са били направени на тези ефекти с известното фармакологично действие, което е единственото съображение за безопасност при хора, изведено от проучванията при животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Състав на таблетката: колоиден безводен силициев диоксид, микрокристална целулоза, лактозен монохидрат, магнезиев стеарат, царевично нишесте и натриев нишестен гликолат. Обвивка: хипромелоза, полиетилен гликол 8000, талк, титанов диоксид (E 171), жълт железен оксид (E 172)

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C, в оригинална опаковка, за да бъде защитено от влага.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.



6.5 Данни за опаковката
Блистери от PVC/PE/PVDC.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне
Няма специални препоръки за употреба.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH,
Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
20020268

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

21.03.2002 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2008

