

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ДАТА

11-4887/15-05.05

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Etruzil 2,5 mg film-coated tablets

Етрузил 2,5 филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества: всяка таблетка съдържа 61,5 mg лактозен монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Жълти, филмирани, кръгли, биконвексни таблетки, маркирани с „L900” от едната страна и с „2,5” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Допълващо лечение на жени в постменопауза с хормон-позитивен рак на гърдата в ранен стадий.
- Разширено допълващо лечение на хормонално зависим рак на гърдата в ранен стадий, при жени в постменопауза, които са получавали преди стандартно допълващо лечение с тамоксифен за 5 години.
- Лечение от първа линия при жени в постменопауза с хормонално-зависим рак на гърдата в напреднал стадий.
- Рак на гърдата в напреднал стадий при жени с естествен или изкуствено индуциран постменопаузален статус, след рецидив или прогресия на заболяването, които преди това са лекувани с антиестрогени.

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



4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни пациенти и пациенти в старческа възраст

Препоръчаната доза на летрозол е 2,5 mg веднъж дневно. Не се изисква корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

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

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

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

Деца

Неприложимо.

Пациенти с чернодробно и/или бъбречно заболяване

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

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

4.3 Противопоказания

Летрозол е противопоказан при:

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Бъбречно заболяване

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



Чернодробно заболяване

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

Ефекти върху костите

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

Таблетките летрозол съдържат лактоза. Пациентите с редки наследствени заболявания, свързани с галактозна непоносимост, например Lapp лактазна недостатъчност или глюкозно-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Също така, преглед на базата данни с клинични проучвания не дава доказателства за клинично значими взаимодействия с други често предписвани лекарства.

Няма клинични данни до този момент за употребата на летрозол в комбинация с други противоракови агенти.

In vitro, летрозол инхибира цитохром Р450 изоензим 2А6 и умерено, 2С19. СУР2А6 и СУР3А4 не играят главна роля в лекарствения метаболизъм. Затова, трябва да се обърне внимание при едновременното приложение на лекарства, чиито метаболизъм е главно зависим от тези изоензими и чиито терапевтичен индекс е тесен.



4.6 Бременност и кърмене

Жени с перименопаузален статус или с детероден потенциал.

Клиницистът трябва да обсъди нуждата от тест за бременност преди започване на летрозол, както и адекватна контрацепция при жени които имат потенциал за бременност (например жени, които са перименопаузални, или при които скоро е настъпила менопаузата), докато техният постменопаузален статус е напълно установен (виж т. 4.4 и т. 5.3).

Бременност

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

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Умора и замаяност са наблюдавани при употребата на летрозол, а сънливост е докладвана рядко. Затова, е необходимо повишено внимание при шофиране и управление на машини.

4.8 Нежелани ефекти

Летрозол най-общо е добре понасян по време на всички проучвания като лечение на първа и втора линия при напреднал карцином на гърдата и при допълващо лечение при карцином на гърдата в ранен стадий. Приблизително до една трета от пациентите, лекувани с летрозол с метастатично заболяване, приблизително до 70-75 % от пациентите с допълващо лечение (групи с летрозол и тамоксифен), и приблизително до 40 % от пациентите, лекувани с разширено допълващо лечение (групи с летрозол и плацебо) имат нежелани реакции. Най-общо, наблюдаваните нежелани реакции са главно леки или умерени по естество. Повечето нежелани реакции са свързани с нормалните фармакологични последици от намалението на естрогена (например горещи вълни).

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

След стандартно допълващо лечение с тамоксифен, базирано на средно проследяване от 28 месеца, следните нежелани прояви, независимо от причинността, са докладвани значително по-често с летрозол отколкото с плацебо – горещи вълни (50,7 % към 44,3 %), артралгия/артрит (28,5 % към 23,2 %) и миалгия (10,2 % към 7,0 %). Повечето от тези нежелани прояви се наблюдават през първата година на лечението. Наблюдавано е по-висока, но не значително, заболеваемост от остеопороза и костни фрактури при



пациенти, които получават летрозол, отколкото при пациенти, получаващи плацебо (съответно, 7,5 % към 6,3 % и 6,7 % към 5,9 %).

В обновен анализ на разширеното допълващо лечение, приложено за среден терапевтичен период от 47 месеци за летрозол и 28 месеца за плацебо, следните нежелани прояви, независимо от причинността, са докладвани по-често значително по-често при летрозол отколкото при плацебо: горещи вълни (60,3 % към 52,6 %), артралгия/артрит (37,9 % към 26,8 %) и миалгия (15,8 % към 8,9 %). Повечето от тези нежелани прояви са наблюдавани през първата година от лечението. При пациентите от направлението с плацебо, които са се включили в групите с летрозол, се е наблюдавал подобен спектър от общи прояви. Наблюдавани са по-голям брой случаи на остеопороза и костни фрактури, по всяко време след рандомизацията при пациенти, получаващи летрозол, отколкото при пациенти получаващи плацебо (съответно 12,3 % към 7,4 % и 10,9 % към 7,2 %). При пациенти, които са се превключили към летрозол, новодиагностицирана остеопороза, по всяко време след превключването, е докладвана при 3,6 % от пациентите, докато фрактури са докладвани при 5,1 % от пациентите по всяко време след превключването.

В допълващото лечение, независимо от причинността, следните нежелани прояви са наблюдавани по всяко време след рандомизацията, съответно при групите с летрозол и тамоксифен: тромбоемболични прояви (1,5 % към 3,2 %, $P < 0,001$), ангина пекторис (0,8 % към 0,8 %), инфаркт на миокарда (0,7 % към 0,4 %) и сърдечна недостатъчност (0,9 % към 0,4 %, $p = 0,006$).

Следните нежелани лекарствени реакции, изброени в Таблица 1 са докладвани от клиничните проучвания и от пост-маркетинговия опит с летрозол.

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

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

Таблица 1:

Инфекции и заразяване

Нечести:

Инфекции на отделителната система

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

Нечести:

Туморна болка (неприложимо при допълващо и разширено допълващо лечение)

Заболявания на кръвната и лимфната система

Нечести:

Левкопения



Нарушения на метаболизма и храненето

Чести:

Анорексия, повишаване на апетита,
хиперхолестеролия
Общ оток

Нечести:

Психиатрични нарушения

Чести:

Депресия

Нечести:

Неспокойство (включително
нервност), раздразнителност

Нарушения на нервната система

Чести:

Главоболие, замаяност

Нечести:

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

Нарушения на окото

Нечести:

Катаракта, дразнене на очите,
замъглено зрение

Сърдечни заболявания

Нечести:

Палпитации, тахикардия

Съдови заболявания

Нечести:

Тромбофлебит (включително
тромбофлебит на повърхностните и
дълбоките вени), хипертония,
ишемични сърдечни прояви
Белодробен тромбоемболитизъм,
артериални тромбози, мозъчно-
съдови инфаркти

Редки:

Заболявания на дихателната система, гърдния кош и медиастиума

Нечести:

Диспнея, кашлица

Гастроинтестинални нарушения

Чести:

Гадене, повръщане, диспесия,
констипация, диария

Нечести:

Абдоминална болка, стоматит,
сухота в устата

Чернодробни заболявания

Нечести:

Повишени чернодробни ензими

Заболявания на кожата и подкожните тъкани

Много чести:

Повишено изпотяване

Чести:

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

Нечести:

Сърбеж, суха кожа, уртикария

Заболявания на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести:

Артралгия

Чести:

Миалгия, костна болка,
остеопороза, костни фрактури

Нечести:

Артрит



Заболжавания на бъбреците и отделителната система

Нечести: Повишена честота на уриниране

Заболжавания на гърдите и репродуктивната система

Нечести: Вагинално кървене, вагинално течение, вагинално сухота, болка в гърдите

Общи разстройства и състояние в мястото на въвеждане на препарата

Много чести: Горещи вълни, умора, включително астения

Чести: Неразположение, периферни отоци

Нечести: Пирексия, лигавична сухота, жажда

Тегло

Чести: Повишение на теглото

Нечести: Загуба на тегло

4.9 Предозиране

Докладвани са единични случаи на предозиране на летрозол.

Не е известно специфично лечение на предозирането. Лечението трябва да е симптоматично и поддържащо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ензимни инхибитори

АТС Код: L02B G04

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

Фармакодинамични ефекти

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

Летрозол е нестероиден ароматазен инхибитор. Той инхибира ензима ароматаза чрез конкуритивно свързване с хема на ароматазния цитохром Р450, водещо до намаление на естрогенният биосинтез във всички тъкани, където е представен ензима.



При здрави постменопаузални жени, единични дози от 0,1; 0,5 и 2,5 mg летрозол намалява серумните естрон и естрадиол със съответно 75-78 % и 78 % от изходното ниво. Максимална супресия се постига на 48-78 часа.

При постменопаузалните жени с рак на гърдата в напреднал стадий, дневни дози от 0,1 до 5 mg намалява плазмените концентрации на естрадиол, естрон и естрон сулфат с 75-95 % от изходната линия при всички третирани пациенти. С дози от 0,5 mg и по-високи, много от стойностите на естрон и естрон сулфат са под установимата чрез тестове граница, показвайки, че по-голяма естрогенна супресия се постига с тези дози. Естрогенната супресия се поддържа при всички пациенти по време на лечението.

Летрозол е високо специфичен в инхибирането на ароматазната активност. Нарушение в адреналната стероидогенеза не се наблюдава. Не са намерени клинично значими промени в плазмените концентрации на кортизола, алдостерона, 11-деоксикортизола, 17-хидроксипрогестерона и АСТН или в плазмената активност на ренина сред постменопаузалните пациенти, лекувани с дневна доза летрозол от 0,1 до 5 mg. Стимулационният АСТН тест, проведен след 6 и 12 седмично лечение с дневни дози от 0,1; 0,25; 0,5; 1; 2,5 и 5 mg не показва никакво намаление на производството на алдостерон или кортизол. Така, не е необходимо добавяне на глюкокортикоиди и минералкортикоиди.

Не са отбелязани промени в плазмените концентрации на андрогените (андростендион и тестостерон) при здрави постменопаузални жени след единични дози от 0,1; 0,5 и 2,5 mg летрозол, или в плазмените концентрации на андростендион при постменопаузалните пациентки, лекувани с дневни дози от 0,1 до 5 mg, което показва, че блокирането на естрогенния биосинтез не води до натрупване на андрогенни прекурсори. Плазмените нива на LH и FSH не са променени от летрозол при пациентите, нито тиреоидната функция, измерена чрез теста за поемане на TSH, T4, и T3.

Допълващо лечение

Мултицентрово, двойно сляпо проучване рандомизира над 800 постменопаузални жени с резециран, рецептор-позитивен рак на гърдата в ранен стадий, към някоя от следните възможности:

Възможност 1:

- А. тамоксифен за 5 години
- Б. летрозол за 5 години
- В. тамоксифен за 2 години, последван от летрозол за 3 години
- Г. летрозол за 2 години, последван от тамоксифен за 3 години

Възможност 2:

- А. тамоксифен за 5 години
- Б. летрозол за 5 години

Данните в Таблица 2 отразяват резултатите, базирани на данните от мониторинговите направления на всяка възможност за рандомизация и от данните от двете превключващи направления до 30 дни след данните от



превключването. Анализът на монотерапия срещу последователни ендокринни лечения ще бъде проведен, когато се съберат достатъчен брой случаи.

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

Основният критерий за ефективността на радиотерапията е достигането на безрецидивна преживяемост (период, свободен от заболяване) (disease-free survival (DFS)), която се оценява за периода от момента на рандомизация до най-ранните прояви на локорегионарни или далечни метастази, появили се рецидиви на първичното заболяване, развитие на инвазивен контралатерален рак на гърдата, поява на вторичен карцином след лечение на първичен карцином, който не е на гърдата, или смърт по всякаква причина без първично раково заболяване. Летрозол намалява риска от рецидиви с 19 % в сравнение с тамоксифена (относителен риск 0,81; $P=0,003$). При 5-годишна безрецидивна преживяемост (DFS) тези стойности са 84,0 % за летрозол и 81,4 % за тамоксифен. Подобряването на безрецидивната преживяемост след третирането с летрозол се забелязва още 12 месеца след началото на лечението и това състояние се задържа повече от 5 години. Освен това летрозол значително намалява риска в сравнение с тамоксифена, независимо дали се дава преди спомагателната химиотерапия (с относителен риск 0,72; $P=0,018$) или не (с относителен риск 0,84; $p=0,044$).

Като допълнителен резултат от лечението се посочва достигането на обща преживяемост 358 смъртни случаи (166 при лечение с летрозол и 192 при лечение с тамоксифен). По отношение на общата преживяемост (относителен риск 0,86; $P=0,15$) няма значителна разлика между двата вида лечение. Далечната безрецидивна преживяемост (с далечни метастази), сурогат на общата преживяемост, се различава значително от общата преживяемост (с относителен риск 0,73; $P=0,001$) и предварително определените рискови подгрупи. Летрозол значително намалява риска от системна грешка, с 17 %, в сравнение с тамоксифена (относителен риск 0,83; $P=0,02$).

Макар и да е установен благоприятен ефект при лечението с летрозол, той показва незначителна разлика в случаите на контралатерален рак на гърдата (относителен риск 0,61; $P=0,09$). Един по-задълбочен анализ на безрецидивната преживяемост на базата на състоянието на лимфните възли показва, че летрозол значително превъзхожда тамоксифена по отношение на намаляване риска от рецидиви в пациенти с възлова форма на болестта (HR 0,71; 95 % CI 0,59; 0,85; $P=0,0002$), докато в пациенти със заболяване без поражение на лимфните възли (HR 0,98; 95 % CI 0,77; 1,25; $P=0,89$) се наблюдава незначителна разлика между двата вида терапия. Намаленото благоприятно въздействие на летрозол при пациентите без поражение на лимфните възли е потвърдено чрез интерактивен анализ ($p=0,03$).

Пациентите, приемащи летрозол, в сравнение тези, приемащи тамоксифен, развиват много по-малко вторични карциноми (1,9 % vs. 2,4 %). И по-специално, случаите на рак на лигавичната обвивка на матката



(ендометричен рак) са по-редки при взимане на летрозол в сравнение с тези, когато се приема тамоксифен (0,2 % при летрозол и 0,4 % при тамоксифен).

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

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

	летрозол n=4003	тамоксифен n=4007	Относителен риск (95 % CI) ¹	P -стойност ²
Период свободен от заболяване (първичен) – прояви (дефиниция от протокола, общо)	351	428	0,81 (0,70; 0,93)	0,0030
Период свободен от отдалечени увреждания (метастази) (вторично)	184	249	0,73 (0,60; 0,88)	0,0012
Общо преживяване (вторично) – брой на смъртните случаи (общо)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	0,1546
Преживяване, свободно от системно заболяване (вторично)	323	383	0,83 (0,72; 0,97)	0,0172
Контралатерален рак на гърдата (инвазивен) (вторично)	19	31	0,61 (0,35; 1,08)	0,0910

1 CI: доверителен интервал

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

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

	Отношение на риска (95% CI) ¹	p-стойност ²
Свободно от заболяване преживяване:		
Нодален статус	0,71 (0,59; 0,85)	0,0002
- Позитивен	0,98 (0,77; 1,25)	0,8875
- Негативен		



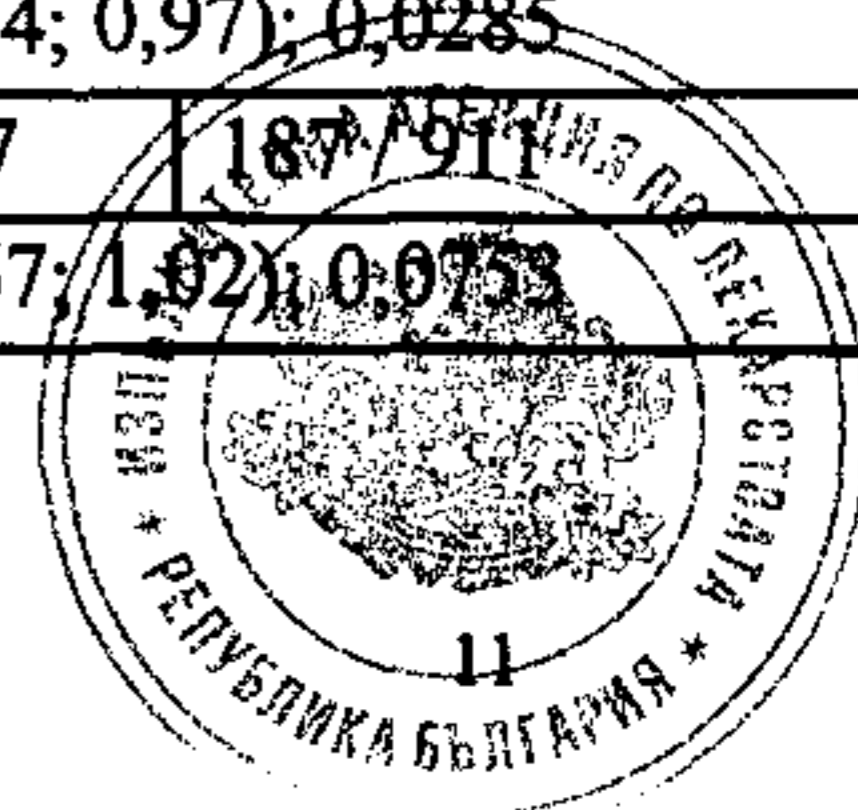
Предходна допълваща химиотерапия	0,72 (0,55; 0,95) 0,84 (0,71; 1,00)	0,0178 0,0435
- Да		
- Не		
Обща преживяемост:		
Нодален статус	0,81 (0,63; 1,05) 0,88 (0,59; 1,30)	0,1127 0,5070
- Позитивен		
- Негативен		
Предходна допълваща химиотерапия	0,76 (0,51; 1,14) 0,90 (0,71; 1,15)	0,1848 0,3951
- Да		
- Не		
Преживяване, свободно от отдалечени прояви:		
Нодален статус	0,67 (0,54; 0,84) 0,90 (0,60; 1,34)	0,0005 0,5973
- Позитивен		
- Негативен		
Предходна допълваща химиотерапия	0,69 (0,50; 0,95) 0,75 (0,60; 0,95)	0,0242 0,0184
- Да		
- Не		

1 CI: доверителен интервал

2 Cox модел за нивото на значимост

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

Очакван резултат	Вариант	Статистически показатели	Летрозол	Тамоксифен
Безрецидивна преживяемост (първична, по дефиниция в протокола)	1	Случай / n	100/ 1546	137/ 1548
		HR1 (95 % CI) ₂ , P ₃	0,73 (0,56; 0,94); 0,0159	
	2	Случай / n	177 / 917	202/ 911
		HR (95 % CI), P	0,85 (0,69; 1,04); 0,1128	
	Всеобхватен	Случай / n	277 / 2463	339 / 2459
		HR (95 % CI), P	0,80 (0,68; 0,94); 0,0061	
Безрецидивна преживяемост (изключваща вторични карциноми)	1	Случай / n	80/ 1546	110 / 1548
		HR (95 % CI), P	0,73 (0,54; 0,97); 0,0285	
	2	Случай / n	159 / 917	187 / 911
		HR (95 % CI), P	0,82 (0,67; 1,02); 0,0753	



	Всеобхватен	Случаи / n	239 / 2463	297 / 2459
		HR (95 % CI), P	0,79 (0,66; 0,93); 0,0063	
Далечна безрецидивна преживяемост (вторична)	1	Случаи / n	57 / 1546	72 / 1548
		HR (95 % CI), P	0,79 (0,56; 1,12); 0,1913	
	2	Случаи / n	98 / 917	124 / 911
		HR (95 % CI), P	0,77 (0,59; 1,00); 0,0532	
	Всеобхватен	Случаи / n	155 / 2463	196 / 2459
		HR (95 % CI), P	0,78 (0,63; 0,96); 0,0195	
Обща преживяемост (вторична)	1	Случаи / n	41 / 1546	48 / 1548
		HR (95 % CI), P	0,86 (0,56; 1,30); 0,4617	
	2	Случаи / n	98 / 917	116 / 911
		HR (95 % CI), P	0,84 (0,64; 1,10); 0,1907	
	Overall	Случаи / n	139 / 2463	164 / 2459
		HR (95 % CI), P	0,84 (0,67; 1,06); 0,1340	

1 HR = относителен риск

2 CI = доверителен интервал

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

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

При изследването на лекарството се съобщава за предполагаеми нежелани странични ефекти в 78 % от пациентите, третирани с летрозол, в сравнение с 73 % от тези, третирани с тамоксифен. Най-често срещаните нежелани странични ефекти при лечение с летрозол са: горещи вълни, нощно изпотяване, болки в ставите и гадене. От тях само болките в ставите се появяват по-често при лечение с летрозол, отколкото – с тамоксифен (20 % при летрозол и 13 % при тамоксифен). Третирането с летрозол е свързано с по-висок риск от остеопороза (2,2 % при летрозол и 1,2 % при тамоксифен). Като цяло, независимо от причинно-следствената зависимост, се наблюдават кардио-васкуларни/церебрално-васкуларни усложнения всеки път след рандомизация при еднакъв брой пациенти в двете терапевтични групи (10,8 % при третиране с летрозол, 12,2 % при третиране с тамоксифен). При това се съобщава за значително по-редки случаи на тромбоемболитни усложнения при лечение с летрозол (1,5 %), отколкото при третиране с



тамоксифен (3,2 %) ($P < 0.001$), докато сърдечна недостатъчност се среща значително по-често при третиране с летрозол (0,9 %), отколкото при третиране с тамоксифен (0,4 %) ($P = 0.006$). Сред пациентите, които имат основни стойности на общия серумен холестерол в нормални граници, в 5,4 % от тях е наблюдавано увеличаване на общия серумен холестерол над 1.5 пъти ULN в групата, лекувана с летрозол, в сравнение с 1,1 % в групата, лекувана с тамоксифен.

Удължено допълнително лечение

Установено е, че при многоцентрово плацебо-контролирно изследване, проведено по метода на произволен подбор в условия на двойна анонимност (двойно сляпо изследване), включващо над 5 100 пациенти в постменопаза с рецептор-положителен или с неизвестен вид рак на гърдата, на пациентите, които остават здрави след завършване на допълнителното лечение с тамоксифен (4,5 до 6 години), произволно се предписва или летрозол или плацебо.

Първичният анализ, проведен при среден период на последващо медицинско наблюдение от около 28 месеца (25 % от пациентите са наблюдавани най-малко 38 месеца), показва, че летрозол намалява риска от рецидиви с 42 % в сравнение с плацебо групата (относителен риск 0,58; $P = 0,00003$).

Установен е статистически значим благоприятен ефект по отношение на безрецидивната преживяемост в случая на прилагане на летрозол, независимо от възловата форма: при карцином без поражение на лимфните възли – относителен риск 0,48 и $P = 0,002$; а при карцином с поражение на лимфните възли – относителен риск 0,61 и $P = 0,002$.

Като допълнителен очакван резултат за общата преживяемост (OS) се съобщава за общо 113 смъртни случая (51 при използване на летрозол, 62 – при плацебо). Като цяло има незначителна разлика в общата преживяемост между двата начина на третиране (относителен риск 0,82; $P = 0,29$). След това изследването продължава, като се изоставя слепия метод, и на пациентите в плацебо-групата е дадена възможност да превключват на лечение с летрозол, ако пожелаят това. След излизане от слепия метод над 60 % от пациентите в плацебо-групата, които имат право да променят лечението, избират летрозол (т.е., късната допълнителна спомагателна популация пациенти). Пациентите, които преминават към летрозол от плацебо, изключват приемането на спомагателен тамоксифен за период от средно 31 месеца (в диапазон от 14 до 79 месеца).

Проведен е актуализиран анализ в зависимост от предписаното лечение при среден период на последващо лекарско наблюдение 49 месеца. В летрозол-групата най-малко 30 % от пациентите са подложени на 5 години последващо лекарско наблюдение, а 59 % – на най-малко 4 години. В актуализирания анализ на безрецидивната преживяемост, лечението с летрозол значително намалява риска от рецидиви на рак на гърдата в сравнение с плацебо метода (относителен риск 0,68; 95 % CI 0,55; 0,83; $P = 0,0001$). Лечението с летрозол освен това значително намалява възможността за развиване на нов инвазивен контралатерален рак – 0,41 % в сравнение с плацебо метода (вероятността от успешен изход е 0,59; 95 %



CI 0,36; 0,96; P=0,03). Има незначителна разлика между далечната безрецидивна преживяемост и общата преживяемост.

Актуализираните резултати (средната продължителност на последващото лекарско наблюдение е 40 месеца) от изследване на минералната костна плътност (МКП) (проведено с 226 пациенти) показват, че след 2 години, в сравнение с изходното ниво, пациентите, приемащи летрозол, имат по-силно намаляване на минералната костна плътност на бедрото (средно намаляване с 3,8 % на минералната костна плътност в бедрото в сравнение със средно намаляване с 2,0 % в плацебо-групата (P=0,012, отнесено към използване на дифосфонат, P=0,018)). При пациентите, приемащи летрозол, се наблюдава по-голямо намаляване на минералната костна плътност в поясния (лумбален) отдел на гръбначния стълб, макар и без значителна разлика.

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

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

В актуализирания анализ на основното изследване 11,1 % от пациентите от групата на летрозол показват нежелани кардиоваскуларни странични ефекти по време на лечението, в сравнение с 8,6 % от пациентите в плацебо групата до смяната на лечението. Тези ефекти включват инфаркт на миокарда (при летрозол 1,3 %, а при плацебо-метода 0,9 %); ангина, изискваща хирургична намеса (при летрозол 1,0 %, при плацебо-метода 0,8 %), нова или влошаваща се ангина (при летрозол 1,7 %, при плацебо-метода 1,2 %), тромбоемболичен процес (при летрозол 1,0 %, при плацебо-метода 0,6 %) и цереброваскуларна недостатъчност (при летрозол 1,7 %, при плацебо-метода 1,3 %).

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

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

Терапия от първи ред

Проведено е контролирано двойно сляпо проучване, сравняващо 2,5 mg летрозол с 20 mg тамоксифен като терапия от първи ред при жени в постменопауза с рак на гърдата в напреднал стадий. При 907 жени лечението с летрозол превъзхожда това с тамоксифен по отношение на времето до прогресивното развитие на заболяването (първичен очакван резултат), общата ответна реакция, времето до поява на неблагоприятен резултат и благоприятния клиничен ефект.



Резултатите са представени в Таблица 5.

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

Променливи показатели	Статистически показатели	Летрозол n=453	Тамоксифен n=454
Време до прогресивното развитие на заболяването	Средно	9,4 месеца	6,0 месеца
	(95 % CI средно)	(8,9; 11,6 месеца)	(5,4; 6,3 месеца)
	Относителен риск (Hazard ratio–HR)	0,72	
	(95 % CI за HR)	(0,62; 0,83)	
	<i>P</i>	<0,0001	
Обективна скорост на ответната реакция (показател за ефективността на лекарството) – (Objective response rate)	CR+PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95 % CI за rate)	(28, 36 %)	(17, 25 %)
	Отношение на шансовете	1,78	
	(95 % CI за отношение на шансовете)	(1,32; 2,40)	
	<i>P</i>	0,0002	
Общ благоприятен клиничен ефект	CR+PR+NC >24 седмици	226 (50 %)	173 (38 %)
	Отношение на шансовете	1,62	
	(95 % CI за Отношение на шансовете)	(1,24; 2,11)	
	<i>P</i>	0,0004	
Време до поява на неблагоприятен резултат	Средно	9,1 месеца	5,7 месеца
	(95 % средно)	(8,6; 9,7 месеца)	(3,7; 6,1 месеца)
	Относителен риск	0,73	
	(95 % CI за Относителен риск – HR)	(0,64; 0,84)	
	<i>P</i>	<0,0001	



Времето до прогресивното развитие на заболяването е значително по-дълго, а скоростта на ответната реакция е значително по-висока за летрозол, отколкото за тамоксифен при пациенти с тумори с неизвестен рецепторен статус, както и с позитивен рецепторен статус. По подобен начин времето до прогресивното развитие на заболяването е значително по-дълго, а скоростта на ответната реакция е значително по-висока за летрозол, независимо от това, дали е прилагана спомагателна антиестрогенна терапия или не. Времето до прогресивното развитие на заболяването е значително по-дълго за летрозол независимо от доминантното място на болестта. Средното време до прогресивното развитие на заболяването е почти два пъти по-дълго за летрозол само при пациенти със заболяване на меките тъкани (средно 12,1 месеца за летрозол, 6,4 месеца за тамоксифен), и при пациенти с метастази във вътрешните органи (средно 8,3 месеца за летрозол, 4,6 месеца за тамоксифен). Скоростта на ответната реакция е значително по-висока за летрозол само при пациенти със заболяване на меките тъкани (50 % и 34 % за летрозол и тамоксифен респективно), и при пациенти с метастази във вътрешните органи (28 % за летрозол спрямо 17 % за тамоксифен).

Планът на изследването позволява на пациентите, след като настъпи прогресивно развитие на заболяването, или да преминават към друга терапия, или да прекъснат участието си в изследването. Приблизително 50 % от пациентите преминават към противоположната терапия и това практически завършва за 36 месеца. Средното време за преминаване от едната към другата терапия е 17 месеца (от летрозол към тамоксифен) и 13 месеца (от тамоксифен към летрозол).

Лечението с летрозол в терапията от първи ред на напреднал рак на гърдата води до средна обща преживяемост 34 месеца в сравнение с 30 месеца за тамоксифен (логаритмичен рангов критерий $P=0,53$, незначителен). Подобрата преживяемост се дължи на летрозол до най-малко 24 месеца. Степента на преживяемост за 24 месеца е 64 % при групата с летрозол-терапия срещу 58 % за групата с тамоксифен-терапия. Това, че летрозол не превъзхожда другия препарат по показателя обща преживяемост, може да се обясни чрез изследването на противоположните хипотези.

Общата продължителност на ендокринната терапия (времето за химиотерапия) е значително по-дълга за летрозол (средно 16,3 месеца, 95 % CI 15 до 18 месеца), отколкото за тамоксифена (средно 9,3 месеца, 95 % CI 8 до 12 месеца) (логаритмичен рангов критерий $P=0,0047$).

Терапия от втори ред

Проведени са две добре-контролирани клинични изследвания, при които се сравняват две дози летрозол (0,5 mg и 2,5 mg) с мегестрол ацетат и с аминоклутетимид, респективно, в постменопаузални жени с напреднал рак на гърдата, лекувани с антиестрогени.

Времето до прогресивното развитие на заболяването се различава незначително за летрозол в доза 2,5 mg и мегестрол ацетата ($P=0,07$).

Статистически значими разлики са наблюдавани в полза на летрозол, в доза 2,5 mg, в сравнение с мегестрол ацетата, по отношение на общата обективна скорост на ответна реакция на тумора (24 %, съответно 16 %, $P=0,04$), и по



времето до поява на неблагоприятен резултат ($P=0,04$). Показателят обща преживяемост не се различава значително при двете групи пациенти ($P=0,2$).

При второто изследване е установено, че скоростта на ответната реакция (response rate) се различава незначително при групите с летрозол 2,5 mg и аминоклутетимид ($P=0,06$). Летрозол в доза 2,5 mg показва статистически по-добър ефект от аминоклутетимида по отношение на времето до прогресивното развитие на заболяването ($P=0,008$), времето до поява на неблагоприятен резултат ($P=0,003$) и общата преживяемост ($P=0,002$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Летрозол се усвоява бързо и пълно от храносмилателния тракт (средна абсолютна биологическа достъпност: 99,9 %). Храната леко намалява скоростта на усвояване (средно t_{max} е 1 час на гладно, и 2 часа на пълен стомах; и средно C_{max} е $129 \pm 20,3$ nmol/литър на гладно, и $98,7 \pm 18,6$ nmol/литър на пълен стомах) но степента на абсорбция (AUC) не се променя. Смята се, че малката разлика в степента на абсорбция не е от значение за клиническата картина на лечението, и затова летрозол може да се приема по всяко време, независимо дали преди или след хранене.

Разпределяне в организма

Свързването на летрозол с плазмения протеин е приблизително 60 %, като той влиза в реакция главно с албумина (55 %). Концентрацията на летрозол в еритроцитите е около 80 % от тази в плазмата. След приемане на 2,5 mg белязан с ^{14}C летрозол, приблизително 82 % от радиоактивността на съединението остава непроменена. Затова системното излагане на метаболити е слабо. Летрозол се разпространява в тъканите бързо и екстензивно. Неговият привиден обем на разпределение в състояние на хомеостаза е около $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Метаболизъм и елиминиране

Метаболитният клирънс спрямо фармакологично пасивния метаболит карбинол е основният начин за елиминиране на летрозол ($CL_m=2,1$ l/h), но той е сравнително бавен в сравнение с кръвотока в черния дроб (около 90 l/h). Установено е, че цитохром P450 изоензими 3A4 и 2A6 са способни да трансформират летрозол в този метаболит. Образуването на малки количества неидентифицирани метаболити и директната ренална и фекална екскреция играе малка роля в процеса на общото елиминиране на летрозол. За 2 седмици след доброволното приемане на 2,5 mg белязан ^{14}C -летрозол от здрави постменопаузални жени в урината е установено $88,2 \pm 7,6$ % от радиоактивността и $3,8 \pm 0,9$ % – в изпражненията. Най-малко 75 % от радиоактивността, открита в урината до 216 часа ($84,7 \pm 7,8$ % от дозата), се носи от глюкоронид на метаболита карбинол, около 9 % – от неидентифицирани метаболити, и 6 % – от непроменен летрозол.



Привидният окончателен период на полуразпад в плазмата е около 2 дни. След ежедневно приемане на 2,5 mg хомеостатичните нива се достигат за 2 до 6 седмици. Плазмените концентрации при хомеостаза са приблизително 7 пъти по-високи, отколкото концентрациите, измерени след приемане на единична доза от 2,5 mg, като в същото време те са 1,5 до 2 пъти по-високи от хомеостатичните стойности, определени спрямо концентрациите, измерени след единична доза, като е забелязана и лека нелинейна зависимост във фармакокинетиката на летрозол след ежедневното приемане на 2,5 mg. Тъй като хомеостатичните нива се задържат за известно време, може да се заключи, че не се извършва постоянна акумулация на летрозол.

Възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на летрозол.

Специални групи пациенти

В едно изследване, обхващащо 19 доброволци с различна степен на ренална функция (24-часа креатининов клирънс 9-116 ml/min), не е констатиран никакъв ефект върху фармакокинетиката на летрозол след приемане на единична доза от 2,5 mg. В подобно изследване, включващо лица с различна степен на хепатитна функция, са установени средни AUC стойности в доброволци с умерено хепатитно увреждане на черния дроб (клас В по скалата на Child-Pugh), които са с 37 % по-високи от тези на нормалните лица, но са все още в диапазона на стойностите за лица без увредена чернодробна функция. Съобщава се за изследване, което сравнява фармакокинетиката на летрозол след единична орална доза, дадена на осем мъже с чернодробна цироза и тежко хепатично увреждане (клас С по скалата на Child-Pugh) с фармакокинетиката на летрозол, предписан на здрави доброволци (N=8). Резултатите от това изследване показват повишаване на AUC и $t_{1/2}$ с 95 и 187 %, респективно за двете групи. Следователно летрозол трябва да се приема предпазливо и само след преценяване на съотношението полза-потенциален риск за такива пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В множеството предклинични изследвания, проведени със стандартни лабораторни животни, не са открити никакви доказателства за токсични ефекти на летрозол, насочени към определена система или отделни органи.

Летрозол показва ниска степен на акутна токсичност в гризачи, изложени на въздействието му в дози 2000 mg/kg. При кучета летрозол показва признаци на умерена токсичност при доза 100 mg/kg.

В изследвания върху токсичността на препарата, въвеждан в многократни дози в плъхове и кучета до 12 месеца, основните наблюдавани резултати са свързани с фармакологичното действие на съединението. Нивото, непредизвикващо вредно въздействие, е 0,3 mg/kg и при двата животински вида.

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



В едно изследване на канцерогенните ефекти върху пľхове, продължило 104 седмици, се съобщава, че не е забелязана никаква поява на тумори, свързани с лечението на мъжките пľхове. В женските пľхове е констатирано намалена заболяемост от доброкачествени и злокачествени тумори на млечната жлеза при всичките предписани дози летрозол.

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Вътрешност на таблетката:

Лактозен монохидрат
Целулоза, микрокристална (E 460)
Царевично нишесте, прежелатинизирано
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат (E 572)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E 551)

Филмиращо покритие:

Макрогол (PEG 8000)
Талк (E 553b)
Хипромелоза (E 464)
Титанов диоксид (E 171)
Железен оксид, жълт (E 172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.



6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на 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 опаковки ще бъдат пускани на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EGIS Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
УНГАРИЯ

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

