

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Летрогратис 2,5 mg филмирани таблетки
Letrogratis 2,5 mg film-coated tablets

АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Характеристика на продукта - Приложение I	
Рег. №	20200821
Содержание №	B6/MM/Mp-55527
18.05.2021	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: летрозол (*letrozole*)
Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg летрозол (*letrozole*).

Помощно вещество с известно действие: лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Аджувантно лечение при жени в постменопауза с позитивен за хормонални рецептори инвазивен рак на гърдата в ранен стадий.
- Разширено аджувантно лечение на хормоналнозависим инвазивен рак на гърдата при жени в постменопауза, които са били на стандартното аджувантно лечение с тамоксифен в продължение на пет години.
- Първа линия на лечение при жени в постменопауза с хормоналнозависим рак на гърдата в напреднал стадий.
- Лечение на рак на гърдата в напреднал стадий след рецидив или прогресия на заболяването при жени с естествен или изкуствено индуциран постменопаузален ендокринен статус, които преди това са били лекувани с антиестрогени.
- Неoadjuвантно лечение при жени в постменопауза с позитивен за хормонални рецептори, HER-2 негативен рак на гърдата, при които химиотерапията не е подходяща и липсват показания за незабавно оперативно лечение.

Не е установена ефикасност при пациенти с негативен за хормонални рецептори рак на гърдата.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и пациенти в старческа възраст

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

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



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

При адювантна терапия, секвентната терапевтична схема (летрозол 2 години, последван от тамоксифен 3 години) също може да се има предвид (вж. точки 4.4 и 5.1).

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

Педиатрична популация

Летрогратис не се препоръчва за употреба при деца и юноши. Безопасността и ефикасността на Летрогратис при деца и юноши не са установени. Налице са ограничени данни и не могат да бъдат дадени препоръки за дозировката.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на Летрогратис при пациенти с бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс ≥ 10 ml/min. Няма достатъчно данни при случаи на бъбречна недостатъчност с креатининов клирънс под 10 ml/min (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на дозата на Летрогратис при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Клас А или В по Child-Pugh). Няма достатъчно данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане. При пациентите с тежко чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh) е необходимо внимателно проследяване (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Предменопаузален ендокринен статус;
- Бременност (вж. точка 4.6);
- Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Менопаузален статус

При пациенти с неясен менопаузален статус, нивата на лутеинизиращия хормон (LH), фоликулостимулиращия хормон (FSH) и/или нивата на естрадиол трябва да бъдат изследвани преди започване на лечение с Летрогратис. Само жени с постменопаузален ендокринен статус трябва да приемат Летрогратис.

Бъбречно увреждане

Летрозол не е бил изследван при достатъчен брой пациенти с креатининов клирънс по-нисък от 10 ml/min. Потенциалните рискове/ползи за тези пациенти трябва да бъдат внимателно обмислени преди започване на лечение със Летрогратис.



Чернодробно увреждане

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

Ефекти върху костите

Летрогратис е мощен понижаващ нивото на естрогените продукт. При жените с анамнеза за остеопороза и/или фрактури или при които има повишен риск от остеопороза, костната плътност трябва да бъде изследвана преди започване на адювантна или разширена адювантна терапия и проследявана по време на лечението с летрозол и след това. При необходимост, трябва да се започне лечение или профилактика на остеопорозата, което да подлежи на внимателно проследяване. При адювантна терапия може също така да се има предвид секвентна терапевтична схема (летрозол 2 години, последван от тамоксифен 3 години) в зависимост от профила на безопасност при съответния пациент (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.1).

Други предупреждения

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

Лактоза

Тъй като таблетките съдържат лактоза, Летрогратис не се препоръчва при пациенти с редки наследствени нарушения като галактозна непоносимост, тежък лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболизмът на летрозол е частично медиран от CYP2A6 и CYP3A4. Циметидин, който е слаб неспецифичен инхибитор на CYP450 ензимите, не повлиява плазмените концентрации на летрозол. Ефектът на мощни инхибитори на CYP450 не е известен.

До този момент няма наличен клиничен опит с прилагането на летрозол в комбинация с естрогени или други противоракови средства, различни от тамоксифен. Тамоксифен, други антиестрогени или естроген-съдържащи лекарства, могат да намалят фармакологичното действие на летрозол. Освен това е установено, че едновременното приложение на тамоксифен с летрозол значително намалява плазмената концентрация на летрозол. Едновременното приложение на летрозол с тамоксифен, други антиестрогени и естрогени, трябва да се избягва.

In vitro, летрозол инхибира цитохром P450 изоензимите 2A6, а също и 2C19 в умерена степен, но клиничната значимост е неизвестна. Поради това е необходимо повишено внимание при едновременното прилагане на летрозол с лекарствени продукти, чието елиминиране зависи предимно от тези изоензими, и които имат тесен терапевтичен индекс (напр. фенитоин, клопидогрел).



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с перименопаузален статус или с детероден потенциал

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

Бременност

На база на опита при хора, при които има изолирани случаи на вродени дефекти (срастнали лабии, гениталии от смесен тип), Летрогратис може да причини вродени малформации, когато се прилага по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж.точка 5.3).

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

Кърмене

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

Летрогратис е противопоказан при кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Летрогратис повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Тъй като при употребата на Летрогратис са наблюдавани умора и замаяност, и нечесто се съобщава за сънливост, се препоръчва повишено внимание при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

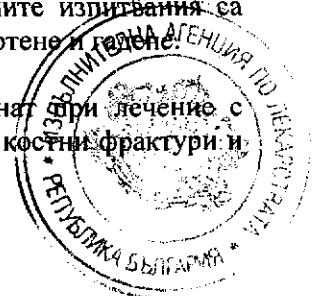
Обобщение на профила на безопасност

Честотите на нежеланите реакции при Летрогратис са базирани предимно на данни от клинични изпитвания.

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

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на клиничните изпитвания са горещи вълни, хиперхолестеролемия, артралгия, умора, повишено потене и гадене.

Важни допълнителни нежелани реакции, които могат да възникнат при лечение с Летрогратис са: скелетно-свързани събития като остеопороза и/или костни фрактури и



сърдечно-съдови събития (включително мозъчно-съдови и тромбоемболични събития). Честотата на тези нежелани реакции е описана в Таблица 1.

Таблично представяне на нежелани реакции

Честотите на нежеланите реакции при Летрогратис са базирани предимно на данни от клинични изпитвания.

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

Таблица 1

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

Инфекции и инфестации	
Нечести	Инфекция на пикочните пътища
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	
Нечести	Туморна болка ¹
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Нечести	Левкопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	Хиперхолестеролемия
Чести	Анорексия, повишен апетит
Психични смущения	
Чести	Депресия
Нечести	Тревожност (включително нервност), раздразнителност
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболie, замаяност
Нечести	Сънливост, безсъние, нарушения на паметта, дизестезия, (включително парестезия, хипоестезия), нарушения на вкуса, мозъчно-съдови инциденти, синдром на карпалния канал
Нарушения на очите	
Нечести	Катаракта, възпаление на окото, замъглено зрение
Сърдечни нарушения	
Чести	Палпитации ¹
Нечести	Тахикардия, исхемични сърдечно-съдови събития (включително новопоявила се или влошаваща се стенокардия, стенокардия, изискваща оперативно лечение, миокарден инфаркт и миокардна исхемия)
Съдови нарушения	
Много чести	Горещи вълни
Чести	Хипертония
Нечести	Тромбофлебит (включително повърхностен и дълбок венозен тромбофлебит)
Редки	Белодробна тромбоемболия, артериална тромбоза, мозъчно-съдов инфаркт
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Диспнея, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Гадене, диспепсия ¹ , запек, коремна болка, диария, повръщане
Нечести	Сухота в устата, стоматит ¹
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	Повишени нива на чернодробни ензими, хипербилирубинемия, жълтеница
С неизвестна честота	Хепатит



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Увеличено потоотделяне
Чести	Алоpecia, обрив (включително еритематозен, макулопапуларен, псориазиформен и везикуларен), суха кожа
Нечести	Уртикария, пруритус
С неизвестна честота	Ангиедем, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Артралгия
Чести	Миалгия, болка в костите ¹ , остеопороза, фрактури на костите, артрит
Нечести	Тендинит
Редки	Руптура на сухожилията
С неизвестна честота	Тригер пръст
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Повишена честота на уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести	Вагинално кървене
Нечести	Вагинално течение, вагинална сухота, болка в гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Умора (включително астения, общо неразположение)
Чести	Периферен оток, болка в гърдния кош
Нечести	Генерализиран оток, сухота на лигавиците, пирексия
Изследвания	
Чести	Повишаване на теллото
Нечести	Загуба на телло

¹ Нежелани реакции, съобщавани само при пациенти с метастази

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

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

	Летрозол, честота на нежеланото събитие		Тамоксифен, честота на нежеланото събитие	
	N = 2 448		N = 2 447	
	По време на лечението (Медиана 5 г.)	По всяко време след рандомизацията (Медиана 8 г.)	По време на лечението (Медиана 5 г.)	По всяко време след рандомизацията (Медиана 8 г.)
Костни фрактури	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Остеопороза	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Тромбоемболични събития	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Миокарден инфаркт	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Хиперплазия на ендометриума/рак на ендометриума	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

Забележка: Медиана на продължителност на лечението 60 месеца. Периодът за съобщаване на нежелани реакции включва периода на лечение плюс 30 дни след спиране на лечението.
“По всяко време” след рандомизацията включва периода на проследяване след приключване или прекъсване на лечението по време на изпитването. Медианата на проследяване е 96 месеца.



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

	Летрозол като монотерапия	Летрозол→тамоксифен	Тамоксифен→летрозол
	N = 1 535	N = 1 527	N = 1 541
	5 години	2 год. → 3 год	2 год. → 3 год
Костни фрактури	10,0%	7,7%*	9,7%
Пролиферативни нарушения на ендометриума	0,7%	3,4%**	1,7%**
Хиперхолестеролемия	52,5%	44,2%*	40,8%*
Горещи вълни	37,6%	41,7%**	43,9%**
Вагинално кървене	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Сигнификантно по-малко при летрозол като монотерапия ** Сигнификантно повече при летрозол като монотерапия Забележка : Периодът за съобщаване е по време на лечението или 30 дни след спиране на лечението			

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции свързани със сърцето

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

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

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

Скелетно-свързани събития

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

При разширена адювантна терапия при сигнификантно повече пациенти, лекувани с летрозол, се наблюдават костни фрактури или остеопороза (костни фрактури 10,4% и остеопороза 12,2%) в сравнение с пациентите в плацебо-рамото (съответно 5,8% и 6,4%). Медианата на продължителност на лечението е 5 години с летрозол, спрямо 3 години с плацебо.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Съобщават се изолирани случаи на предозиране.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Фармакодинамични ефекти

Елиминирането на естроген-медираното стимулиране на растежа е предпоставка за повлияване на туморите в случаите, когато растежът на туморната тъкан зависи от наличието на естроген и се прилага ендокринна терапия. При жени в постменопауза естрогените се произвеждат основно под действието на ензима ароматаза, който преобразува надбъбречните андрогени – основно андростендион и тестостерон – в естрон и естрадиол. Следователно, потискането на биосинтезата на естроген в периферните тъкани и в самата туморната тъкан може да бъде постигнато чрез специфичното 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 ограничаване биосинтеза на естроген във всички тъкани, където е наличен.

При здрави жени в постменопауза, единична доза от 0,1 mg, 0,5 mg, и 2,5 mg летрозол понижава серумните нива на естрон и естрадиол със съответно 75%-78% и 78% от базовите нива. Максимално потискане се постига до 48-78 часа.

При пациенти в постменопауза с рак на гърдата в напреднал стадий, дневните дози от 0,1 до 5 mg намаляват плазмената концентрация на естрадиол, естрон и естрон сулфат със 75-95% при всички лекувани пациенти. С дози от 0,5 mg и по-високи, много от стойностите на естрон и естрон сулфат са под границата на откриване на аналитичния метод, което показва, че при тези дози се постига по-висока степен на потискане на естрогена. Потискането на естрогените се поддържа при всички пациенти по време на целия лечебен курс.

Инхибирането на ароматазата от летрозол е високо специфично. Не се наблюдава нарушение на стероидогенезата в надбъбречните жлези. Не са установени клинично



значими изменения в плазмените концентрации на кортизол, алдостерон, 11-дезоксикортизол, 17-хидроксипрогестерон и АСТН или в активността на плазмения ренин, при постменопаузални пациентки, лекувани с дневни дози летрозол от 0,1 до 5 mg. АСТН стимулационният тест, извършен след 6 и 12 седмици лечение с дневни дози от 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, и 5 mg, не показва никакво намаляване на произвеждането на алдостерон или кортизол. Ето защо не се налага добавяне на глюкокортикоид и минералкортикоид.

Не са установени изменения в плазмената концентрация на андрогените (андростенедион и тестостерон) при здрави жени в постменопауза, след приемане на единични дози летрозол от 0,1 mg, 0,5 mg и 2,5 mg или в плазмените концентрации на андростенедион при пациентките в постменопауза, лекувани с дневни дози от 0,1 mg до 5 mg, което показва, че блокирането на биосинтеза на естроген не води до кумулиране на андрогенни прекурсори. Плазмените нива на LH и FSH не се повлияват от летрозола при пациентите, нито бива засегната щитовидната функция, оценена чрез тест за захващане на тиротропин (TSH), трийодотиронин (T4), и тироксин (T3).

Адювантна терапия

Проучване BIG 1-98

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

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

Първичната крайна точка е преживяемост без заболяване (DFS); вторични крайни точки за ефикасност са време до поява на далечни метастази (TDM), преживяемост без далечни метастази (DDFS), обща преживяемост (OS), преживяемост без системно заболяване (SDFS), инвазивен контралатерален рак на гърдата и време до рецидив на рака на гърдата.

Данни за ефикасност при медиана на проследяване 26 и 60 месеца

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

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



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

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

HR = Коефициент на риск; CI = Доверителен интервал

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

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

Резултати при медиана на проследяване 96 месеца (само рамената на монотерапия)

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

Таблица 5 Анализ на рамената на монотерапия: Преживяемост без заболяване и обща преживяемост при медиана на проследяване 96 месеца (ITT популация)

	Летрозол N=2463	Тамоксифен N=2459	Коефициент на риск ¹ (95% CI)	P стойност
Преживяемост без заболяване - събития (първична) ²	626	698	0,88 (0,78; 0,97)	0,01
Време до появата на далечни метастази (вторична)	301	342	0,86 (0,74; 1,01)	0,06
Обща преживяемост (вторична) - смъртни случаи	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
Цензуриран анализ на DFS ³	626	649	0,83 (0,75; 0,92)	
Цензуриран анализ на OS ³	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

¹ Log rank тест, стратификация по начин на рандомизация и прилагане на химиотерапия (yes/no)

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

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



Анализ на секвентната терапия (STA)

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

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

	N	Брой събития ¹	Коефициент на риск ²	(97,5% доверителен интервал)	Сох модел P-стойност
[Летрозол →] Тамоксифен	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Летрозол	1463	249			

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

² Коригиран чрез прилагане на химиотерапия

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

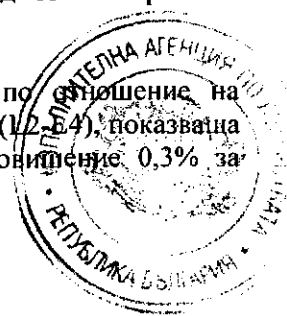
Таблица 7 Анализ на секвентната терапия от рандомизацията (STA-R) по отношение на преживяемостта без заболяване (ITT STA-R популация)

	Летрозол → Тамоксифен	Летрозол
Брой пациенти	1540	1546
Брой пациенти с DFS-събитие (дефиниция по протокол)	330	319
Коефициент на риск (99% CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Летрозол → Тамоксифен	Тамоксифен ²
Брой пациенти	1540	1548
Брой пациенти с DFS-събитие (дефиниция по протокол)	330	353
Коефициент на риск ¹ (99% CI)	0,92 (0,75; 1,12)	
¹ Коригиран чрез прилагане на химиотерапия (да/не)		
² 624 (40%) пациенти, селективно преминали на летрозол след разслепяване на рамото с тамоксифен през 2005 г.		

Проучване D2407

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

На 24-ия месец е установена статистически значима разлика по отношение на първичната крайна точка КМП в областта на лумбалните прешлени (12-Б4), показваща медиана на понижение 4,1% за летрозол спрямо медиана на повишение 0,3% за тамоксифен.



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

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

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

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

Разширена адювантна терапия (MA-17)

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

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

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

Затова, след първия междинен анализ проучването е разслепено и продължава като отворено, и на пациентите от плацебо рамото е позволено да преминат на лечение с летрозол в продължение на 5 години. Над 60% от подходящите пациенти (без заболяване при разслепяването) избират да преминат на терапия с летрозол. Крайният анализ включва 1 551 жени, преминали от лечение с плацебо към лечение с летрозол при медиана 31 месеца (граница от 12 до 106 месеца) след приключване на адювантната терапия с тамоксифен. Медианата на продължителност на лечението с летрозол след смяната на терапията е 40 месеца.

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



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

	Медиана на проследяване 28 месеца			Медиана на проследяване 62 месеца ¹		
	Летрозол N=2582	Плацебо N=2586	HR (95% CI) ² P value	Летрозол N=2582	Плацебо N=2586	HR (95% CI) ² P value
Преживяемост без заболяване						
Събития	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45; 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63; 0,89)
4-годишна DFS	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Преживяемост без заболяване , включително смърт поради друга причина						
Събития	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77; 1,03)
5-годишна DFS	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Далечни метастази						
Събития	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70; 1,10)
Обща преживяемост						
Смъртни случаи	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Смъртни случаи ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = Коефициент на риск; CI = Доверителен интервал

¹ Когато проучването е разслепено през 2003 г, 1 551 пациенти, рандомизирани в плацебо рамото (60% от тези, при които може да се смени терапията, т.е. такива, които са без заболяване) преминават към лечение с летрозол при медиана 31 месеца след рандомизацията. Настоящият анализ игнорира селективната смяна на терапията.

² Стратификация по рецепторен статус, нодален статус и наличие на предхождаща адювантна химиотерапия.

³ Дефиниция по протокол за събития, свързани с преживяемост без заболяване: локорегионален рецидив, далечни метастази или контралатерален рак на гърдата.

⁴ Експлоративен анализ, цензуриращ времето на проследяване към датата на смяна на терапията (ако има такава) в плацебо рамото.

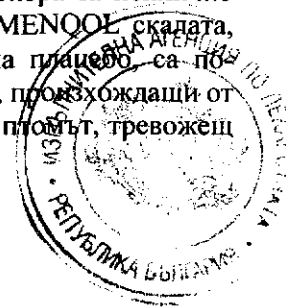
⁵ Медиана на проследяване 62 месеца.

⁶ Медиана на проследяване до смяната на терапията (ако има такава) 37 месеца.

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

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

В актуализирано подпроучване за качеството на живот, няма сигнификантни разлики между лечението по отношение на скората за физическо състояние, скората за психично състояние или в някой от основните скорове от SF-36 скалата. В MENOOL скалата, значително повече жени от рамото на летрозол, спрямо рамото на плацебо, са притеснени (общо, през първата година от лечението) от симптомите, произхождащи от потискането на естрогените – горещи вълни и вагинална сухота. Симптомът, тревожност



най-много пациенти и в двете терапевтични рамена, е мускулни болки, при статистически значима разлика в полза на плацебо.

Неoadювантна терапия

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

Първа линия на терапия:

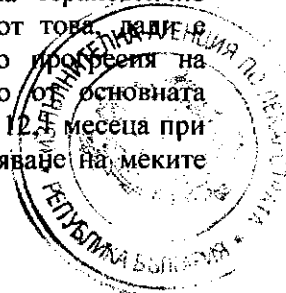
Проведено е едно контролирано, двойносляпо изпитване за сравнение на летрозол 2.5 mg с тамоксифен 20 mg като първа линия на лечение при жени в постменопауза с рак на гърдата в напреднал стадий. При 907 жени, летрозол превъзхожда тамоксифен по отношение на времето до прогресията на заболяването (първична крайна точка), общия обективен отговор, времето до терапевтичен неуспех и клиничната полза.

Тези резултати са обобщени в Таблица 9:

Таблица 9 Резултати при меднана на проследяване 32 месеца

Променлива	Статистика	Летрозол n=453	Тамоксифен n=454
Време до прогресия	Средно	9,4 месеца	6,0 месеца
	(95% CI за медианата)	(8,9; 11,6 месеца)	(5,4; 6,3 месеца)
	Коефициент на риск (HR)		0,72
	(95% CI за HR)		(0,62; 0,83) $P<0,0001$
Честота на обективен отговор (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI за честота)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Съотношение на шансовете		1,78
	(95% CI за съотношение на шансовете)		(1,32; 2,40)
			$P = 0,0002$

Времето до прогресията е сигнификантно по-дълго и честотата на терапевтично повлияване е сигнификантно по-висока при летрозол, независимо от това дали е прилагана или не адювантна антиестрогенна терапия. Времето до прогресия на заболяването е сигнификантно по-дълго при летрозол, независимо от основната локализацията на заболяването. Медианата на времето до прогресия е 12,5 месеца при летрозол и 6,4 месеца при тамоксифен при пациенти само със заболяване на меките



тъкани, и медиана 8,3 месеца при летрозол и 4,6 месеца при тамоксифен при пациенти с висцерални метастази.

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

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

Втора линия на терапия:

Проведени са две добре контролирани клинични изпитвания за сравнение на две дози летрозол (0,5 mg и 2,5 mg) с мегестрол ацетат и аминоклутетимид съответно, при жени в постменопауза с рак на гърдата в напреднал стадий, преди това подложени на лечение с антиестрогени.

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

Във второто изпитване, степента на отговор не показва статистически значима разлика между летрозол 2,5 mg и аминоклутетимид ($P=0,06$). Летрозол 2,5 mg превъзхожда статистически аминоклутетимид относно времето до прогресията ($P=0,008$), времето за достигане на терапевтичен неуспех ($P=0,003$) и общата преживяемост ($P=0,002$).

Рак на гърдата при мъже

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

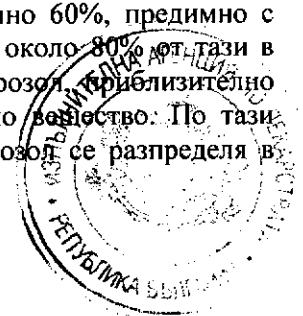
5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Летрозол се абсорбира бързо и напълно от гастроинтестиналния тракт (средна абсолютна бионаличност: 99,9%). Храната слабо понижава скоростта на абсорбция (средно $t_{\max}$ 1 час на гладно спрямо 2 часа след хранене; и средно $C_{\max} = 129 \pm 20,3$ nmol/litre на гладно спрямо $98,7 \pm 18,6$ nmol/l след хранене), но степента (AUC) на абсорбция остава непроменена. Незначителният ефект върху скоростта на абсорбция не се смята за клинично релевантен и следователно летрозол може да се приема независимо от храненето.

Разпределение

Свързването на летрозол с плазмените протеини е приблизително 60%, предимно с албумин (55%). Концентрацията на летрозола в еритроцитите е около 80% от тази в плазмата. След приемане на 2,5 mg изотопно маркиран ^{14}C -летрозол, приблизително 82% от радиоактивността в плазмата се дължи на непроменено вещество. По тази причина системната експозиция на метаболитите е ниска. Летрозол се разпределя в



тъканите бързо и екстензивно. Привидният обем на разпределение в стационарно състояние е около $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Биотрансформация

Основният път на елиминиране на летрозол е метаболитен клирънс до фармакологично неактивен карбинол метаболит ($CL_m = 2.1$ l/h), но той е относително бавен в сравнение с чернодробния кръвен поток (около 90 l/h). Установено е, че цитохром Р450 изоензими 3А4 и 2А6 са способни да конвертират летрозол до този метаболит. Формирането на второстепенни неидентифицирани метаболити и директната бъбречна и фекална екскреция играят незначителна роля в цялостното елиминиране на летрозол. В рамките на две седмици след приемане на 2,5 mg 14 C-маркиран летрозол от здрави доброволки в постменопауза, $88,2 \pm 7,6\%$ от радиоактивността е възстановена в урината и $3,8 \pm 0,9\%$ във фекалиите. Най-малко 75% от радиоактивността, възстановена в урината за период до 216 часа ($84,7 \pm 7,8\%$ от дозата), се дължат на глюкуронид на карбиноловия метаболит, около 9% - на два неидентифицирани метаболита и 6% - на непроменен летрозол.

Елиминиране

Привидният терминален полуживот в плазмата е около 2 до 4 дни. След ежедневно приемане на 2,5 mg нивата в стационарно състояние се достигат от 2 до 6 седмици. Плазмените концентрации в стационарно състояние са около 7 пъти по-високи от концентрациите, измерени след прием на еднократна доза от 2,5 mg, докато са само 1,5 до 2 пъти по-високи от стойностите в стационарно състояние, очаквани при концентрациите, измерени след единична доза, което показва слаба нелинейност във фармакокинетиката на летрозол при прилагане на 2,5 mg дневно. Тъй като нивата в стационарно състояние се запазват във времето, може да се заключи, че няма постоянно кумуриране на летрозол.

Специални популации

Старческа възраст

Възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на летрозол.

Бъбречно увреждане

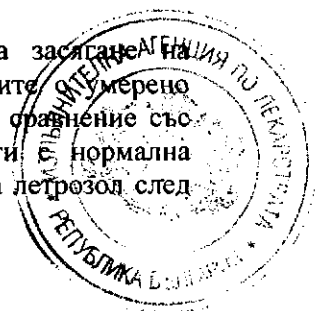
В изпитване, включващо 19 доброволци с различна степен на засягане на бъбречната функция (24-часов креатининов клирънс 9 до 116 ml/min) не е установен ефект върху фармакокинетиката на летрозол след единична доза от 2,5 mg.

В допълнение към това проучване, оценяващо влиянието на летрозол при бъбречно увреждане, е извършен ковариационен анализ, базиран на данните от две пилотни изпитвания (AR/BC2 и AR/BC3). Изчисленият креатининов клиръс (КК) [за изпитване AR/BC2 в диапазон: 19 до 187 ml/min; за изпитване AR/BC3 в диапазон: 10 до 180 ml/min] не показва статистически значима връзка с минималните плазмени нива на летрозол при стационарно състояние (C_{min}). Освен това, при резултатите от изпитванията AR/BC2 и AR/BC3 върху метастатичен рак на гърдата втора линия на лечение, липсват доказателства за нежелани ефекти на летрозол на КК или увреждането на бъбречната функция.

Поради това не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (КК >10 ml/min). Информацията за пациенти с тежко бъбречно увреждане (КК <10 ml/min) е ограничена.

Чернодробно увреждане

В подобно изпитване, включващо субекти с различна степен на засягане на чернодробната функция, средните стойности на AUC на доброволците с умерено чернодробно увреждане (Клас В по Child-Pugh) са с 37% по-високи в сравнение със здрави субекти, но все пак в границите, наблюдавани при субекти с нормална чернодробна функция. В изпитване, сравняващо фармакокинетиката на летрозол след



единична перорална доза при осем участници мъже с цироза на черния дроб и тежко чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh) със здрави доброволци (N=8), AUC и $t_{1/2}$ се увеличават съответно до 95 и 187%. Поради тази причина летрозол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко чернодробно увреждане и след преценка на съотношението полза/риск за всеки отделен пациент.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

В проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове и кучета, с продължителност до 12 месеца, основните наблюдавани находки могат да се отдадат на фармакологичното действие на веществото. Дозировката, при която няма нежелани реакции и при двата вида, е 0,3 mg/kg.

Пероралното приложение на летрозол при женски плъхове води до понижаване на съотношението оплождане/бременност и повишаване на пре-имплантационните загуби.

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

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

В 104-седмично проучване за канцерогенност при мишки не са установени свързани с лечението тумори при мъжки мишки. При женски мишки се наблюдава общо дозозависимо повишаване на случаите на доброкачествени гранулозни тека-клетъчни овариални тумори, при всички тествани дози на летрозол. За тези тумори се смята, че са свързани с фармакологично инхибиране на естрогеновия синтез и могат да се дължат на повишените нива на лутенизиращия хормон (LH), които са резултат от понижението на циркулиращия естроген.

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

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



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро

Лактоза

Микрокристална целулоза

Царевично нишесте

Натриев нишестен гликолат

Колоиден безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Обвивка

Опадрай жълто 02В38014 (титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), макрогол 4000, червен железен оксид (E172), талк, хипромелоза 5ср).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковката съдържа 28 или 30 таблетки.

7 таблетки са опаковани в PVC/PE/PVDC/ Alu блистер. 4 блистера са поставени в картонена кутия, с листовка за пациента.

14 таблетки са опаковани в PVC/PE/PVDC/Alu блистер. 2 блистера са поставени в картонена кутия, с листовка за потребителя.

10 таблетки са опаковани в PVC/PE/PVDC/ Alu блистер. 3 блистера са поставени в картонена кутия, с листовка за пациента.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ФАРМАГРАТИС ООД
бул. „Пейо К. Яворов” № 44 ет.1
София 1164
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №

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

Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2021

