

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Фемара 2,5 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 2.5 mg летрозол.
За целосната листа на ексципиенти, видете секција 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Обложени таблети, темно жолти, округли, лесно биконвексни со заоблени рабови. На едната страна има отпечаток FV, на другата CG.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

- Адјувантен третман на постменопаузални жени со хормон рецептор позитивен ран карцином на дојка.
- Продолжен адјувантен третман на хормон-зависен инвазивен карцином на дојка кај постменопаузални жени кои претходно примале стандардна адјувантна терапија со тамоксифен во тек на 5 години.
- Третман од прв ред кај постменопаузални жени со хормон-зависен напреднат карцином на дојка.
- Напреднат карцином на дојка по релапсирање или прогресија на болеста, кај жени со природен или артифициелно индуциран постменопаузален ендокрин статус, а кои претходно биле третирани со анти-естрогени.
- Нео-адјувантен третман на пост-менопаузални жени со позитивен хормон-рецепторски, HER-2 негативен карцином на дојки каде хемотерапијата не е соодветна и не е индицирана итна операција.

Ефикасноста не е потврдена кај пациенти со хормон-рецептор негативен карцином на дојка.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Возрасни и постари пациенти

Препорачаната доза на летрозол е 2,5 mg еднаш на ден. Не е потребно прилагодување на дозата кај постари лица.

Кај пациенти со напредната или метастатска фаза од болеста третманот со летрозол треба да продолжи се додека е евидентна туморската прогресија.

Кога се користи како адјувантна терапија, третманот треба да продолжи во тек на 5 години или се додека не се појави релапс на туморот.

Кога се користи како адјувантен третман, може да се земе во предвид и секвенцијален третман (летрозол 2 години следено со тамоксифен 3 години) (види секции 4.4. и 5.1).

Кога се користи во нео-адјувантен третман, третманот со Фемара треба да продолжи од 4 до 8 месеци со цел да се постигне оптимална редукција на туморот. Ако одговорот е незадоволителен, третманот со Фемара треба да се прекине и да се закаже оперативен зафат и/или понатамошни опции за третман треба да се продискутираат со пациентот.

Педијатриска популација

Фемара не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти. Безбедноста и ефикасноста на Фемара кај деца и адолесценти на возраст до 17 години не е утврдена. Достапни се само ограничен број на податоци и поради тоа не може да се направат препораки за дозирањето.

Пациенти со бубрежно оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со бубрежна инсуфициенција со клиренс на креатинин ≥ 10 ml/min. Не постојат доволно податоци за примена на препаратот кај пациенти со бубрежна инсуфициенција со клиренс на креатинин понизок од 10 ml/min (видете секции 4.4 и 5.2).



Пациенти со хепатално оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесна до умерена хепатална инсуфициенција (Child-Pugh A или B). Не постојат доволно податоци за примената на препаратот кај пациенти со тешко хепатално оштетување. Кај пациентите со тешко хепатално оштетување (Child-Pugh C) е потребно внимателно набљудување (видете дел 4.4 и 5.2).

Начин на администрација

Фемара треба да се зема перорално и може да се зема со и без храна.

4.3 Контраиндикации

- Пречувствителност кон лекот и ексципиентите од препаратот наведени во делот 6.1.
- Пременопаузален ендокрин статус
- Бременост (види дел 4.6).
- Доење (види дел 4.6).

4.4 Специјални предупредувања и мерки на претпазливост

Менопаузален статус

Кај пациентки чиј менопаузален статус не е јасен, пред започнување на третманот со летрозол мора да бидат одредени нивоата на LH, FSH и/или естрадиол. Само жени со постменопаузален ендокрин статус треба да примаат Фемара.

Бубрежни оштетувања

Летрозол не е испитуван кај доволен број на пациенти со клиренс на креатинин понизок од 10 ml/min. Потенцијалниот ризик / корист однос за овие пациенти треба внимателно да се процени пред да се администрира летрозол.

Хепатални оштетувања

Кај пациенти со тешко хепатално пореметување (Child-Pugh C), системската експозиција и терминалниот полуживот биле покачени двојно споредбено со здрави доброволци. Поради тоа, овие пациенти треба да се следат под внимателна супервизија (видете дел 5,2).

Ефект на коските

Фемара е јак лек за намалување на нивоата на естрогени. Жените со историја на остеопороза и/или фрактури, или кои се со зголемен ризик од остеопороза треба да го одредат нивниот коскен дензитет пред воведувањето на адјувантна или продолжена адјувантна терапија и да се мониторираат за развој на остеопороза за време и по третманот со летрозол. Со третманот или профилаксата за остеопороза треба да се започне како што е потребно и внимателно да се мониторира. Неговата употреба како адјувантна или продолжена адјувантна терапија (летрозол 2 години следено со тамоксифен 3 години), може да се земе во предвид во зависност од безбедносниот профил на пациентот (види секција 4.2, 4.8 и 5.1).

Други предупредувања

Ко-администрација на Фемара со тамоксифен, други анти-естрогени или терапии кои содржат естрогени треба да се избегнуваат, затоа што овие лекови може да го намалат фармаколошкото дејство на летрозол (види секција 4.5).

Летрозол таблетите содржат лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Ларп лактоза дефицит или глукозо-галактозна малапсорбција не може да го употребуваат овој лек.

4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

Метаболизмот на летрозол е делумно посредуван преку CYP2A6 и CYP3A4. Циметидин, кој е слаб, неспецифичен инхибитор на CYP450 ензимите, не влијае врз плазматските концентрации на летрозол. Ефектот на јаките CYP450 инхибитори е непознат.

Нема клиничко искуство за употребата на Фемара во комбинација со естрогени или други антиканцерски лекови, различни од тамоксифен. Тамоксифен, други анти-естрогени или терапии кои содржат естроген може да го намалат фармаколошкото дејство на летрозол.



Како дополнение на ова, покажано е дека ко-администрација на тамоксифен со летрозол значително ги намалува плазматските концентрации на летрозол. Ко-администрација на летрозол со тамоксифен, други антиестрогени или естрогени треба да се избегнува.

In vitro, летрозол ги инхибира цитохром P450 изоензимите 2A6 и умерено 2C19, но клиничката важност на овој податок е непозната. Поради тоа е индицирана претпазливост кога се дава летрозол истовремено со медицински производи чија елиминација главно е зависна од овие изоензими и чија терапевтска ширина е мала (на пр. фенитоин, клопидогрел).

4.6 Бременост и доење

Жени во перименопаузален статус или репродуктивен период

Фемара треба да се користи само кај жени со јасно потврден постменопаузален статус (види секција 4.4). Поради тоа што има пријави дека кај жени се појавила функцијата на овариумите во тек на третманот со Фемара и покрај јасно утврдениот постменопаузален статус на почетокот на терапијата, лекарот мора да продискутира за адекватна контрацепција кога е таа потребна.

Бременост

Врз основ на искуството на луѓе каде има изолирани случаи на фетални оштетувања и дефекти (лабијална фузија, неодредени промени на гениталиите), Фемара може да предизвика конгенитални малформации кога се администрира во текот на бременоста. Студии на животни покажале репродуктивна токсичност (види секција 5.3).

Летрозол е контраиндициран во тек на бременоста (види секција 4.3 и 5.3).

Доење

Не е познато дали летрозол и неговите метаболити се излачуваат во мајчиното млеко. Не може поради тоа да се исклучи ризикот за новороденото/инфанти.

Летрозол е контраиндициран во тек на доењето (види секција 4.3 и 5.3).

Фертилитет

Фармаколошкото дејство на летрозол е да се редуцира производството на естрогени преку инхибиција на ароматазата. Кај пременопаузални жени, инхибицијата на синтеза на естрогени доведува до повратно покачување на нивоата на гонадотропини (LH, FSH). Покачените нивоа на FSH од друга страна го стимулираат растот на фоликулите, и може да предизвикаат овулација.

4.7 Влијание врз способноста за управување со моторни возила и машини

Фемара има мало влијание врз способноста за управување возила и ракување со машини. При употребата на летрозол се забележани замор и вртоглавица, додека пак не толку често е забележана сомноленција, па поради тоа потребна е претпазливост при управување со моторно возило или ракување со работни машини.

4.8 Несакани дејства

Безбедносен профил

Честотата на несакани ефекти за Фемара главно се базира врз податоците кои се собираат од клиничките испитувања.

Несакани дејства се јавиле кај околу 1/3 од пациентите третирани со летрозол за присуство на метастази и кај околу 80% од пациентите на адјувантна терапија како и кај оние со пролонгирана адјувантна терапија. Најголемиот дел од несаканите ефекти се јавиле во тек на првите неколку недели од третманот.

Најчестите пријавени несакани ефекти во клиничките студии биле напливи на топлина, хиперхолестеролемија, артралгија, замор, појачано потење и гадење.

Други важни несакани ефекти кои можат да се јават со Фемара се: појави од скелетот како што е остеопороза и/или фрактури на коските и кардиоваскуларни настани (вклучувајќи цереброваскуларни и тромбоемболични настани). Честотата на овие несакани ефекти по категории е опишана во Табела 1.

Испис на несаканите ефекти

Честотата на несакани ефекти од Фемара главно се базира од податоците кои се собрани од клинички студии.

Несаканите дејства наведени во Табела 1 се пријавени од клинички студии и од постмаркетиншко искуство со Фемара:



Табела 1

Несаканите дејства се подредени според фреквенцијата, најпрво се наведени најчестите, и тоа: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$), непознато (не може да се проценат од расположливите податоци).

Инфекции и инфестации	
Помалку чести:	инфекции на уринарен систем
Неоплазми, бенигни, малигни и неспецифицирани (вклучувајќи цисти и полипи)	
Помалку чести:	Туморска болка ¹
Крв и пореметување на лимфниот систем	
Помалку чести:	Леукопенија
Пореметување на имуниот систем	
Непознато:	Анафилактични реакции
Метаболизам и пореметување во нутрицијата	
Многу чести:	Хиперхолестеролемија
Чести:	Анорексија, покачен апетит
Психијатриски пореметувања	
Чести:	Депресија
Помалку чести:	Анксиозност (вклучувајќи нервоза), иритабилност
Пореметување на нервниот систем	
Чести:	Главоболка, малаксалост
Помалку чести:	Сомноленција, несоница, пореметување во помнењето, дизестезија (вклучувајќи парестезија, хипоестезија), пореметување на вкусот, цереброваскуларни настани
Пореметување во видот	
Помалку чести:	Катаракта, иритација на очите, замаглен вид
Срцеви пореметувања	
Помалку чести:	Палпитации ¹ , тахикардија, исхемични срцеви настани (вклучувајќи нова или влошување на постоечка ангина, ангина која налага операција, миокарден инфаркт и миокардијална исхемија)
Васкуларни пореметувања	
Многу чести:	Напливи од топлина
Чести:	Хипертензија
Помалку чести:	Тромбофлебитис (вклучувајќи суперфицијален и тромбофлебитис од длабоките вени)
Ретко:	Пулмонален емболизам, артеријална тромбоза, цереброваскуларен инфаркт
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања	
Помалку чести:	Диспнеја, кашлица
Гастроинтестинални пореметувања	
Чести:	Гадење, диспепсија ¹ , опстипација, абдоминална болка, дијареја, повраќање
Помалку чести:	Сува уста, стоматитис ¹
Хепатобилијарни пореметувања	
Помалку чести:	Покачени хепатални ензими
Непознато:	Хепатитис
Кожа и пореметување на субкутаното ткиво	
Многу чести:	Појачано потење



Handwritten signature and initials.

Чести:	Алопеција, кожен исип (вклучувајќи еритематозен, макулопапулозен, псоријаформен, и везикуларен исип), сува кожа
Помалку чести:	Чешање, уртикарија
Непознато:	Ангиоедем, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Пореметување на мускулоскелетното и сврзно ткиво	
Многу чести:	Артралгија
Чести:	Мијалгија, болка во коските ¹ , остеопороза, фрактури на коските
Помалку чести:	Артритис
Бубрежни и уринарни пореметувања	
Помалку чести:	Покачена уринарна честота
Репродуктивен систем и пореметување во дојките	
Чести:	Вагинално крварење
Помалку чести:	Вагинално празнење, вагинална сувост, болка во градите
Општи пореметувања и состојба на местото на администрација	
Многу чести:	Замор (вклучувајќи астенија, малаксалост)
Чести:	Периферен едем
Помалку чести:	Генерализиран едем, мукозна сувост, жед, пирексија
Испитувања	
Чести:	Добивање во тежина
Помалку чести:	Губење на тежина

¹ Несакани реакции кои се пријавени само при постоење на метастази

Некои несакани дејства се пријавени со забележително различни честоти при адјувантниот третман. Следните табели обезбедуваат информации за значителните разлики при монотерапија со Фемара наспроти тамоксифен и при Фемара-тамоксифен секвенцијалната терапија:

Табела 2

Адјувантна терапија со Фемара наспроти монотерапија со тамоксифен – несакани ефекти со значајни разлики

	Фемара, инциденца	Тамоксифен, инциденца
Фрактура на коска	10.1% (13.8%)	7.1% (10.5%)
Остеопороза	5.1% (5.1%)	2.7% (2.7%)
Тромбоемболиски настани	2.1% (2.9%)	3.6% (4.5%)
Миокарден инфаркт	1.0% (1.5%)	0.5% (1.0%)
Ендометријална хиперплазија / ендометријален карцином	0.2% (0.4%)	2.3% (2.9%)

Забелешка: Средното времетраење на третманот 60 месеци. Периодот за пријавување вклучува период на третман плус 30 дена по прекин на третманот.

Процентите во загради ги покажуваат честотите на настани во било кое време по рандомизацијата, вклучувајќи и време по завршување на третманот. Средно време на следење е 73 месеци.

Табела 3

Секвенцијален третман наспроти монотерапија со Фемара – несакани ефекти со значајни разлики

	Монотерапија со Фемара	Фемара->тамоксифен	Тамоксифен->Фемара
Фрактури на коските	9.9%	7.6%*	9.6%
Ендометријални пролиферативни пореметувања	0.7%	3.4%**	1.7%**
Хиперхолестеролемија	52.5%	4.1%	40.8%*



Напливи од топлина	37.7%	41.7%**	43.9%**
Вагинално крварење	6.3%	9.6%**	12.7%**

* Значително помало отколку при монотерапија со Фемара

**Значително поголемо отколку при монотерапија со Фемара

Забелешка: Периодот на пријавување е во тек на третманот или во тек на 30 дена по прекин на третманот

Опис на селектираните несакани дејства

Срцеви несакани дејства

При адјувантна терапија, како дополна на податоците кои се презентирани во Табелата 2, пријавен исе следниве несакани дејства за Фемара и тамоксифен (при средно времетраење на третманот од 60 месеци плус 30 дена): ангина која наложува оперативен зафат (1.0% vs. 1.0%); срцево оштетување (1.1% vs. 0.6%); хипертензија (5.6% vs. 5.7%); цереброваскуларни настани/транзиторни исхемични атаки (2.1% vs. 1.9%).

При пролонгирана адјувантна терапија за Фемара (средно времетраење на третманот 5 години) и плацебо (средно времетраење на третманот 3 години), пријавени се: ангина која налага оперативен зафат (0.8% vs. 0.6%); нова или влошување на постоечка ангина (1.4% vs. 1.0%); миокарден инфаркт (1.0% vs. 0.7%); тромбоемболиски настани* (0.9% vs. 0.3%); удар/транзиторни исхемични атаки* (1.5% vs. 0.8%).

Настаните кои се означени * биле статистички значително различни при двата третмана.

Несакани дејства од страна на скелетот

За податоците за безбедноста во однос на скелетот при адјувантна терапија, погледајте ја Табелата 2.

При адјувантна пролонгирана терапија, кај значително поголем број на пациенти кои се третирани со Фемара имало фрактури на коските или остеопороза (фрактури на коските, 10.4% и остеопороза, 12.2%) отколку кај пациентите третирани со плацебо (5.8% и 6.4%). Средното времетраење на третманот било 5 години за Фемара, споредено со 3 години за плацебо.

4.9 Предозирање

Пријавени се изолирани случаи на предозирање со Фемара.

Не е позната специфична терапија за предозирање со летрозол; третманот треба да биде симптоматски и супортивен.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Ендокрина терапија. Хормонски антагонист и други лекови: инхибитор на ароматазата, АТС код: L02B G04.

Фармакодинамски ефекти

Елиминацијата на растот стимулиран со естроген е предуслов за туморски одговор во случаи каде растот на туморското ткиво зависи од присуството на естрогени, и каде што се употребува ендокрина терапија. Кај постменопаузалните жени, естрогените воглавно се добиваат под дејство на ензимот ароматаза, кој врши конверзија на адреналните андрогени-примарно андростенедион и тестостерон - во естрадиол и естрон. Супресија на естрогенската биосинтеза во периферните ткива и во туморското ткиво може да се постигне специфично со инхибиција на ароматазе ензимот.

Летрозолот е нестероиден инхибитор на ароматазата. Го инхибира ароматазе ензимот со компетитивно врзување за хемот од ароматазниот цитохром P450, што резултира со редукција на естрогенската биосинтеза во сите ткива каде што е присутен.

Кај здрави постменопаузални жени, поединечни дози од 0.1, 0.5, и 2.5 mg летрозол го супримира серумскиот естрон и естрадиол за 75 - 78% и 78% од базалната вредност соодветно. Максимална супресија се постигнува за 48 - 78 часа.

Кај постменопаузални пациентки со напреднат карцином на дојка, дневни дози од 0.1 до 5 mg ги супримираат плазма концентрациите на естрадиол, естрон, и естрон сулфат за 75% и 95% од базалната



Handwritten signature and the number 6.

вредност кај третираните пациентки. Со дози од 0.5 mg и повисоки, вредностите на естрон и естрон сулфат се под границата за детекција при испитување на нивната содржина, што укажува на тоа дека се постигнува повисока естрогенска супресија со овие дози. Естрогенската супресија се одржуваше за времетраење на терапијата кај овие пациентки.

Летрозол е високоспецифичен во инхибиција на ароматазната активност. Не е забележано нарушување во адреналната стероидогенеза. Не беа забележани клинички значајни промени во плазма концентрациите на кортизол, алдостерон, 11-деоксикортизол, 17-хидроксипрогестерон и АСТН. Истотака немаше значајни промени ниту во плазма ренинската активност кај постменопаузалните пациентки третирани со дневна доза на летрозол 0.1 до 5 mg. Тестот на стимулација со АСТН изведен по 6 и 12 недели од терапијата со дневни дози од 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5 и 5 mg не укажуваше на нарушена алдостеронска и кортизолска продукција. Поради тоа, не е потребна суплементна терапија со гликокортикоиди и минералокортикоиди.

Не се забележени промени во плазматската концентрација на андрогените (андростенедион и тестостерон) кај здрави постменопаузални жени по примање на поединечни дози летрозол од 0.1, 0.5 и 2.5 mg, ниту пак има промена во плазматските концентрации на андростенедион помеѓу постменопаузалните пациентки третирани со дневни дози од 0.1 до 5 mg, што укажува на тоа дека блокадата на естрогенската биосинтеза не води до акумулација на андрогени прекурзори. Плазматските нивоа на FSH и LH кај пациентките не подлежат на промени од летрозолот, ниту пак тироидната функција, евалуирана преку тест на превземање на TSH, T₄ и T₃.

Адјувантна терапија

Студија BIG-1-98

Во мултицентрична дупло слепа студија (BIG 1-98) рандомизирани се преку 8000 постменопаузални жени со ресециран ран карцином на дојка, кој е рецептор позитивен. Жените се поставени на некоја од следниве терапевтски режими: А. тамоксифен во период од 5 години; Б. Фемара во период од 5 години; Ц. тамоксифен во период од 2 години следен со Фемара во период од 3 години; Д. Фемара во период од 2 години следен со тамоксифен во период од 3 години.

Главната крајна цел била преживување без постоење на заболување (DFS); секундарните крајни цели во однос на ефикасноста биле времето до појава на далечни метастази (TDM), далечно преживување без прогресија на болеста (DDFS), севкупно преживување (OS), системско преживување без прогресија на болеста (SDFS), инвазивен контралатерален карцином на дојки и време за повторна појава на карцином на дојки.

Резултати од ефикасноста при средно времетраење на следење од 26 и 60 месеци

Податоците во Табелата 4 ги одразуваат резултатите од Главната Јадрена Анализа (PCA) врз основ на податоците од монотерапијата (А и В) и од 2 третмани на префрлање (С и Д) при средно времетраење на третманот од 24 месеци и средно време на следење од 26 месеци и при средно времетраење на третманот од 32 месеци и средно време на следење од 60 месеци.

Податоците од 5-годишното DFS биле 84% за Фемара и 81.4% за тамоксифен.

Табела 4 Главна Јадрена Анализа: Без заболување и севкупно преживување, при средно време на следење од 26 месеци и при средно време на следење од 60 месеци (ITT популација)

	Главна Јадрена Анализа					
	Средно време на следење 26 месеци			Средно време на следење 60 месеци		
	Femara N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% CI) P	Femara N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% CI) P
Преживување без заболување (главно) - (дефиниција на протокол ²)	351	428	0.81 (0.70, 0.93) 0.003	585	664	0.86 (0.77, 0.96) 0.008
Севкупно преживување (секундарно) Број на смртни исходи	166	192	0.86 (0.70, 1.06)	374	434	0.87 (0.75, 1.01)

HR = Ризик однос; CI = Confidence interval

¹ Log rank тест, стратифициран со рандомизација и употреба на хемотерапија (дане)



²DFS настани: локус-регионална појава, далечни метастази, инвазивен контралатерален карцином на дојки, втор (не-дојки) примарен малигнитет, смрт од било која причина без претходен карцином.

Резултати од средно време на следење од 73 месеци (само монотерапија)

Анализата на режимите со монотерапија (МАО) со Фемара споредбено со тамоксифен (средно времетраење на адјувантниот третман: 5 години) е презентирана во Табела 5.

Табела 5 Анализа на монотерапија: Без заболување и севкупно преживување, при средно време на следење од 73 месеци (ITT популација)

	Femara N=2463	Tamoxifen N=2459	Ризик однос ¹ (95% CI)	P Вредност
Настани при преживување без заболување (главно) ²	509	565	0.88 (0.78, 0.99)	0.03
Време до далечни метастази (секундарно)	257	298	0.85 (0.72, 1.00)	0.045
Севкупно преживување (секундарно) - смртни исходи	303	343	0.87 (0.75, 1.02)	0.08
Проценета анализа на DFS ³	509	543	0.85 (0.75, 0.96)	
Проценета анализа на OS ³	303	338	0.82 (0.70, 0.96)	

¹ Log rank тест, стратифициран со рандомизација и употреба на хемотерапија (да/не)

²DFS настани: локус-регионална појава, далечни метастази, инвазивен контралатерален карцином на дојки, втор (не-дојки) примарен малигнитет, смрт од било која причина без претходен карцином.

³ Обсервации во групата на тамоксифен процената на датумот од селективно префрлање кон летрозол

Секвенцијална анализа на третманите (STA)

Секвенцијалната анализа на третманите (STA) се однесува на второто главно прашање на BIG 1-98, имено дали секвенционирањето на тамоксифенот и летрозолот може да биде супериорно над монотерапијата. Немало значотелни разлики во DFS, OS, SDFS, или DDFS по префрлањето во однос на монотерапијата (Табела 6).

Табела 6 Секвенцијална анализа на третманите при преживување без заболување со летрозол како пошетен ендокрин лек (STA на популација која е префрлена)

N	Број на настани ¹	Ризик однос ²	(97.5% интервал на доверба)	Сох модел P-вредност	
[Letrozole→]Tamoxifen	1460	160	0.92	(0.72, 1.17)	0.42
Letrozole	1463	178			

¹ Дефиниција на Протоколот, вклучувајќи секундарни примарни малигнитети кои не се од дојките, по префрлањето / по 2 години

² Подесено со употреба на хемотерапија

Нема значајни разлики во DFS, OS, SDFS или DDFS во било кој од STA од рандомизацијата (Табела 7).

Табела 7 Анализа на секвенцијалните третмани од рандомизацијата (STA-R) на преживувањето без заболување (ITT STA-R популација)

	Letrozole → Tamoxifen	Letrozole
Број на пациенти	1540	1546
Број на пациенти со DFS настани (дефиниција на протокол)	236	248
Ризик однос ¹ (99% CI)	0.96 (0.76, 1.21)	
	Letrozole → Tamoxifen	Tamoxifen ²
Број на пациенти	1540	1548
Број на пациенти со DFS настани (дефиниција на протокол)	236	269
Ризик однос ¹ (99% CI)	0.87 (0.69, 1.09)	

¹ Подесено со употреба на хемотерапија (да/не)

² 624 (40%) од пациентите селективно поминале на летрозол по тамоксифен во 2005



Студија D2407

Студијата D2407 е отворена, рандомизирана, мултицентрична, пост-маркетиншка студија за безбедноста, која е дизајнирана да ги спореди ефектите од адјувантна терапија со летрозол и тамоксифен врз дензитетот на минералниот дел од коската (BMD) и серумските липидни профили. Вкупно 262 пациенти биле назначени да примаат или летрозол во тек на 5 години или тамоксифен во тек на 2 години следено со летрозол во тек на 3 години.

На 24-от месец постоела статистички значајна разлика во примарната цел; BMD на лумбалниот дел од рбетниот столб (L2-L4) покажала средно намалување од 4.1% за летрозол споредбено со средното покачување од 0.3% за тамоксифен.

Ниеден пациент со нормални вредности на BMD на почетокот на испитувањето не добил остеопороза во тек на 2 години од третманот и само 1 пациент со остеопенија на почетокот од испитувањето (Т скор од -1.9) развил остеопороза во текот на третманот.

Резултатите од вкупниот BMD на колкот биле слични со оние за лумбалниот рбет но помалку изразени. Не постоела значајна разлика помеѓу третманите во бројот на фрактури – 15% во групата третирана со летрозол, 17% во групата со тамоксифен.

Средните вкупни нивоа на холестерол во групата третирана со тамоксифен биле намалени за 16% по 6 месеци споредбено со почетните вредности и ова намалување се одржало со следните визити до 24 месеци. Во групата со летрозол, вкупните нивоа на холестерол биле релативно стабилни во тек на време, давајќи статистички значајна разлика на тамоксифенот во секоја временска точка.

The first planned interim analysis at a median follow-up of around 28 months (25% of patients being followed up for at least 38 months), showed that Femara significantly reduced the risk of breast cancer recurrence by 42% compared with placebo (HR 0.58; 95% CI 0.45, 0.76; $P=0.00003$). The benefit in favour of letrozole was observed regardless of nodal status. There was no significant difference in overall survival: (Femara 51 deaths; placebo 62; HR 0.82; 95% CI 0.56, 1.19).

Consequently, after the the first interim analysis the study was unblinded and continued in an open-label fashion and patients in the placebo arm were allowed to switch to Femara for up to 5 years. Over 60% of eligible patients (disease-free at unblinding) opted to switch to Femara. The final analysis included 1,551 women who switched from placebo to Femara at a median of 31 months (range 12 to 106 months) after completion of tamoxifen adjuvant therapy. Median duration for Femara after switch was 40 months.

The final analysis conducted at a median follow-up of 62 months confirmed the significant reduction in the risk of breast cancer recurrence with Femara.

Table 8 Disease-free and overall survival (Modified ITT population)

	Median follow-up 28 months			Median follow-up 62 months ¹		
	Letrozole N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² <i>P</i> value	Letrozole N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² <i>P</i> value
Disease-free survival³						
Events	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-year DFS rate	94.4%	89.8%		94.4%	91.4%	
Disease-free survival³, including deaths from any cause						
Events	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 year DFS rate	90.5%	80.8%		88.8%	86.7%	
Distant metastases						
Events	57 (2.2%)	93 (3.6%)	0.61 (0.44, 0.84)	142 (5.5%)	169 (6.5%)	0.88 (0.70, 1.10)
Overall survival						
Deaths	51 (2.0%)	62 (2.4%)	0.82 (0.56, 1.19)	66 (2.6%)	73 (9.0%)	1.13 (0.95, 1.36)



Deaths ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9.1%)	170 ⁶ (6.6%)	0.78 (0.64, 0.96)
---------------------	----	----	----	-------------------------	-------------------------	----------------------

HR = Hazard ratio; CI = Confidence Interval

¹ When the study was unblinded in 2003, 1551 patients in the randomised placebo arm (60% of those eligible to switch – i.e. who were disease-free) switched to letrozole at a median 31 months after randomisation. The analyses presented here ignore the selective crossover.

² Stratified by receptor status, nodal status and prior adjuvant chemotherapy.

³ Protocol definition of disease-free survival events: loco-regional recurrence, distant metastasis or contralateral breast cancer.

⁴ Exploratory analysis, censoring follow-up times at the date of switch (if it occurred) in the placebo arm.

⁵ Median follow-up 62 months.

⁶ Median follow-up until switch (if it occurred) 37 months.

In the MA-17 bone substudy in which concomitant calcium and vitamin D were given, greater decreases in BMD compared to baseline occurred with Femara compared with placebo. The only statistically significant difference occurred at 2 years and was in total hip BMD (letrozole median decrease of 3.8% vs placebo median decrease of 2.0%).

In the MA-17 lipid substudy there were no significant differences between letrozole and placebo in total cholesterol or in any lipid fraction.

In the updated quality of life substudy there were no significant differences between treatments in physical component summary score or mental component summary score, or in any domain score in the SF-36 scale. In the MENQOL scale, significantly more women in the Femara arm than in the placebo arm were most bothered (generally in the first year of treatment) by those symptoms deriving from oestrogen deprivation – hot flushes and vaginal dryness. The symptom that bothered most patients in both treatment arms was aching muscles, with a statistically significant difference in favour of placebo.

Проширена адјувантна терапија (MA-17)

Во мултицентрична, душло слепа, рандомизирана, плацебо контролирана студија (MA-17), изведена кај повеќе од 5100 постменопаузални пациентки со рецептор позитивен (или непознато) примарен карцином на дојка, пациентки кои се во состојба без болест по комплетирање на адјувантна терапија со тамоксифен (4.5 до 6 години) по случаен избор беа ставени на терапија со Фемара или со плацебо во тек на 5 години.

Примарната цел била преживување без заболување, дефинирано како интервал помеѓу рандомизацијата и најраната повторна локо-регионална појава, далечни метастази или контралатерален карцином на дојките.

Првите планирани внатрешни анализи се спроведени со среден период на следење од околу 28 месеци (25% од пациентките беа следени најмалку 38 месеци) покажа дека летрозолот го намалил ризикот од повторна појава на болеста за 42% во споредба со плацебо (стапка на ризик 0.58; $p=0.00003$).

Статистички значаен бенефит кај DFS во корист на летрозол беше забележан без оглед на негативниот нодален статус: стапка на ризик 0.48; $P=0.002$; нодус позитивен: стапка на ризик: 0.61; $P=0.002$

Кај секундарното вкупно преживување (OS) беа пријавени вкупно 113 смртни случаи (51 со летрозол, 62 со плацебо). Генерално немаше значајна разлика помеѓу третманите кај OS (стапка на ризик 0.82; $p=0.29$).

Студијата продолжи со тоа што истата повеќе не беше слепа, и пациентките кои примаа плацебо, сега можеа да примаат летрозол, ако самите сакаат. 60% од пациентките прифатја да примаат летрозол. Пациентките кои од плацебо преминаа на летрозол беа исклучени од адјувантен тамоксифен за средно време од 31 месец (од 14-79 месеци).

Спроведени се најнови анализи за намера на лекување (intent to treat) во период на 49 месеци. Во групата која примаше летрозол најмалку 30% од пациентите преживејаа 5 години и 59% преживејаа најмалку 4 годишен период на следење. Според најновите анализи од DFS летрозолот значително го намалил ризикот од рекурентен карцином на дојка во споредба со плацебо (стапка на ризик 0.68; 95%CI 0.55, 0.83; $P=0.0001$). Летрозолот исто така значајно ги намалил можностите од појавата од нов инванзивен контралатерален карцином за 41% во споредба со плацебо (стапка на појава 0.59; 95% CI 0.36, 0.96; $P=0.03$). Немаше значајна разлика во преживувањето до појава на далечни метастази, или во вкупното преживување.



10

Последните резултати (средно времетраење на периодот на следење беше 40 месеци) од една под-студија за минералната густина на коските (BMD) со вклучени 226 пациентки покажа дека во период од 2 години, пациентките кои примале летрозол беа соочени со поголемо намалување на коскената густина на колкот (средно намалување од 3.8% на BMD на колкот наспроти средното намалување од 2% во плацебо групата ($P=0.012$, прилагодено за употреба на биофосфонати, $P=0.018$). Пациентите кои примаа летрозол беа асоцирани со поголемо намалување на BMD на лумбалниот кичмен столб, иако тоа значајно не се разликуваше.

Истовремена употреба на калциум и на витамин Д беше задолжително за пациентките кои беа вклучени во студијата.

Податоците од една под-студија за липиди во крвта (средно времетраење на периодот на следење беше 50 месеци), со вклучени 347 пациентки, не покажа значајни разлики помеѓу летрозол - групата и плацебо - групата во однос на вкупниот холестерол како и во било која липидна фракција.

Во последните анализи од една студија 11.1% од пациентките во летрозол групата пријавија кардиоваскуларни несакани дејства за време на терапијата, наспроти 8.6% од пациентките кои беа поставени на плацебо. Овие несакани дејства вклучуваа: миокарден инфаркт (летрозол 1%, плацебо 0.8%), новонастаната, или влошување на постоечката ангина (летрозол 1.7% наспроти плацебо 1.2%), тромбоемболијски несакани дејства (летрозол 1.0%, плацебо 0.6%) и цереброваскуларни акциденти (летрозол 1.7% наспроти плацебо 1.3%).

Не беа забележани значајни разлики на општата физичка и ментална состојба, што укажува дека општо гледано, летрозолот во споредба со плацебото, не го влошува квалитетот на животот. Терапијски разлики во корист на плацебото беа проценувани кај пациентките преку физичкото функционирање, телесната болка, виталноста, сексуалните и вазомоторните функции. Иако беа статистички значајни, овие разлики не се сметаа за клинички релевантни.

Неоадјувантен третман

Изведено е двојно слепо испитување (P024) на 337 постменопаузални пациентки со карцином на дојки кои се рандомизирани да примаат или Фемара 2.5 mg во тек на 4 месеци или тамоксифен во тек на 4 месеци. На почетокот сите пациентки имале стадиум на тумори T2-T4c, N0-2, M0, ER и/или PgR позитивни и ниедна од пациентките не била за оперативен зафат со презервација на дојката. Врз основ на клиничката проценка, имало 55% објективен одговор во групата третирана со Фемара наспроти 36% за групата третирана со тамоксифен ($P<0.001$). Овој наод бил потврдан со прегледи со ултразвук (Femara 35% vs tamoxifen 25%, $P=0.04$) и мамографија (Femara 34% vs tamoxifen 16%, $P<0.001$). Свкупно 45% од пациентите во групата третирана со Фемара наспроти 35% од пациентите во групата со тамоксифен ($P=0.02$) биле подложени на терапија со презервација на дојките. Во тек на 4 месеци пре-оперативен третман, 12% од пациентките третирани со Фемара и 17% од пациентките третирани со тамоксифен имале прогресија на заболувањето базирано врз клиничката проценка.

Прва линија на терапија

Една контролирана, душло слепа клиничка студија беше спроведена со цел да се споредат Фемара 2.5 mg со тамоксифен 20 mg како прва линија на терапија кај пост менопаузални жени со напреднат карцином на дојка. Кај 907 жени, летрозолот беше супериорен во однос на тамоксифен во време на прогресија, како и во вкупниот објективен одговор, времето до терапевтска инсуфициенција и клинички бенефит.

Резултатите се сумирани во табела 9:

Табела 9 Резултати од среден период на следење од 32 месеци

Вариабла	Статистика	Летрозол n=453	Тамоксифен n=454
Време до прогресија	Средно	9.4 месеци	6.0 месеци
	(95%CI за средна вредност)	(8.9, 11.6 месеци)	(5.4, 6.3 месеци)
	Стапка на ризик (HR)	0.72	
	(95%CI за HR)	(0.62, 0.83)	
Стапка на објективен одговор (ORR)	P	<0.0001	
	CR + PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI по стапка)	(28,36%)	(17,25%)
	Стапка на појавување	1.78	
	(95% CI по стапка на појавување)	(1.32, 2.40)	



Handwritten signature and the number 11.

Средното време до прогресија било 12.1 месец за Фемара, 6.4 месеци за тамоксифен кај пациенти со болест локализирана само на меките ткива и средно време 8.3 месеци за летрозол, 4.6 месеци за тамоксифен кај пациенти со висцерални метастази.

Дизајнот на студијата дозволуваше пациентите да преминат на друга терапија, ако дојде до прогресија на болеста, или пак да го прекинат учеството во студијата. Околу 50% минаа на спротивниот терапевтски режим, при што преминот траеше 36 месеци. Средното време на преминување на спротивната терапија изнесуваше 17 месеци за премин од летрозол на тамоксифен, и 13 месеци за премин од тамоксифен на летрозол.

Летрозолот, применет како прва линија на терапија кај напреднат карцином на дојка резултираше со средно време на преживување од 34 месеци во споредба со 30 месеци при примена на тамоксифен (logrank test $P=0.53$, незначајно). Отсуство на предност за летрозол во однос на вкупното преживување може да се објасни со crossover дизајнот на студијата.

Втора линија на терапија:

Две добро контролирани клинички испитувања беа спроведени со цел да се споредат две дози на летрозол (0.5 mg и 2.5 mg) со мегестрол ацетат и со аминоклутетимид соодветно, кај постменопаузални жени со напреднат карцином на дојка, претходно третиран со анти-естрогени.

Времето до прогресија на болеста не се разликуваше значително помеѓу летрозол 2.5 mg и мегестрол ацетат ($P=0.07$). Статистички значајна разлика беше забележана во корист на летрозол 2.5 mg во споредба со мегестрол ацетат со вкупна објективна стапка на туморски одговор (24% наспроти 16%, $P=0.04$), и со време до инсуфициенција на терапијата ($P=0.04$). Вкупното преживување не беше значително различно помеѓу двете групи ($P=0.2$).

Во втората студија, стапката на одговор не беше значително различна помеѓу летрозол 2.5 mg и аминоклутетимид ($P=0.06$). Летрозол 2.5 mg бил статистички супериорен во однос на аминоклутетимид во време на прогресија ($P=0.008$), време до инсуфициенција на терапијата ($P=0.003$) и севкупно преживување ($P=0.002$).

Карцином на дојка кај мажи

Употребата на Фемара кај мажи со карцином на дојки не е испитувана.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Апсорпција

Летрозол брзо и комплетно се ресорбира од гастроинтестиналниот тракт (средна апсолутна биорасположливост 99.9%). Храната во мала мерка ја намалува стапката на апсорпција (средно t_{max} : 1 час на гладно, наспроти два часа при присуство на храна; и средно C_{max} : 129 ± 20.3 nmol/l на гладно, наспроти 98.7 ± 18.6 nmol/l при присуство на храна), но големината на (AUC) не е променета. Минорниот ефект на храната врз апсорпцијата не е клинички релевантен, и затоа летрозолот може да се зема без оглед на оброците.

Дистрибуција

Летрозолот се врзува за протеините од плазмата во процент од околу 60%, воглавно со албумин (55%). Концентрацијата на летрозолот во еритроцитите е околу 80% од онаа во плазмата. По администрација на радиоактивно одбележан летрозол од 2.5 mg, околу 82% од радиоактивноста во плазмата беше непроменета состојка. Тоа значи дека системската експозиција на метаболитите е ниска. Летрозолот брзо и значително се дистрибуира во ткивата. Волуменот на дистрибуција изнесува околу 1.8 L/kg.

Метаболизам и елиминација

Главен пат на елиминација на летрозолот е метаболниот клиренс до фармаколошки неактивниот метаболит карбинол. ($CL_m=2.1$ L/h), но тоа е релативно споро во споредба со хепаталниот крвоток (околу 90 L/h). Цитохромот P450 и изоензимите 3A4 и 2A6 се одговорни за конверзијата на летрозолот во неактивен метаболит. Формирање на минорни неидентификувани метаболите, како и директната ренална и фекална екскреција играат минорна улога во вкупната елиминација на летрозол. Две недели



12

по администрација на 2.5 mg радиоактивно одбележан летрозол кај здрави постменопаузални доброволци, $88.2 \pm 7.6\%$ од радиоактивноста беше забележена во урината, а $3.8 \pm 0.9\%$ во фецесот. Најмалку 75% од радиоактивноста се утврди во урината за 216 часа ($84.7 \pm 7.8\%$ од дозата) што се должи на глукуронидот од карбинолниот метаболит, околу 9% на 2 неидентифицирани метаболити, и 6% на непроменет летрозол.

Терминалниот полуживот на елиминација во плазмата изнесува околу 2 дена. По дневна администрација на 2.5 mg летрозол, рамномерни нивоа во плазмата се постигнуваат за околу 2-6 недели. Плазма концентрациите кои се постигнуваат при рамномерни нивоа на летрозол се седум пати повисоки отколку концентрацијата што се добива по администрација на една доза од 2.5 mg. Постои не-линеарност во фармакокинетиката на летрозол по дневна администрација на 2.5 mg. Бидејќи рамномерните нивоа (steady state levels) се одржуваат, може да се заклучи дека нема континуирана акумулација на летрозол.

Специјални популациони групи

Постари пациенти

Возраста не влијае врз фармакокинетиката на летрозол.

Бубрежно оштетување

Во клиничко испитување со 19 доброволци кои имаат различен степен на бубрежна функција (24-часовен креатинин клиренс 9-116 ml/min) по примање на поединечна доза летрозол од 2.5 mg не се забележани ефекти врз неговата фармакокинетика.

Хепатално оштетување

Во слично клиничко испитување во кое се вклучени доброволци со различен степен на хепатална функција, средните вредности на AUC кај пациентите со умерено нарушена хепатална функција (Child – Pugh score B) беше за 37% повисок отколку кај индивидуи со нормална хепатална функција, но сепак во рамките на она што е забележано кај индивидуи без хепатално нарушување. Во едно клиничко испитување беше споредувана фармакокинетиката на летрозол по поединечна орална доза кај 8 машки субјекти со хепатална цироза и со тешка хепатална инсуфициенција (Child – Pugh score C) со истата кај здрави доброволци (N=8), и беше утврдено дека AUC и $t_{1/2}$ беа зголемени за 95 и 187% соодветно. Поради тоа летрозол треба да се администрира со внимание, и по разгледување на потенцијалниот однос ризик / бенефит кај вакви пациенти.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Во големиот број предклинички студии за сигурноста на лекот, кои беа спроведувани врз стандардните животински видови, не се забележа појава на системска токсичност, или токсичност насочена према одреден орган (таргет токсичност).

Летрозолот покажа низок степен на токсичност кај глодарите кои беа изложени на дози до 2000 mg/kg.

Кај кучиња, летрозолот покажа знаци на умерена токсичност при доза од 100 mg/kg.

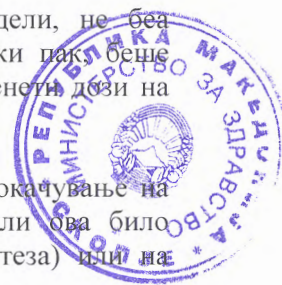
Во испитување со повторувана токсичност кај стаорци и кучиња до 12 месеци, главните наоди се должат на фармаколошките својства на соединението. Кај двата видови, немаше појава на несакани дејства до ниво на доза од 0.3 mg/kg.

Во in vivo и во in vitro испитувањата за мутагениот потенцијал на летрозол, се покажа дека овој лек не е генотоксичен.

Во студија за канцерогеност спроведена кај стаорци-мажјаци, која траеше 104 недели, не беа забележени тумори кои биле предизвикани од примената на лекот. Кај стаорци женки пак, беше забележана намалена инциденца на бенигни и малигни тумори на дојка при сите применети дози на летрозол.

Оралната администрација на летрозол кај бремени женки стаорци резултира со мало покачување на инциденцата на фетални малформации. Но сепак, не било можно да се покаже дали ова било индиректна последица на фармаколошките дејства (инхибиција на естрогенската синтеза) или на директното дејство на летрозолот на негов својствен начин. (дел 4.3 и 4.6).

Предклиничките набљудувања се држеа до она што е асоцирано со познатите фармаколошки дејства на лекот, што е и единствен безбедносен профил за хумана употреба, изведен од анимални студии.



13

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на ексципиенти

Силика аерогел, целулоза, лактоза, магнезиум стеарат, скроб, натриум карбоксиметил скроб, хидроксипропил метилцелулоза, полиетилен гликол, талк, титаниум диоксид (E171), жолт железен оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на траење

5 години

6.4 Специјални предупредувања за начинот на чување

Лекот се чува на температура до 30°C. Да се чува во оригиналното пакување.
Да се чува вон дофат на деца !

6.5 Природа и содржина на контејнерот

PVC/PE/PVDC блистер пакување од 14, 28 или 30 таблети.

6.6 Отстранување

Неупотребениот производ се отстранува според локалните регулативи

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ

Novartis Pharma Stein, Basel, Switzerland

8. БРОЈ НА ДОЗВОЛА ЗА ПУШТАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВА РЕГИСТРАЦИЈА / ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

11. ЗАСТАПНИК ЗА Р. МАКЕДОНИЈА

Претставништво Novartis, Скопје



[Handwritten signature]
14