

# ПРЕДЛОГ ТЕКСТ НА ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

## 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Avomit/Авомит 2,5 mg филм-обложени таблети.

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 2,5 mg летрозол.

Експципиенси со познато дејство:

Една таблета содржи 63,6 mg лактоза хидрат и 0,02 mg боја тартазин (E102).

За комплетната листа на експципиенси видете во делот 6.1

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Темножолта, конвексна, тркалезна, филм-обложена таблета означена со „93“ на едната страна и „B1“ на другата страна.

## 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1 Терапевтски индикации

- Адјувантно лекување на жени во постменопауза со инвазивен ран карцином на дојка кој е позитивен за хормонски рецептори.
- Продолжено адјувантно лекување на инвазивен карцином на дојка зависен од хормони, кај жени во постменопауза кои претходно биле лекувани со стандардна адјувантна терапија со тамоксифен во период од 5 години.
- Прва линија на терапија кај жени во постменопауза со напреднат карцином на дојка зависен од хормони.
- Напреднат карцином на дојка после релапс или прогресија на болеста, кај жени со природно или вештачки индуциран ендокрин статус на постменопауза, кои претходно биле лекувани со антиестрогени.
- Неоадјувантна терапија кај жени во постменопауза со HER-2 негативен карцином на дојка кој е позитивен на хормонски рецептори, кај кои хемотерапијата не е соодветна и каде не е идицирана итна хируршка интервенција.

Ефикасноста не била демонстрирана кај пациенти со карцином на дојка кој е негативен на хормонски рецептори.

### 4.2 Дозирање и начин на употреба

#### Дозирање

*Возрасни и постари пациенти*

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

Кај пациенти со напреднат или метастатски карцином на дојка, терапијата со летрозол треба да продолжи сè додека не се утврди прогресија на туморот.

При адјувантниот и продолжениот адјувантен режим, терапијата со летрозол треба да продолжи 5 години или сè додека не настане релапс на туморот, зависно што ќе се јави прво.

Исто така, при адјувантен режим може да се преземе и последователна





терапевтска шема (летрозол 2 години проследено со тамоксифен 3 години) (видете во дел 4.4 и 5.1).

При неoadјувантниот режим, терапијата со летрозол може да продолжи од 4 до 8 месеци со цел да се воспостави оптимална редукција на туморот. Доколку одговорот не е соодветен, терапијата со летрозол треба да се прекине и да се закаже хируршка интервенција и/или да се разгледаат други можни опции за лекување за кои ќе се разговара со пациентот.

#### Педијатриска популација

Не се препорачува употреба на летрозол кај деца и адолесценти. Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на летрозол кај деца и адолесценти на возраст до 17 години. Достапните податоци се ограничени и не може да се даде препорака за дозирање.

#### Бубрежни нарушувања

Не е потребно прилагодување на дозирањето на летрозол кај пациентите со бубрежна инсуфициенција со клиренс на креатинин  $\geq 10$  ml/min. Нема доволно достапни податоци за бубрежна инсуфициенција со клиренс на креатинин понизок од 10 ml/min (погледнете во дел 4.4 и 5.2).

#### Хепатални нарушувања

Не е потребно прилагодување на дозирањето кај пациентите со слаба до умерена хепатална инсуфициенција (Child-Pugh A или B). Нема доволно достапни податоци за пациентите со тешко хепатално нарушување. Кај пациентите со тешки хепатални нарушувања (Child-Pugh C), потребен е внимателен надзор (погледнете во дел 4.4 и 5.2).

#### Начин на употреба

Авомит се зема перорално, независно од храната. Пациентот треба да ја земе пропуштената доза веднаш штом ќе се сети дека ја пропуштил. Но, ако наскоро е време за следната доза (за 2 или 3 часа), пропуштената доза треба да се прескокне, а пациентот треба да се врати на редовниот распоред на дозирање. Дозите не смеат да се удвојуваат бидејќи при дневни дози над препорачаната доза од 2,5 mg била забележана непропорционалност во системската изложеност (видете во дел 5.2).

#### **4.3 Контраиндикации**

- Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени дел 6.1.
- Ендокрин статус на предменопауза.
- Бременост (погледнете во дел 4.6).
- Доење (погледнете во дел 4.6).

#### **4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања**

##### Статус на менопауза

Кај пациентите чиј статус на менопауза е нејасен, потребно е одредување на нивото на лутеинизирачкиот хормон (LH), фоликулостимулирачкиот хормон (FSH) и/или естрадиолот пред започнување на терапијата со летрозол. Само жените со ендокрин статус на постменопауза треба да примаат летрозол.





### Бубрежни нарушувања

Летрозол не бил испитуван кај доволен број пациенти со клиренс на креатинин понизок од 10 ml/min. Пред употреба на летрозол, потребна е внимателна процена на односот за потенцијалниот ризик и придобивка кај овие пациенти.

### Хепатални нарушувања

Кај пациентите со тешки хепатални нарушувања (Child-Pugh C), системската изложеност и терминалниот полуживот биле скоро двојни во споредба со оние кај здрави доброволци. Затоа, потребен е внимателен надзор на овие пациенти (видете дел 5.2).

### Дејства врз коските

Летрозол е потентен лек за намалување на естрогенот. Кај жените кои имаат историја на остеопороза и/или фрактури, или пак, кај оние кои имаат зголемен ризик од остеопороза, потребно е одредување на минералната густина на коските со помош на објективна метода пред започнување на адјувантната и продолжената адјувантна терапија и потребно е следење за време на и после терапијата со летрозол. Треба соодветно да се започне со терапија или профилакса на остеопороза и внимателно да се следи. При адјувантниот режим, може, исто така, да се земе предвид последователна терапевтска шема (летрозол 2 години проследено со тамоксифен 3 години), зависно од безбедносниот профил на пациентот (видете дел 4.2, 4.8 и 5.1).

### Тендонитис и руптура на тетива

Тендонитис и руптура на тетива се ретка појава. Пациентите мора внимателно да се следат и да се спроведат соодветните мерки (пр., имобилизација) за зафатената тетива (видете дел 4.8)

### Други предупредувања

Треба да се избегнува истовремена употреба на летрозол со тамоксифен, други антиестрогени или терапии кои содржат естроген, затоа што овие супстанции можат да го намалат фармаколошкото дејство на летрозол (видете дел 4.5).

Бидејќи Авомит филм-обложени таблети содржат лактоза, тие не се препорачуваат кај пациенти со ретки наследни болести на неподнесување на галактоза, целосен дефицит на лактаза или малапсорпција на гликоза и галактоза.

Овој лек содржи тартазин (E102) и може да предизвика алергиски реакции.

## **4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција**

Метаболизмот на летрозол е делумно посредуван преку CYP2A6 и CYP3A4. Циметидин, кој е слаб, неспецифичен инхибитор на ензимите CYP450, не влијаел врз плазматските концентрации на летрозол. Дејството на силните инхибитори на CYP450 е непознато.

Досега, нема клиничко искуство за употребата на летрозол во комбинација со естрогени или други лекови против карцином, освен со тамоксифен. Тамоксифен, другите антиестрогени или терапиите кои содржат естроген, можат да го намалат фармаколошкото дејство на летрозол. Покрај тоа, утврдено е дека истовремената администрација на тамоксифен и летрозол значајно ги





намалува концентрациите на летрозол во плазмата. Треба да се избегнува истовремена употреба на летрозол со тамоксифен, со други антиестрогени или со естрогени.

*In vitro*, летрозол ги инхибира цитохром P450 изоензимите, 2A6 и умерено 2C19 но, клиничкото значење на оваа инхибиција не е познато. Затоа, се препорачува претпазливост при истовремено давање на летрозол со лекови чија елиминација зависи главно од овие изоензими и со лекови кои имаат тесен терапевтски индекс (на пример, фенитоин, клопидогрел).

#### **4.6 Плодност, бременост и доење**

##### Жени со статус на перименопауза или со репродуктивен потенцијал

Летрозол треба да се употребува само кај жени со јасно утврден статус на постменопауза (видете дел 4.4). Постојат извештаи за жени кај кои оваријалната функција повторно се враќа за време на терапијата со летрозол и покрај јасниот статус на постменопауза на почетокот на терапијата, затоа кога е потребно, лекарот треба да предложи соодветна контрацепција.

##### Бременост

Според искуството кај луѓе, при што биле забележани изолирани случаи на вродени дефекти (лабијална фузија, променети нетипични гениталии), летрозол може да предизвика вродени малформации кога се употребува за време на бременоста. Испитувањата кај животни покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3).

Употребата на летрозол за време на бременоста е контраиндицирана (видете дел 4.3 и 5.3).

##### Доење

Не е познато дали летрозол и неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко. Не може да се исклучи постоење на ризик за новороденчиња/бебиња. Употребата на летрозол за време на доењето е контраиндицирана (видете дел 4.3).

##### Плодност

Фармаколошкото дејство на летрозол е да го намали создавањето на естроген преку инхибиција на ароматазата. Кај жени во период на пременопауза, инхибицијата на синтезата на естроген води кон зголемување на нивоата на гонадотропин (LH, FSH) со механизам на повратна врска. Зголемените нивоа на FSH за возврат го стимулираат растот на фоликулите и може да предизвикаат овулација.

#### **4.7 Влијание врз способноста за управување со моторни возила или за ракување со машини**

Летрозол има слабо влијание врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини. Бидејќи е забележана појава на замор и зашметеност при употребата на летрозол и помалку често поспаност, се препорачува претпазливост при возење или при ракување со машини.

#### **4.8 Несакани дејства**

##### Безбедносен профил

Зачестеноста на појава на несакани дејства на летрозол главно се заснова на





податоците собрани од клиничките испитувања.

Кај околу една третина од пациентите лекувани со летрозол со метастатски режим и приближно 80% од пациентите со адјувантен режим, како и со продолжениот адјувантен режим, се забележани несакани дејства. Најголемиот дел од несаканите дејства се појавиле за време на првите неколку недели од лекувањето.

Најчесто пријавувани несакани дејства во клиничките испитувања биле напливи на топлина, хиперхолестеролемија, артралгија, замор, зголемено потење и гадење.

Важни дополнителни несакани дејства кои можат да се појават при земање на лекот летрозол се: несакани дејства на скелетниот систем како остеопороза и/или фрактури на коски и /или кардиоваскуларни појави (вклучувајќи цереброваскуларни и тромбоемболиски појави). Категоријата на зачестеност на овие несакани дејства е опишана во Табела 1.

#### Табеларен приказ на несакани дејства

Честотата на појава на несаканите дејства од летрозол главно се засноваат на податоци собрани од клиничките испитувања.

Следните несакани дејства, наведени во Табела 1, биле забележани во клиничките испитувања и за време на постмаркетиншкото искуство со летрозол:

#### **Табела 1**

Несаканите дејства се рангирани според зачестеноста, почнувајќи од најчестото и со употреба на следниот редослед: 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  $< 1/10000$ , непознати (не можат да се проценат од достапните податоци).

|                                                                                   |                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Инфекции и инфестации</b>                                                      |                                                                                                                                                                          |
| Помалку чести:                                                                    | инфекција на уринарниот тракт                                                                                                                                            |
| <b>Неоплазми, бенигни, малигни и неспецифицирани (вклучувајќи цисти и полипи)</b> |                                                                                                                                                                          |
| Помалку чести:                                                                    | Туморска болка <sup>1</sup>                                                                                                                                              |
| <b>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</b>                                      |                                                                                                                                                                          |
| Помалку чести:                                                                    | леукопенија                                                                                                                                                              |
| <b>Нарушувања на имунолошкиот систем</b>                                          |                                                                                                                                                                          |
| Непознати:                                                                        | анафилактична реакција                                                                                                                                                   |
| <b>Нарушувања на метаболизмот и исхраната</b>                                     |                                                                                                                                                                          |
| Многу чести:                                                                      | Хиперхолестеролемија                                                                                                                                                     |
| Чести:                                                                            | Анорексија, зголемен апетит                                                                                                                                              |
| <b>Психијатриски нарушувања</b>                                                   |                                                                                                                                                                          |
| Чести:                                                                            | Депресија                                                                                                                                                                |
| Помалку чести:                                                                    | Анксиозност (вклучувајќи нервоза), иритабилност                                                                                                                          |
| <b>Нарушувања на нервниот систем</b>                                              |                                                                                                                                                                          |
| Чести:                                                                            | Главоболка, вртоглавица                                                                                                                                                  |
| Помалку чести:                                                                    | Поспаност, несоница, нарушена меморија, дисестезија (вклучувајќи парестезија, хипоестезија), нарушување на вкусот, цереброваскуларна незгода, синдром на карпапен тунал. |
| <b>Нарушувања на очите</b>                                                        |                                                                                                                                                                          |
| Помалку чести:                                                                    | Катаракта, иритација на очите, заматен вид                                                                                                                               |





|                                                                    |                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Срцеви нарушувања</b>                                           |                                                                                                                                                                                    |
| Чести:                                                             | Палпитации <sup>1</sup>                                                                                                                                                            |
| Помалку чести:                                                     | Тахикардија, исхемични срцеви настани (вклучувајќи нови или влошени случаи на ангина, ангина за која има потреба од хируршка интервенција, миокарден инфаркт и миокардна исхемија) |
| <b>Васкуларни нарушувања</b>                                       |                                                                                                                                                                                    |
| Многу чести:                                                       | Напливи на топлина                                                                                                                                                                 |
| Чести:                                                             | Хипертензија                                                                                                                                                                       |
| Помалку чести:                                                     | Тромбофлебитис (вклучувајќи површен и тромбофлебитис на длабоки вени)                                                                                                              |
| Ретки:                                                             | Пулмонален емболизам, артериска тромбоза, цереброваскуларен инфаркт                                                                                                                |
| <b>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</b>         |                                                                                                                                                                                    |
| Помалку чести:                                                     | Диспнеа, кашлица                                                                                                                                                                   |
| <b>Гастроинтестинални нарушувања</b>                               |                                                                                                                                                                                    |
| Чести:                                                             | Гадење, диспепсија <sup>1</sup> , констипација, абдоминална болка, дијареа, повраќање                                                                                              |
| Помалку чести:                                                     | сува уста, стоматитис <sup>1</sup>                                                                                                                                                 |
| <b>Хепатобилијарни нарушувања</b>                                  |                                                                                                                                                                                    |
| Помалку чести:                                                     | Покачени хепатални ензими, хипербилирубинемија, жолтица                                                                                                                            |
| Непознати:                                                         | Хепатитис                                                                                                                                                                          |
| <b>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</b>                     |                                                                                                                                                                                    |
| Многу чести                                                        | Зголемено потење                                                                                                                                                                   |
| Чести:                                                             | Алопеција, исип (вклучувајќи еритематозен, макулопапуларен, псоријаформен и везикуларен исип), сува кожа                                                                           |
| Помалку чести:                                                     | Пруритус, уртикарија                                                                                                                                                               |
| Непознати:                                                         | Ангиедем, токсична епидермална некролиза, мултиформна еритема                                                                                                                      |
| <b>Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво</b> |                                                                                                                                                                                    |
| Многу чести:                                                       | Артралгија                                                                                                                                                                         |
| Чести:                                                             | Мијалгија, болки во коските <sup>1</sup> , остеопороза, фрактури на коските, артритис                                                                                              |
| Помалку чести:                                                     | Тендонитис                                                                                                                                                                         |
| Ретки:                                                             | Руптура на тетива                                                                                                                                                                  |
| Непознати                                                          | Тригер прст                                                                                                                                                                        |
| <b>Бубрежни и уринарни нарушувања</b>                              |                                                                                                                                                                                    |
| Помалку чести:                                                     | Зголемена уринарна зачестеност                                                                                                                                                     |
| <b>Нарушувања на репродуктивниот систем и градите</b>              |                                                                                                                                                                                    |
| Чести:                                                             | Вагинално крвање                                                                                                                                                                   |
| Помалку чести:                                                     | Вагинален исцедок, вагинална сувост, болка во градите                                                                                                                              |
| <b>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација</b>    |                                                                                                                                                                                    |
| Многу чести:                                                       | Замор (вклучувајќи астенија, малаксаност)                                                                                                                                          |
| Чести:                                                             | Периферен едем, болка во градите                                                                                                                                                   |
| Помалку чести:                                                     | Општ едем, мукозна сувост, жед, пирексија                                                                                                                                          |
| <b>Истражувања</b>                                                 |                                                                                                                                                                                    |





|                |                                 |
|----------------|---------------------------------|
| Чести:         | Зголемување на телесната тежина |
| Помалку чести: | Губење на телесната тежина      |

<sup>1</sup> Несакани дејства на лекот забележани само при метастатски режим

При адјувантниот терапевтски режим, некои несакани дејства биле забележани со значително различна зачестеност. Во следните табели се наведени информации за значајните разлики кај терапија со летрозол наспроти тамоксифен монотерапија и летрозол-тамоксифен последователна терапија:

**Табела 2: Адјувантна монотерапија со летрозол наспроти монотерапија со тамоксифен - несакани дејства со значајни разлики**

|                                                     | Летрозол зачестеност на појава            |                                                | Тамоксифен, зачестеност на појава        |                                                |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                     | N=2448                                    |                                                | N=2447                                   |                                                |
|                                                     | За време на лекување (Просечно време 5 г) | Кога било по рандомизација (Просечно време 8г) | За време на лекување (Просечно време 5г) | Кога било по рандомизација (Просечно време 8г) |
| Фрактура на коски                                   | 10,2%                                     | 14,7%                                          | 7,2%                                     | 11,4%                                          |
| Остеопороза                                         | 5,1%                                      | 5,1%                                           | 2,7%                                     | 2,7%                                           |
| Тромбоемболиски настани                             | 2,1%                                      | 3,2%                                           | 3,6%                                     | 4,6%                                           |
| Миокарден инфаркт                                   | 1,0%                                      | 1,7%                                           | 0,5%                                     | 1,1%                                           |
| Ендометријална хиперплазија/ендометријален карцином | 0,2%                                      | 0,4%                                           | 2,3%                                     | 2,9%                                           |

**Напомена:** „За време на лекување“ опфаќа 30 дена по последната доза. „Кога било“ опфаќа период на следење по завршување или прекин на лекувањето при испитувањето.

Разликите биле засновани на сооднос на ризик и интервали на доверба од 95%.

**Табела 3: Последователна терапија наспроти монотерапија со летрозол - несакани дејства со значајни разлики**

|                                          | Монотерапија со Летрозол | Летрозол - тамоксифен | > Тамоксифен - >Летрозол |
|------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
|                                          | N=1535                   | N=1527                | N=1541                   |
|                                          | 5 години                 | 2 год.-> 3 год        | 2 год.-> 3 год           |
| Фрактури на коски                        | 10,0%                    | 7,7%*                 | 9,7%                     |
| Ендометријални пролиферативни заболувања | 0,7%                     | 3,4%**                | 1,7%**                   |
| Хиперхолестеролемија                     | 52,5%                    | 44,2%*                | 40,8%*                   |
| Топли напливи                            | 37,6%                    | 41,7%**               | 43,9%**                  |
| Вагинално крварење                       | 6,3%                     | 9,6%**                | 12,7%**                  |





\* Значително помалку отколку при монотерапија со летрозол  
\*\* Значително повеќе отколку при монотерапија со летрозол  
Забелешка : Периодот на известување е за време на терапијата или во период од 30 дена по прекилот на терапијата

### Опис на одбрани несакани дејства

#### *Срцеви несакани дејства*

При адјувантниот режим, покрај податоците наведени во Табела 2, биле забележани и следните несакани дејства за летрозол и тамоксифен, соодветно (при просечно времетраење на терапијата од 60 месеци плус 30 дена): ангина при која има потреба од хируршка интервенција (1,0% наспроти 1,0%); срцева слабост (1,1% наспроти 0,6%); хипертензија (5,6% наспроти 5,7%); цереброваскуларна незгода/транзитoren исхемичен мозочен удар (2,1% наспроти 1,9%).

При продолжена адјувантна терапија со летрозол (просечно времетраење на терапија од 5 години) и плацебо (просечно времетраење на терапија од 3 години) соодветно биле забележани: ангина при која има потреба од хируршка интервенција (0,8% наспроти 0,6%); нов случај или влошување на ангина (1,4% наспроти 1,0%); миокарден инфаркт (1,0% наспроти 0,7%); тромбоемболиски настан\* (0,9% наспроти 0,3%); мозочен удар/транзитoren исхемичен мозочен удар\* (1,5% наспроти 0,8%).

Настаните обележани со \* биле статистички значително различни во двете терапевтски групи.

#### *Несакани реакции на скелетниот систем*

За безбедносни податоци од адјувантниот режим поврзани со скелетниот систем, видете ја Табела 2.

При продолжената адјувантна терапија, кај значително повеќе пациенти лекувани со летрозол, биле забележани фрактури на коските или остеопороза (фрактури на коски 10,4% и остеопороза 12,2%) во споредба со пациентите во плацебо групата (5,8% и 6,4%, соодветно). Просечното времетраење на терапијата изнесувало 5 години за летрозол во споредба со 3 години за плацебо.

### **Пријавување на несаканите дејства**

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

### **4.9 Предозирање**

Биле забележани изолирани случаи на предозирање со летрозол. Не постои специфично лекување за предозирање. Терапијата треба да биде симптоматска и супортивна.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

### **5.1 Фармакодинамика**





Фармакотерапевтска група: Ендокрина терапија. Хормонски антагонист и слични лекови: ароматаза инхибитори, АТС код: L02BG04

### Фармакодинамски дејства

Елиминацијата на естроген посредуваниот стимул за раст е предуслов за одговор на туморот во случаи каде растот на туморското ткиво зависи од присуството на естрогени и се употребува ендокрина терапија. Кај жени кои се во период на постменопауза, естрогените претежно потекнуваат од активноста на ензимот ароматаза кој ги претвора адrenalните андрогени, примарно андростендионот и тестостеронот, во естрон и естрадиол. Според тоа, супресијата на биосинтезата на естрогенот во периферните ткива и во канцерогеното ткиво може да се постигне преку специфично инхибирање на ензимот ароматаза.

Летрозол е нестероиден инхибитор на ароматаза. Го инхибира ензимот ароматаза по пат на компетитивно врзување со хем групата од ароматаза цитохром P450, што води до редукција на биосинтезата на естроген во сите ткива каде што е присутна.

Кај здрави жени кои се во период на постменопауза, еднократните дози од 0,1 mg, 0,5 mg и 2,5 mg летрозол го снижиле серумскиот естрон и естрадиол за 75%, 78% и 78% од почетната вредност, соодветно. Максималното снижување се постигнува за 48-78 часа.

Кај пациенти кои се во период на постменопауза со карцином на дојка во напредна фаза, дневните дози од 0,1 до 5 mg ја снижиле плазматската концентрација на естрадиол, естрон и естрон сулфат за 75 - 95% од почетната вредност кај сите лекувани пациенти. При дози од 0,5 mg и повисоки, многу од вредностите на естрон и естрон сулфат се под границата на детекција во анализите, укажувајќи дека со овие дози се постигнува повисока супресија на естроген. Супресијата на естроген била одржувана за време на терапијата кај сите овие пациенти.

Летрозол е високо специфичен во инхибирањето на активноста на ароматазата. Не било забележано нарушување на адrenalната стероидогенеза. Не биле откриени клинички значајни промени во плазматските концентрации на кортизолот, алдостеронот, 11-деоксикортизол, 17-хидрокси-прогестеронот и АСТН ниту во плазматската активност на ренин, помеѓу пациентите кои се во период на постменопауза и се лекувани со дневна доза на летрозол од 0,1 до 5 mg. Тестот со АСТН стимулација кој бил спроведен по 6 и 12 недели од терапијата со дневни дози од 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg и 5 mg не укажале на намалување на создавањето на алдостерон или кортизол. Затоа, нема потреба од глукокортикоиден и минералокортикоиден надомест.

Не биле забележани промени во плазматските концентрации на андрогените (андростендион и тестостерон) кај здрави жени кои се во период на постменопауза по еднократни дози на летрозол од 0,1 mg, 0,5 mg и 2,5 mg или во плазматската концентрација на андростендион кај пациенти лекувани со дневни дози од 0,1 до 5 mg, што укажува дека блокадата на естрогенската биосинтеза не води до акумулација на андрогени прекурсори. Летрозолот не влијаел врз нивоата на LH и FSH во плазмата кај пациентите, ниту на тироидната функција, што е проценето при тестот за преземање на TSH, T4, и T3.

### Адјувантна терапија

### Испитување BIG 1-98





BIG 1-98 било мултицентрично, двојно слепо испитување при кое повеќе од 8000 жени кои се во период на постменопауза со карцином на дојка кој е позитивен за хормонски рецептори и е во рана фаза биле рандомизирани на една од следните терапии:

- A. тамоксифен 5 години;
- B. летрозол 5 години;
- C. тамоксифен 2 години проследено со летрозол 3 години;
- D. летрозол 2 години проследено со тамоксифен 3 години.

Примарната цел била преживување без појава на болест (DFS); секундарни цели на ефикасност биле: време до појава на далечни метастази (TDM), преживување без појава на болест (DDFS), вкупно преживување (OS), преживување без појава на системска болест (SDFS), инвазивен контралатерален карцином на дојка и време до повторна појава на карцином на дојка.

*Резултати за ефикасност при просечно следење од 26 и 60 месеци*

Податоците во Табела 4 се однесуваат на резултатите од Анализа на главните цели (англ. *Primary Core Analysis, PCA*) според податоците од групите со монотерапија (A и B) и од групите со премин од еден на друг лек (C и D) при просечно времетраење на терапијата од 24 месеци со просечно следење од 26 месеци и при просечно времетраење на терапијата од 32 месеци со просечно следење од 60 месеци.

Петгодишните стапки на DFS биле 84% за летрозол и 81,4% за тамоксифен.

**Табела 4: Primary Core Analysis: Преживување без појава на болест и вкупно преживување при просечно следење од 26 месеци и просечно следење од 60 месеци (ITT популација)**

|                                                                                            | Primary Core Analysis               |                      |                                  |                                     |                      |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------------------|
|                                                                                            | Просечно време на следење 26 месеци |                      |                                  | Просечно време на следење 60 месеци |                      |                                  |
|                                                                                            | Летрозол<br>N=4003                  | Тамоксифен<br>N=4007 | HR <sup>1</sup><br>(95% CI)<br>P | Летрозол<br>N=4003                  | Тамоксифен<br>N=4007 | HR <sup>1</sup><br>(95% CI)<br>P |
| Преживување без појава на болест (примарна) настани (дефиниција на протокол <sup>2</sup> ) | 351                                 | 428                  | 0,81<br>(0,70, 0,93)<br>0,003    | 585                                 | 664                  | 0,86<br>(0,77, 0,96)<br>0,008    |
| Вкупно преживување (секундарна) Број на смртни случаи                                      | 166                                 | 192                  | 0,86<br>(0,70, 1,06)             | 330                                 | 374                  | 0,87<br>(0,75, 1,01)             |

HR-стапка на опасност; CI- Интервал на доверба

<sup>1</sup> Log rank тест, поделен по опција за рандомизација и употреба на хемотерапија (да/не)

<sup>2</sup> DFS настани: повторна појава во локализирана регија, далечни метастази, инвазивен контралатерален карцином на дојка, втора (не се јавува на дојка) примарна малигност, смрт од која било причина без претходен карцином.





Резултати при просечно следење од 96 месеци (само групите со монотерапија)

Анализата на групи со монотерапија (англ. *Monotherapy Arms Analysis*, МАА) и долготрајно ревидирање на ефикасноста на монотерапијата со летрозол во споредба со монотерапијата со тамоксифен (просечно времетраење на адјувантната терапија: 5 години) е дадено во Табела 5.

**Табела 5** Анализа на групи со монотерапија: Вкупно преживување без појава на болест при просечно следење од 96 месеци (ITT популација)

|                                                          | Летрозол<br>N=2463 | Тамоксифен<br>N=2459 | Степен<br>опасност <sup>1</sup><br>(95% CI) | на Р Вредност |
|----------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|---------------------------------------------|---------------|
| Преживување без појава на болест (примарно) <sup>2</sup> | 626                | 698                  | 0,87 (0,78, 0,97)                           | 0,01          |
| Време до далечни метастази (секундарно)                  | 301                | 342                  | 0,86 (0,74, 1,01)                           | 0,06          |
| Вкупно преживување (секундарно) – смртни случаи          | 393                | 436                  | 0,89 (0,77, 1,02)                           | 0,08          |
| Цензурирана анализа на DFS3                              | 626                | 649                  | 0,83 (0,74, 0,92)                           |               |
| Цензурирана анализа на OS3                               | 393                | 419                  | 0,81 (0,70, 0,93)                           |               |

<sup>1</sup> Log rank тест, поделен по опција за рандомизација и употреба на хемотерапија (да/не)

<sup>2</sup> DFS настани: повторна појава во локализирана регија, далечни метастази, инвазивен контралатерален карцином на дојка, втора (не се јавува на дојка) примарна малигност, смрт од која било причина без претходен карцином.

<sup>3</sup> Опсервација во цензурирана група со тамоксифен на датумот на селективно преминување на летрозол

#### Анализа на последователната терапија (STA)

Анализата на последователната терапија (англ. *Sequential Treatments Analysis*, STA) се однесува на второто примарно прашање од BIG-98, односно дали последователната терапија со тамоксифен и летрозол би била супериорна во однос на монотерапијата. Не биле забележани значителни разлики во DSF, OS, SDFS или DDFS при преминот од еден на друг лек во однос на монотерапијата (Табела 6).

**Табела 6:** Анализа на последователна терапија на преживување без појава на болест со летрозол како иницијален ендокрин лек (STA популација на преминување)

|                       | N    | Број на настани <sup>1</sup> | Степен на опасност <sup>2</sup> | (97,5% интервал на доверба) | Сох модел Р-вредност |
|-----------------------|------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| [Летрозол→]Тамоксифен | 1460 | 254                          | 1,03                            | (0,84, 1,26)                | 0,72                 |
| Летрозол              | 1464 | 249                          |                                 |                             |                      |

<sup>1</sup> Дефиниција на протоколот вклучувајќи втора (не се јавува на дојка) примарна малигност по премин од еден на друг лек / над две години

<sup>2</sup> Прилагодено со примена на хемотерапија

Не биле забележани значајни разлики во DFS, OS, SDFS или DDFS кај која било од STA од споредби на рандомизирани парови (Табела 7).





**Табела 7: Анализи на последователни лекувања од рандомизација (STA-R) на преживување без појава на болест (ITT STA-R популација)**

|                                                            | Летрозол → Тамоксифен | Летрозол                |
|------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Број на пациенти                                           | 1540                  | 1546                    |
| Број на пациенти со појава на DFS (дефиниција на протокол) | 330                   | 319                     |
| Степен на опасност <sup>1</sup> (99% CI)                   | 1,04 (0,85, 1,27)     |                         |
|                                                            | Летрозол → Тамоксифен | Тамоксифен <sup>2</sup> |
| Број на пациенти                                           | 1540                  | 1548                    |
| Број на пациенти со појави на DFS (дефиниција на протокол) | 330                   | 353                     |
| Степен на опасност <sup>1</sup> (99% CI)                   | 0,92 (0,75, 1,12)     |                         |

<sup>1</sup> Прилагодено со примена на хемотерапија (да/не)

<sup>2</sup> 626 (40%) пациенти кои селективно преминале на летрозол по групата на тамоксифен незаслепено во 2005.

#### Испитување D2407

Испитувањето D2407 било отворено, рандомизирано, мултицентрично испитување на веќе одобрената безбедност на лекот наменето за споредба на дејствата на адјувантната терапија со летрозол и тамоксифен врз коскената минерална густина (BMD) и серумските липидни профили. Вкупно 262 пациенти биле или на летрозол 5 години или на тамоксифен 2 години проследено со летрозол 3 години.

На 24 месеци, била утврдена статистички значајна разлика во примарната крајна цел; BMD (L2-L4) на лумбалниот дел од 'рбетот покажал просечно намалување од 4,1% за летрозол во споредба со просечно зголемување од 0,3% за тамоксифен.

Ниту еден пациент со нормална почетна вредност за BMD не добил остеопороза за време од 2 години од терапијата, а само еден пациент со остеопенија на почетокот (Т бод од - 1,9) развил остеопороза за време на лекувањето (процена од централен преглед).

Резултатите од вкупниот BMD за колк биле слични со оние за лумбалниот дел на 'рбетот но, помалку нагласени.

Немало значајна разлика помеѓу терапиите во однос на стапката на фрактури - 15% во групата со летрозол и 17% во групата со тамоксифен.

Просечното ниво на вкупен холестерол во групата со тамоксифен било намалено за 16% по 6 месеци во споредба со почетната вредност и ова намалување било одржано при последователните посети до 24 месеци. Во групата со летрозол нивото на вкупен холестерол било релативно стабилно со текот на времето, што укажува на статистички значајна разлика во корист на тамоксифенот во кое било време.

#### Продолжена адјувантна терапија (MA-17)

При едно мултицентрично, двојно слепо, рандомизирано, плацебо контролирано испитување (MA-17), повеќе од 5100 жени кои се во период на постменопауза со карцином на дојка кој е позитивен за рецептори или непознат карцином на дојка, кои ја завршиле адјувантната терапија со тамоксифен (4,5 до 6 години), биле рандомизирани или на летрозол или на плацебо во период од 5 години. Примарна крајна цел била преживување без појава на болест, дефинирана како





интервал помеѓу рандомизацијата и најраната појава на повторно појавување во локализирана регија, далечни метастази или контралатерален карцином на дојка.

Првата планирана привремена анализа при просечно следење од околу 28 месеци (25% од пациентите биле следени најмалку 38 месеци) покажала дека лекот летрозол значително го намалил ризикот од повторна појава на карцином на дојка за 42% во споредба со плацебо (HR 0,58; 95% CI 0,45, 0,76; P=0,00003). Придобивката во корист на летрозол била забележана независно од нодалниот статус. Немало значајна разлика во вкупното преживување: (летрозол 51 смртен случај; плацебо 62; HR 0,82; 95% CI 0,56, 1,19).

Како последица на тоа, по првата меѓувремена анализа испитувањето било отворено и продолжило како отворено и на пациентите од групата со плацебо им било дозволено да преминат на летрозол во период од 5 години. Повеќе од 60% од соодветните пациенти (без појава на болест при отворањето) избрале да преминат на летрозол. Крајната анализа вклучила 1551 жени кои преминале од плацебо на летрозол во просек од 31 месец (во опсег од 12 до 106 месеци) по завршувањето на адјувантната терапија со тамоксифен. Просечното времетраење на терапијата со летрозол по преминот изнесувало 40 месеци. Крајната анализа спроведена при просечно следење од 62 месеци го потврдила значајното намалување на ризикот од повторна појава на карцином на дојка со летрозол.

**Табела 8: Преживување без појава на болест и вкупно преживување (Модифицирана ITT популација)**

|                                                                                                       | Просечно следење 28 месеци <sup>1</sup> |                   |                                              | Просечно следење 62 месеци |                   |                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------------------------|
|                                                                                                       | Летрозол<br>N=2582                      | Плацебо<br>N=2586 | HR<br>(95% CI) <sup>2</sup><br>P<br>вредност | Летрозол<br>N=2582         | Плацебо<br>N=2586 | HR<br>(95% CI) <sup>2</sup><br>P<br>вредност |
| <b>Преживување без појава на болест<sup>3</sup></b>                                                   |                                         |                   |                                              |                            |                   |                                              |
| Настани                                                                                               | 92 (3,6%)                               | 155 (6,0%)        | 0,58<br>(0,45,0,76)<br>0,00003               | 209 (8,1%)                 | 286 (11,1%)       | 0,75<br>(0,63,0,89)                          |
| 4-годишна DFS стапка                                                                                  | 94,4%                                   | 89,8%             |                                              | 94,4%                      | 91,4%             |                                              |
| <b>Преживување без појава на болест<sup>3</sup>, вклучувајќи и смртни случаи од која било причина</b> |                                         |                   |                                              |                            |                   |                                              |
| Настани                                                                                               | 122 (4,7%)                              | 193 (7,5%)        | 0,62<br>(0,49,0,78)                          | 344 (13,3%)                | 402 (15,5%)       | 0,89<br>(0,77, 1,03)                         |
| 5-годишна DFS стапка                                                                                  | 90,5%                                   | 80,8%             |                                              | 88,8%                      | 86,7%             |                                              |
| Далечни метастази                                                                                     |                                         |                   |                                              |                            |                   |                                              |
| Настани                                                                                               | 57 (2,2%)                               | 93 (3,6%)         | 0,61<br>(0,44, 0,84)                         | 142 (5,5%)                 | 169 (6,5%)        | 0,88<br>(0,70, 1,10)                         |
| <b>Вкупно преживување</b>                                                                             |                                         |                   |                                              |                            |                   |                                              |
| Смртни случаи                                                                                         | 51 (2,0%)                               | 62 (2,4%)         | 0,82<br>(0,56,                               | 236 (9,1%)                 | 235 (9,0%)        | 1,13<br>(0,95, 1,36)                         |





|                            |    |    |       |                            |                            |                      |
|----------------------------|----|----|-------|----------------------------|----------------------------|----------------------|
| Смртни случаи <sup>4</sup> | -- | -- | 1,19) | 236 <sup>5</sup><br>(9,1%) | 170 <sup>6</sup><br>(6,6%) | 0,78<br>(0,64, 0,96) |
|----------------------------|----|----|-------|----------------------------|----------------------------|----------------------|

HR=Степен на опасност, CI= интервал на доверба

<sup>1</sup>Кога испитувањето било отворено во 2003, 1551 пациент од рандомизирана група на плацебо (60% оние погодни за префрлање на друг лек-т.е. кои биле без појава на болест) биле префрлени на летрозол во просек од 31 месец од рандомизацијата. Анализите дадени овде ја игнорирале селективноста на преминот.

<sup>2</sup>Поделени по рецепторен статус, нодален статус и претходна адјувантна хемотерапија.

<sup>3</sup>Дефиниција на протокол на настани на преживување без појава на болест: повторна појава во локализиран предел, далечни метастази или контралатерален карцином на дојка.

<sup>4</sup>Истражувачка анализа која ги цензурира времињата на следење на датумот на премин (ако се случил) во плацебо групата.

<sup>5</sup>Просечно следење од 62 месеци.

<sup>6</sup>Просечно следење до премин (ако се случил) 37 месеци.

Во МА-17 подиспитување на коските во кое истовремено се применувани калциум и витамин D, забележано е поголемо намалување во BMD во однос на почетните вредности во групата која примала летрозол споредено со оние кои примале плацебо. Единствена статистички значајна разлика е забележана после 2 години и се однесува на вкупниот BMD на колк (средно намалено ниво од 3,8% кај летрозол наспроти средно намалено ниво од 2,0% кај плацебо).

Во МА-17 подиспитување на липиди немало значајни разлики помеѓу летрозол и плацебо во вкупен холестерол или која било липидна фракција.

Во ревидирано подиспитување на квалитет на живот, не биле забележани значајни разлики помеѓу терапиите во вкупниот резултат на физичката компонента или вкупниот резултат на менталната компонента или во кој било основен резултат на скалата SF-36. Според скалата MENQOL, значајно повеќе жени во групата со летрозол отколку во групата со плацебо, биле најмногу засегнати (вообичаено во првата година од терапијата) од оние симптоми кои потекнуваат од намалувањето на естрогенот - напливи на топлина и вагинална сувост. Симптом кој бил непријатен за најголемиот дел од пациентите во двете тераписки групи бил болка во мускулите со статистички значајна разлика во корист на плацебо.

### Неоадјувантна терапија

Едно двојно слепо испитување (P024) било спроведено кај 337 пациенти кои се во период на постменопауза со карцином на дојка рандомизирани или на летрозол од 2,5 mg во период од 4 месеци или на тамоксифен во период од 4 месеци. На почетокот сите пациенти биле во туморски стадиум T2-T4c, N0-2, M0, ER и/или PgR позитивен и ниту еден од пациентите не се квалификувал за хируршка интервенција со зачувување на дојката. Според клиничката процена, биле забележани 55% објективни одговори во групата со летрозол наспроти 36% во групата со тамоксифен ( $P<0,001$ ). Овој наод бил постојано потврдан со ултразвук (летрозол 35% наспроти тамоксифен 25%,  $P=0,04$ ) и мамографија (летрозол 34% наспроти тамоксифен 16%,  $P<0,001$ ). Вкупно 45% од пациентите во групата со летрозол наспроти 35% од пациентите во групата со тамоксифен





( $P=0,02$ ) биле подложени на терапија со зачувување на дојката). За време на предоперативниот период на лекување од 4 месеци, 12% од пациентите лекувани со летрозол и 17% од пациентите лекувани со тамоксифен имале прогресија на болеста при клиничката процена.

#### Терапија од прва линија

Едно контролирано двојно слепо испитување било спроведено за споредба на летрозол 2,5 mg во однос на тамоксифен 20 mg како терапија од прва линија кај жени кои се во период на постменопауза со напреднат карцином на дојка. Кај 907 жени, летрозол бил супериорен во споредба со тамоксифен во времето до прогресија (примарна цел) и во вкупниот објективен одговор, време до неуспех на терапијата и клиничка придобивка.

Резултатите се сумирани во Табела 9:

**Табела 9: Резултати при просечно следење од 32 месеци**

| Променлива                             | Статистика              | Летрозол<br>N=453  | Тамоксифен<br>N=454 |
|----------------------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------|
| Време до прогресија                    | Просек                  | 9,4 месеци         | 6,0 месеци          |
|                                        | (95% CI за просек)      | (8,9, 11,6 месеци) | (5,4, 6,3 месеци)   |
|                                        | Степен на ризик (HR)    | 0,72               |                     |
|                                        | (95% CI за HR)          | (0,62, 0,83)       |                     |
| Стапка на објективна<br>Реакција (ORR) |                         | $P<0,0001$         |                     |
|                                        | CR+PR                   | 145 (32%)          | 95 (21%)            |
|                                        | (95% CI за стапка)      | (28, 36%)          | (17, 25%)           |
|                                        | Веројатност             | 1,78               |                     |
|                                        | (95% CI за веројатност) | (1,32, 2,40)       |                     |
|                                        |                         | $P=0,0002$         |                     |

Времето до прогресија било значително подолго, а стапката на реакција значително повисока за летрозол независно од тоа дали била дадена адјувантна антиестрогенска терапија. Времето до прогресија било значително подолго за летрозол независно од доминантното место на заболувањето. Просечното време до прогресија изнесувало 12,1 месец за летрозол и 6,4 месеци за тамоксифен само кај пациентите со заболување на меките ткива и просечно 8,3 месеци за летрозол и 4,6 месеци за тамоксифен кај пациентите со висцерални метастази.

Дизајнот на испитувањето им овозможил на пациентите по прогресијата да преминуваат на друга терапија или да бидат исклучени од испитувањето. Околу 50% од пациентите преминале во спротивната терапевтска група и преминот бил практично завршен за 36 месеци. Просечното време за премин изнесувало 17 месеци (од летрозол на тамоксифен) и 13 месеци (од тамоксифен на летрозол).

Терапијата со летрозол како терапија од прва линија за карцином на дојка во напредната фаза резултирала со просечно вкупно преживување од 34 месеци во споредба со 30 месеци за тамоксифен (logrank тест  $P=0,53$ , незначајно). Отсуството на предност за летрозол за вкупното преживување може да се објасни со дизајнот на испитувањето кое овозможува премин.





### Терапија од втора линија

Биле спроведени две добро контролирани клинички испитувања и биле споредувани две дози на летрозол (0,5 mg и 2,5 mg) со мегестрол ацетат и со аминоклутетимид, соодветно, кај жени кои се во период на постменопауза со карцином на дојка во напредна фаза и кои претходно биле лекувани со антиестрогени.

Времето до прогресија не било значајно различно помеѓу летрозол 2,5 mg и мегестрол ацетат ( $P=0,07$ ). Статистички значајни разлики биле забележани во корист на летрозол 2,5 во споредба со мегестрол ацетат во вкупната објективна стапка на туморска реакција (24% наспроти 16%,  $P=0,04$ ) и во времето до неуспех на лекувањето ( $P=0,04$ ). Вкупното преживување не било значајно различно помеѓу двете групи ( $P=0,2$ ).

Во второто испитување, стапката на одговор не била значајна различна помеѓу летрозол 2,5 mg и аминоклутетимид ( $P=0,06$ ). Летрозол од 2,5 mg бил статистички супериорен во однос на аминоклутетимид за времето до прогресија ( $P=0,008$ ), времето до неуспех на терапијата ( $P=0,003$ ) и вкупното преживување ( $P=0,002$ ).

### Карцином на градите кај мажите

Употребата на летрозол кај мажи со карцином на градите не била испитана.

## **5.2 Фармакокинетика**

### Апсорпција

Летрозол се апсорбира брзо и целосно од гастроинтестиналниот тракт (просечна апсолутна биорасположивост: 99,9%). Храната малку ја намалува стапката на апсорпција (просечно  $t_{max}$  од 1 час на гладно наспроти 2 часа по земање на храна и просечно  $C_{max}$   $129 \pm 20,3$  pmol/l на гладно наспроти  $98,7 \pm 18,6$  pmol/l по земање храна), но степенот на апсорпција (AUC) не е променет. Слабото дејство врз стапката на апсорпција не се смета за клинички значајно и затоа летрозол може да се зема независно од времето на земање храна.

### Дистрибуција

Околу 60% од летрозолот се врзува за плазматските протеини, главно за албуминот (55%). Концентрацијата на летрозол во еритроцитите изнесува околу 80% од оној во плазмата. По администрација на 2,5 mg  $^{14}C$ -обележан летрозол, околу 82% од радиоактивноста во плазмата била од непроменетото соединение. Според тоа, системската изложеност на метаболитите е ниска. Летрозол брзо и широко се дистрибуира до ткивата. Неговиот претпоставен обем на дистрибуција при стабилна состојба е околу  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

### Биотрансформација

Метаболниот клиренс до фармаколошки неактивен карбинолен метаболит е главниот пат на елиминација на летрозол ( $CL_m = 2,1$  l/h), но е релативно бавен во споредба со хепаталниот крвоток (околу 90 l/h). Било утврдено дека цитохром P450 изоензимите 3A4 и 2A6 можат да го претвораат летрозол во негови метаболити. Формирањето на мали неидентификувани метаболити и директната ренална и фекална екскреција имаат само мала улога во вкупната елиминација на летрозол. За две недели по администрацијата на 2,5 mg  $^{14}C$ -обележан летрозол кај здрави доброволци кои се во период на постменопауза,  $88,2 \pm 7,6\%$  од радиоактивноста била пронајдена во урината, а





3,8 ± 0,9% во фецесот. Најмалку 75% од радиоактивноста пронајдена во урината до 216 часа (84,7 ± 7,8% од дозата) била последица на глукуронидот од карбинолниот метаболит, околу 9% на два неидентификувани метаболити и 6% на непроменет летрозол.

### Елиминација

Забележаниот краен полуживот на елиминација во плазмата е приближно 2 до 4 дена. По дневна администрација на доза од 2,5 mg, нивото на рамнотежа се постигнува за 2 до 6 недели. Концентрацијата во плазмата во состојба на рамнотежа е околу 7 пати повисока од концентрацијата измерена по еднакратна доза од 2,5 mg, а од 1,5 до 2 пати повисока отколку вредностите во состојба на рамнотежа предвидена од концентрацијата измерена по еднакратна доза што укажува на блага нелинеарност во фармакокинетиката на летрозол по дневна администрација на 2,5 mg. Бидејќи нивоата на рамнотежа се одржуваат со текот на времето, може да се заклучи дека не настанува континуирана акумулација на летрозол.

Линейность/не-линейность

Фармакокинетиката на летрозол била пропорционална на дозата по еднократни перорални дози до 10 mg (опсег на дози: од 0,01 до 30 mg) и по дневни дози од 1,0 mg (опсег на доза од 0,1 до 5 mg). По еднократна перорална доза од 30 mg имало благо над-пропорционално зголемување на вредноста за AUC. Над-пропорционалноста на дозата најверојатно се должи на заситување на процесите на метаболна елиминација. Биле постигнати нивоа на рамнотежа по 1 до 2 месеци при сите тестирани режими на дозирање (0,1-5,0 mg дневно).

### Посебни популации

Постари лица

Возраста немала влијание врз фармакокинетиката на летрозол.

### Бубрежни нарушувања

При едно испитување во кое биле вклучени 19 доброволци со различни степени на бубрежна функција (24 часовен клиренс на креатинин 9-116 ml/min), не било забележано дејство врз фармакокинетиката на летрозол по еднакратна доза од 2,5 mg. Покрај горното испитување во кое било оценето влијанието на бубрежното нарушување врз летрозол, била извршена и коваријациона анализа на податоците на две главни испитувања (Испитување AR/BC2 и Испитување AR/BC3). Пресметаниот клиренс на креатинин (CLcr) (Испитување AR/BC2 опсег од 19 до 187 mL/min, Испитување AR/BC3 опсег, од 10 до 180 ml/min) не покажал статистички значајна поврзаност помеѓу најниската плазматската концентрација на летрозол при рамнотежа (Cmin). Дополнително, податоците од испитувањето AR/BC2 и испитувањето AR/BC3 при метастатски карцином на дојка од втора линија не покажале несакано дејство на летрозол врз CLcr или нарушување на бубрежната функција. Затоа, не е потребно прилагодување на дозата за пациенти со бубрежно нарушување (CLcr $\geq$ 10mL/min). Достапни се малку информации за пациенти со тешко нарушување на бубрежната функција (CLcr<10mL/min).

### Хепатални нарушувања

При едно слично испитување во кое биле вклучени лица со различни степени на





хепатална функција, просечните вредности на AUC на доброволците со умерени хепатални нарушувања (Child-Plugh B) биле за 37% повисоки отколку кај нормални лица, но сепак е во рамките на опсегот забележан кај лицата без нарушена функција. При едно испитување во кое била споредувана фармакокинетиката на летрозол по еднакратна перорална доза кај осум машки пациенти со цироза на црниот дроб и тешки хепатални нарушувања (Child-Plugh C) со оние кај здрави доброволци (N=8), вредностите на AUC и  $t_{1/2}$  се зголемиле за 95 и 187%, соодветно. Според тоа, потребна е претпазливост при администрирање на летрозол кај пациентите со тешко хепатално нарушување и по согледување на односот ризик/придобивка за секој пациент поединечно.

### 5.3 Претклинички податоци за безбедност

При различни претклинички испитувања на безбедноста спроведени кај стандардни животински видови, не бил утврден доказ за системска токсичност или токсичност на целни органи.

Летрозол покажал низок степен на акутна токсичност кај глодарите изложени на дози до 2000 mg/kg. Кај кучињата, летрозол предизвикал знаци на умерена токсичност при доза од 100 mg/kg.

При испитувања на токсичност при повторени дози кај стаорци и кучиња до 12 месеци, главните набљудувани откритија можат да се припишат на фармаколошкото дејство на состојката. Нивото при кое нема несакано дејство изнесувало 0,3 mg/kg кај двата вида.

Пероралната администрација на летрозол кај женски стаорци довела до намалување на спарувањето и степенот на бременост и зголемување на загубата пред имплантација.

Истражувањата *in vitro* и *in vivo* на мутагениот потенцијал на летрозол не откриле индикации за генотоксичност.

При едно испитување од 104 недели на канцерогеноста кај стаорци, кај машките стаорци не биле забележани карциноми поврзани со терапијата. Кај женските стаорци, била забележана намалена појава на бенигни и малигни мамарни карциноми при сите дози на летрозол.

Во испитување од 104 недели на канцерогеноста кај глувци, не биле забележани тумори поврзани со лекувањето кај машки глувци. Кај женски глувци било забележано генерално зголемувањето на инциденца поврзана со дозата на бенигни гранулозни тека клеточни тумори на јајниците при сите тестирани дози на летрозол. Се сметало дека овие тумори се поврзани со фармаколошката инхибиција на синтеза на естроген и можат да се должат на зголемениот LH што произлегува од намалување на циркулирачкиот естроген.

Летрозол бил ембриотоксичен и фетотоксичен кај гравидните стаорци и зајаци по перорална администрација на клинички соодветни дози. Кај стаорците кои имале живи фетуси, било утврдено зголемување на инциденцата за фетални малформации вклучувајќи деформации на главата (издолжена глава) и цервикална/централна вертебрална фузија. Кај зајаци не била забележана зголемена инциденца на фетални малформации. Не е познато дали ова е индиректна последица на фармаколошките својства (инхибиција на биосинтезата на естрогенот) или директно дејство на лекот (видете ги точките 4.3 и 4.6).

Предклиничките опсервации биле ограничени на оние поврзани со познатото фармаколошко дејство, што е единствената грижа за безбедноста при употреба кај луѓе која потекнува од испитувањата врз животни.





## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на ексципиенси**

#### *Јадро на таблета*

Микрокристална целулоза;  
Пченкарен скроб;  
Магнезиум стеарат;  
Лактоза хидрат;  
Силициум диоксид, колоиден, безводен;  
Натриум скробогликолат, тип А

#### *Обвивка на таблета*

Железо оксид, жолт (E172);  
Макрогол 3350;  
Титан диоксид (E171);  
Талк;  
Индиго кармин (E132);  
Поли(винил алкохол);  
Тартразин (E102).

### **6.2. Инкомпатибилност**

Не е применливо.

### **6.3. Рок на траење**

3 години

### **6.4. Начин на чување**

Да се чува на температура до 25°C, во оригиналното пакување.

### **6.5. Природа и содржина на пакувањето**

PVC / PVDC / Al блистер.

Големина на пакување: 30 филм-обложени таблети во блистер во кутија

### **6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали**

Не постојат посебни упатства за употреба/пакување.

## **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ПРОИЗВОДИТЕЛ**

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје

Р.Македонија

## **8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

## **9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

## **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**





Октомври 2020 година

