

ПРЕДЛОГ ТЕКСТ НА

**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ**

SILETRIS 2,5 mg
филм-обложени таблети
letrozole

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

SILETRIS 2,5 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 2,5 mg летрозол

Ексципиент: Секоја филм-обложена таблета содржи 62,0 mg лактоза монохидрат.

За комплетната листа на ексципиенти види дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Жолта, округла, биконвексна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

- Адјувантен третман на постменопаузални жени со хормон рецептор позитивен примарен карцином на дојка.
- Продолжен адјувантен третман на хормон-зависен примарен 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.
- Третман на напреднат карцином на дојка кај жени со природен или артифициелно индуциран постменопаузален статус по релапсирање или прогресија на болеста, а кои претходно биле третирани со анти-естрогени.

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



4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Возрасни и постари пациенти:

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

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, клиничките искуства се лимитирани до 2 години (просечното времетраење на третманот изнесувало 25 месеци).

Кај продолжен адјувантен третман, клиничките искуства се лимитирани до 3 години (просечно времетраење на третманот).

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

Деца и адолесценти

Нема релевантни индикации за употреба на Siletris кај деца и адолесценти.

Пациенти со хепатално и / или бубрежно оштетување: не е потребно

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со бубрежна инсуфициенција со клиренс на креатинин поголем од 30 ml/min.

Не постојат доволно податоци за примената на препаратот кај пациенти со бубрежна инсуфициенција со клиренс на креатинин понизок од 30 ml/min или кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција (видете дел 4,4 и 5,2)

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Хиперсензитивност кон активната супстанција или кон било која од неговите составни компоненти.
- Пременопаузален ендокрин статус, бременост, доење (видете дел 4.6 и 5.3).

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Кај пациентки чиј менопаузален статус не е јасен, пред започнување на третманот со летростад мора да бидат одредени нивоата на LH, FSH и/или естрадиол со цел да се утврди нивниот менопаузален статус.

Летрозол не е испитуван кај доволен број на пациенти со клиренс на креатинин понизок од 30 ml/min.

Летрозол е испитуван само кај ограничен број на не-метастатски пациенти со различни степени на хепатална функција: лесна до умерена, и тешка хепатална инсуфициенција. Кај машки доброволци (без присуство на карцином) со тешко хепатално пореметување (цироза на хепар или Child-Pugh skor C), системската експозиција и терминалниот полуживот биле покачени 2-3 пати споредбено со здрави доброволци. Поради тоа, кај овие пациенти летростад треба да се администрира со претпазливост и по внимателна



процена на можниот ризик / корист (видете дел 5.2).

Летрозол е лек кој значајно ги намалување на нивоата на естрогени. При негова употреба како адјувантна или продолжена адјувантна терапија, просечното времетраење на следење на пациентите од 30 и 49 месеци е недоволно за комплетна проценка на ризикот од фрактури асоциран со долготрајна употреба на летростад.

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.

Пациентите со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Lapp лактоза дефицит или глукозо-галактозна малапсорбција не треба да го употребуваат овој лек.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

Клиничките интеракциони студии во кои е испитувана истовремената употреба на летрозол со циметидин и варфарин укажуваат дека истовремената употреба не резултира со клинички значајни интеракции. Прегледот на обемни клинички студии не укажува на клинички значајни интеракции кај пациенти кои примаат други, често употребувани лекови.

Не постојат клинички искуства за употреба на летрозол во комбинација со други антиканцер лекови.

In vitro, летрозолот ги инхибира цитохром P450 изоензимите 2A6 и умерено 2C19. CYP 2A6 и CYP3A4 немаат значајна улога во метаболизмот на лекот. Поради тоа, треба да се внимава при истовремена апликација на лекови чија диспозиција е зависна од овие изоензими, а имаат мал терапевтски индекс.

4.6 ФЕРТИЛИТЕТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост:

Летрозол е контраиндициран кај жени пред менопауза, во текот на бременоста и во текот на лактацијата (видете дел 4.3 и 4.5)

Жени со потенцијал за раѓање:

Лекарот треба да разговара за неопходноста од тест за бременост пред започнување на терапијата со летрозол и адекватна контрацепција со жените кои имаат потенцијал да забременат (на пр. перименопаузални жени или жени кои непосредно се влезени во менопауза) се додека нивниот постменопаузален статус комплетно не се утврди (видете дел 5.3).



Доење

Летрозол е контраиндициран во текот на доењето (видете дел 4.3).

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

При употребата на летрозол е забележан замор и малаксаност, и не толку често сомноленција. Поради тоа потребна е претпазливост при управување со моторно возило или ракување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несакани дејства се регистрирани кај околу 1/3 од пациентите третирани со летрозол за метастатска болест, кај околу 70-75% од пациентите на адјувантна терапија (и со летрозол и со тамоксифен), и кај околу 40% од пациентите во продолжен адјувантен третман (и со летрозол и плацебо). Генерално, регистрираните несакани дејства биле благи до умерени по својот карактер и најчесто асоцирани со падот на естрогените.

Кај пациентите со метастатска болест, најчесто регистрирани несакани дејства во клиничките студии биле наплив на топли бранови (10.8%), артралгија, мачнина (6.9%) и замор (5%). Најголем дел од несаканите дејства биле резултат на нормалните физиолошки последици од ефектите врз нивото на естрогените (пр. наплив на топли бранови, алопеција, вагинални крварења).

Во текот на продолжен адјувантен третман се регистрирани следните несакани настани сигнификантно почесто во однос на плацебо, независно од поврзаноста со употребата на лекот: наплив на топли бранови (50.7% : 44.3%), , артралгија/артритис (28.5% : 23.2%) и миалгија (10.2% : 7.0%). Повеќето од несаканите дејства биле регистрирани во текот на првата година од третманот. биле резултат на нормалните физиолошки последици од падот на нивото на естрогени (на пр. наплив на топли бранови, алопеција и вагинални крварења). Регистрирана е повисока но несигнификантна инциденца на остеопороза и фрактура на коските кај пациентите третирани со летрозол во споредба со оние кои примале плацебо (7.5% : 6.3%, односно 6.7% : 5.9%).

При употреба како адјувантна терапија, независно од каузалната поврзаност, регистрирани се следните несакани дејства по рандомизација на пациентите да примаат летрозол или тамоксифен: тромбоемболиски настани (1.5% : 3.2%, $p < 0,001$), ангина пекторис (0,8% : 0,8%), миокарден инфаркт (0.7% : 0.4%) и срцева инсуфициенција (0,9% > 0,4%, $p = 0,006$).

Следните несакани дејства, наведени во табела 1 се регистрирани во клиничките студии и од постмаркетиншките искуства со летрозол.

Табела 1:



Несаканите дејства се наведени систем орган класа во зависност од фреквенцијата на нивното јавување, почнувајќи од најчестите, со користење на следната конвенција: 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 ($< 1/10000$), непозната (неможе да се утврди од расположивите податоци).

Во секоја група група на фреквенции, несаканите дејства се наведени соопред намалување на сериозноста на несаканото дејство.

Систем орган класа	Многу често $\geq 1/10$	Често $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Помалку често $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Ретко $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
Испитувања		Зголемена тежина	Намалена тежина	
Срцеви нарушувања			Срцева инсуфициенација, миокарден инфаркт, тахикардија, палпитации	
Нарушувања на крета и лимфниот систем			Леукопенија	
Нарушувања на нервниот систем		Главоболка, замаеност	Цереброваскуларни настани, дисестезија, вклучувајќи парестезии, сомноленција, инсомнија, оштетена меморија, нарушен вкус	
Нарушувања на очите			Катаракта, иритација на очите, замаглен вид	
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			Диспнеа, кашлица	
Гастроинтестинални нарушувања		Мачнина, повраќање, диспепсија, опстипација, дијареа	Стомачна болка, стоматитис, сува уста	
Ренални и уринарни нарушувања			Зголемена уринарна фреквенција	
Кожни и поткожно ткивени нарушувања	Зголемено потење	Алопеција, раш, вклучувајќи еритематозен, макулопапуларен, псоријаформен и везикуларен раш	Пруритус, сува кожа, уртикарија	
Мускулоскелетни и сврзно ткивени нарушувања	Артралгија	Остеопороза, фрактури на коските, миалгија	Артритис	



Метаболни и нутритивни нарушувања		Анорексија, хиперхолестерол-емија, зголемен апетит	Едеми	
Инфекции и инфестации			Инфекции на уринарен тракт	
Неоплазми, бенигни, малигни и неспецифицирани (вклучувајќи цисти и полипи)			Туморска болка (не при адјувантна и продолжена адјувантна терапија)	
Васкуларни нарушувања			Исхемични срцеви настани, тромбоемболиски настани, тромбофлебитис, вклучувајќи суперфицијален и длабок тромбофлебитис, хипертензија)	Цереброваскуларен инфаркт, белодробен емболизам, артериска тромбоза
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Наплив на топли бранови, замор, вклучувајќи астенија	Периферни едеми, малаксаност	Пирексија, суви мукозни мембрани, жед	
Хепатобилијарни нарушувања			Зголемени хепатални ензими	
Репродуктивен систем и нарушувања на дојка			Вагинално крварење, вагинална секреција, сува вагина, болка во дојка	
Психијатриски нарушувања		Депресија	Анксиозност, вклучувајќи нервоза, иритабилност	

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Пријавени се изолирани случаи на предозирање со петрозол.

Не се познати специфични третмани за предозирање со петрозол. Третманот треба да биде симптоматски и супортивен.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: Инхибитор на ензими, АТС код: L02BG04

Нестероиден ароматаза инхибитор (инхибитор на биосинтеза на естрогени)

Елиминацијата на стимулацијата на естроген-посредуваниот раст е потребна за туморски одговор во случај кога растот на туморското ткиво зависи од присуството на естрогени, поради што и се користи ендокрина терапија. Кај



постменопаузалните жени, естрогените главно се ствараат од дејството на ароматаза ензимот, кој ги конвертира адреналните андрогени-примарно алдостенедиол и тестостерон- до естрон и естрадиол. Супресијата на биосинтезата на естрогени во периферните ткива и во самите канцерогени ткива може да се постигне со специфична инхибиција на ароматаза ензимот.

Летрозол е нестероиден ароматаза инхибитор. Тој го инхибира ароматаза ензимот со компетитивно врзување за хемот на ароматаза цитохром P450, што резултира со намалување на биосинтезата во сите ткива каде што е присутна.

Кај здрави постменопаузални жени, еднократни дози на летрозол од 0.1, 0.5 и 2.5 mg го супримираат серумскиот естрон и естрадиол за 75-78%, односно за 78% од соодветните базални вредности. Максималната супресија се постигнува во рамките на 48-78 часа.

Кај постменопаузалните жени со напреднат карцином на дојка, дневните дози од 0.1 до 5 mg ги супримирале плазматските концентрации на естрадиол, естрон и естрон сулфат за 75-95% во однос на базалните вредности кај сите третирани пациенти. Со дозите од 0.5 mg и повисоки, главно вредностите на естрон и естрон сулфат биле под лимитот на детекција на методата, што укажува на тоа дека со овие дози се постигнува висока естрогена супресија. Супресијата на естроген главно се одржувала кај сите овие пациенти во текот на третманот.

Летрозол е високо специфичен во инхибицијата на активноста на ароматазата. Не е регистрирано оштетување на адреналната стероидогенеза. Не се регистрирани клинички значајни промени во плазматските концентрации на кортизол, алдостерон, 11-деоксикортизол, 17-хидроксипрогестерон и АСТН, ниту пак во плазма ренинската активност кај постменопаузалните пациентки третирани со дневни дози на летрозол од 0.1 до 0.5 mg. АСТН-стимулационите тестови спроведени по 6 и 12 недели од третманот со дневни дози од 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5 и 5 mg не укажуваат на никакви нарушувања на продукцијата на алдостерон и кортизол. Поради тоа, не е потребна глюкокортикоидна и минералокортикоидна суплементација.

Не се регистрирани промени во плазматските концентрации на андрогените (андростенедион и тестостерон) кај здрави постменопаузални жени после 0.1, 0.5 и 2.5 mg еднократни дози на летрозол или во плазматските концентрации на андростенедион кај постменопаузални жени третирани со дневни дози од 0.1 до 0.5 mg, што укажува дека блокадата на биосинтеза на естрогени не доведува до акумулација на андрогени прекурзори. Кај пациенти, на плазматските нивоа на LH и FSH не влијае летрозол, ниту пак на тироидната функција проценета преку тестовите на превземање на TSH, T4 и T3.

Адијуватна терапија

Во мултицентрична, двојно слепа, клиничка студија биле вклучени повеќе од 8000 постменопаузални жени со ресектиран, рецептор позитивен ран карцином на дојка, кои со рандомизација биле поделени во некој од следните протоколи:



Опција 1:

- A. Tamoxifen во тек на 5 години
- B. Letrozole во тек на 5 години
- C. Tamoxifen во тек на 2 години проследено со Letrozole во тек на 3 години
- D. Letrozole во тек на 2 години проследено со tamoxifen во тек на 3 години

Опција 2:

- A. Tamoxifen во тек на 5 години
- B. Letrozole во тек на 5 години

Во табела 2 се прикажани резултатите од монотераписките протоколи на двете рандомизирани опции и податоците од двата протоколи со префрлање до 30 дена по префрлањето. Анализата на монотерапијата во однос на секвенционалната ендокрина терапија ќе биде спроведена кога ќе бидат достапни потребниот број на настани.

Просечното следење на пациентите изнесувало 26 месеци, при што 76% од пациентите биле следени повеќе од 2 години, а 16% (1252 пациенти) 5 години или подолго.

Главна цел на испитувањето претставувала одредувањето на слободното преживување без знаци на болеста (DSF) кое е дефинирано како време од рандомизацијата до појавата на најраните настани на локо-регионални или оддалечени рекуренции (метастази) на примарната болест, потоа развој на инвазивен контралатерален карцином на дојка, појавата на втор примарен тумор или смрт од било која причина.

Летрозол го намалил ризикот од рекурентност за 19% во споредба со тамоксифен (hazard ratio 0.81; $p=0.003$). Вредностите на 5-годишниот однос на DFS изнесувале 84.0% за летрозол и 81.4% за тамоксифен. Подобрувањето во DFS со летрозол е регистрирано веќе после 12 месеци и е одржувано повеќе од 5 години. Летрозол исто така сигнификантно го намалил ризикот од рекурентност во споредба со тамоксифен, без оглед дали се применувал пред адјувантната терапија (hazard ratio 0.72; $P=0.018$) или не (hazard ratio 0.84 ; $P=0.044$).

За втората цел “вкупно преживување”, регистрирани се вкупно 358 смртни исходи (166 со летрозол и 192 со тамоксифен). Не се регистрирани сигнификантни разлики помеѓу двата третмана во однос на вкупното преживување (hazard ratio 0.86; $p=0.15$). Сурогатниот параметар за процена на вкупното преживување DDSF (Distant disease-free survival) се разликувал сигнификантно во двете групи и тоа и кај вкупната популација на пациенти (hazard ratio 0.73; $p=0.001$) и кај предефинираните, стратифицирани подгрупи. Летрозол сигнификантно го намалил ризикот од системска инсуфициенција за 17% во споредба со тамоксифен (hazard ratio 0.83; $p=0.02$)

Исто така, во корист на летрозол е добиена несигнификантна разлика во однос на појавата на контралатерален карцином на дојка (hazard ratio 0.61; $p=0.09$). Експлоративната анализа на DSF според подалжниот статус покажала



дека летрозол е сигнификантно супериорен во однос на тамоксифен во намалувањето на ризикот од рекурентност (hazard ratio 0.71; 95% CI 0.59, 0.85 $p=0.0002$) кај пациентите со нодул позитивна болест. Не е регистрирана сигнификантна разлика помеѓу третманите кај нодул негативните пациенти (hazard ratio 0.98; 95% CI 0.77, 1.25; $p=0.89$). Намалената корист кај нодул негативните пациенти била потврдена преку експлоративна интеракциона анализа ($p=0.03$).

Пациентите кои примале летрозол имале помалку секундарни тумори во однос на пациентите кои примале тамоксифен (1.9% : 2.4%). Особено инциденцата на ендометријален канцер била пониска со летрозол во споредба со тамоксифен (0.2% : 0.4%).

Во табелите 2 и 3 сумарно се прикажани резултатите. Сумарната анализа во табела 4 не ги вклучува двата терапевтски протоколи со префрлање на рандомизационата опција 1:

Табела 2. Слободно преживување без знаци на болест (DFS) и вкупно преживување (ITT популација)

	Letrozole n=4003	Tamoxifen n=4007	Hazard ratio (95% CI)	P-value ¹
DFS (примарен параметар) (дефиниран со протоколот)	351	428	0.81 (0.70, 0.93)	0.0030
DDSF (Distant disease-free survival) (секундарен параметар)	184	249	0.73 (0.60, 0.88)	0.0012
Вкупно преживување (секундарен) број на егзитуси	166	192	0.86 (0.70, 1.06)	0.1546
SDSF (секундарна цел)	323	383	0.83 (0.72, 0.97)	0.0172
Контралатерален карцином на дојка (инвазивен) (секундарен)	19	31	0.61 (0.35, 1.08)	0.0910
CI = Confidence interval ¹ Logrank test, стратифициран со рандомизација и претходна адјувантна терапија				

Табела 3. Слободно преживување без знаци на болест според нодален статус и претходна адјувантна хемотерапија (ITT популација)

	Hazard ratio (95% CI)	P-value ¹
DFS (слободно преживување без знаци на болест)		



Нодален статус		
- позитивен	0.71 (0.59, 0.85)	0.0002
- негативен	0.98 (0.77; 1.25)	0.8875
Претходна адјувантна хемотерапија		
- ДА	0.72 (0.55, 0.95)	0.0178
- НЕ	0.84 (0.71; 1.00)	0.0435
Вкупно преживување		
Нодален статус		
- позитивен	0.81 (0.63, 1.05)	0.1127
- негативен	0.88 (0.59; 1.30)	0.5070
Претходна адјувантна хемотерапија		
- ДА	0.76 (0.51, 1.14)	0.1848
- НЕ	0.90 (0.71; 1.15)	0.3951
DDFS		
Нодален статус		
- позитивен	0.67 (0.54, 0.84)	0.0005
- негативен	0.88 (0.59; 1.30)	0.5973
Претходна адјувантна хемотерапија		
- ДА	0.69 (0.50, 0.95)	0.0242
- НЕ	0.75 (0.60; 0.95)	0.0184

Табела 4. Примарна анализа: Ефикасност во однос на целите според рандомизационата опција кај монотераписките протоколи (ITT популација)

Цел	Опција	Статистика	Летрозол	Тамоксифен
DFS (примарен параметар, дефиниран со протоколот)	1	Настан/п	100/1546	137/1548
		HR (95% CI); p	0.73 (0.56; 0.94);	0.0159
	2	Настан/п	177/917	202/911
		HR (95% CI); p	0.85 (0.69; 1.04);	0.1128
	Вкупно	Настан/п	277/2463	339/2459
		HR (95% CI); p	0.80 (0.68; 0.94);	0.0061
DFS (само секундарни тумори)	1	Настан/п	80/1546	110/1548
		HR (95% CI); p	0.73 (0.54; 0.97);	0.0285



	2	Настан/п	159/917	187/911
		HR (95% CI); p	0.82 (0.67; 1.02);	0.0753
	Вкупно	Настан/п	239/2463	297/2459
		HR (95% CI); p	0.79 (0.66; 0.93);	0.0063
DDFS (секундарна цел)	1	Настан/п	57/1546	72/1548
		HR (95% CI); p	0.79 (0.56; 1.12);	0.1913
	2	Настан/п	98/917	124/911
		HR (95% CI); p	0.77 (0.59; 1.00);	0.0532
	Вкупно	Настан/п	155/2463	196/2459
		HR (95% CI); p	0.78 (0.63; 0.96);	0.0195
Вкупно преживување (секундарна цел)	1	Настан/п	41/1546	48/1548
		HR (95% CI); p	0.86 (0.56; 1.30);	0.4617
	2	Настан/п	98/917	116/911
		HR (95% CI); p	0.84 (0.64; 1.10);	0.1907
	Вкупно	Настан/п	139/2463	164/2459
		HR (95% CI); p	0.84 (0.67; 1.06);	0.1340
HR=Hazard ratio CI = Confidence interval Вредноста за p се базира на Logrank test, стратифициран за употреба на адјувантна хемотерапија за секоја рандомизациона опција и за употреба на адјувантна хемотерапија за вкупна анализа.				

Просечното времетраење на третманот (во однос на процената за безбедност на популацијата на пациенти) изнесувало 25 месеци; 73% од пациентите биле третирани повеќе од 2 години, а 22% од пациентите повеќе од 4 години. Просечното времетраење на следењето изнесувало 30 месеци како за летрозол, така и за тамоксифен.

Несакани дејства каузално поврзани со примената на лекот биле регистрирани кај 78% од пациентите кои примале летрозол, односно 73% од пациентите кои примале тамоксифен. Најчести несакани дејства при употреба на летрозол биле наплив на топли бранови, ноќно потење, артралгија, зголемена телесна тежина и мачнина. Од нив, само артралгијата се јавувала сигнификантно почесто со летрозол отколку со тамоксифен (20% : 13%). Третманот со летрозол бил пропратен со повисок ризик од остеопороза во споредба со тамоксифен (2.2% : 1.2%). Свкупно, бројот на кардиоваскуларни/цереброваскуларни настани, независно од поврзаноста со употребата на лековите, регистрирани во било кое време после рандомизацијата, бил сличен помеѓу двете третирани групи (10.8% со летрозол и 12.2% со тамоксифен). Од нив, тромбоемболиските настани биле сигнификантно помалку чести со летрозол (1.5%) одколку со тамоксифен (3.2%) ($p < 0.001$), додека срцевата инсуфициенција била сигнификантно



почеста со летрозол (0.9%) одколку со тамоксифен (0.4%) ($p=0.006$). Кај пациентите со базални серумски нивоа на холестерол во рамките на нормалниот ранг, зголемување на серумскиот холестерол за >1.5 над горниот лимит од нормалните вредности е регистрирано кај 5.4% од пациентите кои примале летрозол во споредба со 1.1% од пациентите кои примале тамоксифен.

Продолжена адјувантна терапија

Во мултицентрично, двојно слепо, рандомизирано, плацебо контролирано клиничко испитување, биле вклучени повеќе од 5100 постменопаузални пациенти со рецептор позитивен или непознат статус на примарен карцином на дојка кои претходно биле без симптоми на болеста по комплетирање на адјувантниот третман со tamoxifen (4.5 до 6 години) и кои со рандомизација биле поделени на да примаат летрозол или плацебо.

Ажурираната анализа спроведена после просечно следење од 39 месеци (70% од пациентите биле следени најмалку 3 години) покажала дека летрозол го намалува ризикот од рекурентност за 44% во споредба со плацебо (hazard ratio 0.56; $P=0.00001$). Оваа статистички сигнификантна корист кај DFS во корист на летрозол е регистрирана без оглед на нодалниот статус-нудус негативни: Hazard ratio 0.49; $p=0.0004$ нодул позитивни: Hazard ratio 0.58; $p=0.00007$. или претходната хемотерапија.

Во однос на секундарниот параметар-вкупно преживување (OS), регистрирани се вкупно 224 егзитуси (109 летрозол, 100 плацебо и 15 кои биле префрлени од плацебо на летрозол). Свкупно, не е регистрирана статистички сигнификантна разлика помеѓу третманите во однос на OS (hazard ratio 0.80; $P=0.10$).

Ажурираните резултати (просечно следење до 3 години) од коскената минерална густина (BMD) на суб-студијата ($n=222$) покажуваат дека по 3 години, во споредба со базалните вредности, пациентите кои примале летрозол имале поголемо просечно намалување на BMD во тотален колк (просечно намалување од 4 за колкот BMD во споредба со просечно намалување од 1.7% кај плацебо групата- $p=0.131$, прилагоден за бифосфонатна употреба, $p=0.645$). Пациентите кои примале летрозол имале поголемо намалување во вредностите на BMD во лумбарните спина, иако истите не се разликувале сигнификантно.

Конкомитантната суплементација на калциум и витамин Д била задолжителна во BMD подгрупата.

Ажурираните резултати (просечно следење од 47 месеци) од липид субстудијата ($n=310$) не покажала сигнификантни разлики помеѓу летрозол и плацебо групите во вкупниот холестерол и било која липидна фракција. Во ажурираната анализа 7.7% од пациентите со летрозол имале кардиоваскуларни несакани настани во споредба со 6.1% од плацебо групата. Овие настани вклучувале миокарден инфаркт (летрозол 0.8%, плацебо 0.6%), ангина која бара хируршка интервенција (0.6% во двете групи), нова или влошена ангина (летрозол 1.3%, плацебо 1.0%), тромбоемболиски настани (летрозол 0.6%, плацебо 0.3%) и цереброваскуларни настани (летрозол 1.0%, плацебо 0.7%).



Не се регистрирани разлики во вкупниот физикален или ментален скор, што укажува дека летрозол не го влошува квалитетот на живот во споредба со плацебо. Самоевалуацијата од страна на пациентите укажува на разлики во корист на плацебо, посебно во однос на физичките функции, телесната болка, виталноста како и во однос на сексуалните и вазомоторните параметри. Иако статистички значајни, овие разлики не се сметаат за клинички релевантни.

Терапија од прв избор

Спроведена е една голема добро контролирана двојно слепа клиничка со цел да се компарира летрозол во однос на 20 mg тамоксифен како терапија до прв избор кај постменопаузални жени со напреднат карцином на дојка. Кај 907 жени летрозол бил супериорен во однос на тамоксифен во поглед на времето до прогресија (примарна цел) и вкупниот објективен туморски одговор, времето до манифестација на неефикасност на третманот и клиничката корист. Овие резултати се претставени во табела 5.

Табела 5. Резултати од просечно следење од 32 месеци

Цел	Статистика	Летрозол n=453	Тамоксифен N=454
Време до прогресија	Медијана	9.4 месеци	6 месеци
	(95% CI ¹)	(8.9; 11.6 месеци)	(5.4; 6.3 месеци)
	Hazard ratio (HR) (95%CI ¹)		0.72 (0.62; 0.83)
	p-вредност		<0.0001
Стапка на објективен одговор	CR ² +PR ³	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI ¹)	(28; 36%)	(17; 25%)
	Odds ratio (95%CI ¹)		1.78 (1.32; 2.40)
	p-вредност		<0.0002
Клиничка корист	CR ² +PR ³ +NC ⁴ ≥24 недели	226 (50%)	173 (38%)
	Odds ratio (95%CI ¹)		1.62 (1.24; 2.11)
	p-вредност		<0.0004



Време до терапевска инсуфициенција	Медијана	9.1 месеци	5.7 месеци
	(95% CI ¹)	(8.6; 9.7 месеци)	(3.7; 6.1 месеци)
	Hazard ratio (HR)		0.73
	(95%CI ¹)		(0.64; 0.84)
	p-вредност		<0.0001

¹Интервал на доверба

²Комплетен одговор

³Парцијален одговор

⁴без промени

Времето до прогресија било сигнификантно подолго а стапката на одговор сигнификантно повисока за летрозол отколку за тамоксифен кај пациенти со тумори со непознат и позитивен рецептор статус. Слично на тоа, времето до прогресија било сигнификантно подолго а стапката на одговор сигнификантно подолг за летрозол, независно од тоа дали е давана или не адјувантна антиестрогена терапија. Времето до прогресија било исто така речиси подолго за летрозол кај пациенти со мекоткивни метастази (просечно 12.1 месеци со летрозол, 6.4 месеци со тамоксифен) и кај пациенти со висцерални метастази (просечно 8.3 месеци со летрозол, 4.6 месеци со тамоксифен). Стапката на одговор била сигнификантно повисока со летрозол кај пациенти само со мекоткивни метастази (28% : 17% за летрозол и тамоксифен).

Со продолжување на студијата, нејзиниот дизајн дозволувал префрлање на друг третман или прекинување на студијата. Приближно 50% од сите пациенти кои биле префрлени на друг третман, со вкрстувањето е завршено после 36 месеци. Просечното време до вкрстување изнесувало 17 месеци (од летрозол на тамоксифен) и 13 месеци (од тамоксифен на летрозол).

Просечното вкупно време на преживување при терапија од прв избор кај напреднат карцином на дојка изнесувало 34 месеци за летрозол, односно 30 месеци за тамоксифен (longrank test $p=0.53$, несигнификантна разлика). Подобра стапка на преживување била асоцирана со летрозол до најмалку 24 месеци. Стапката на преживување после 24 месеци изнесувала 64% за летрозол, односно 58% за тамоксифен. Одсуството на предност за летрозол во однос на вкупното преживување може да се објасни со вкрстениот дизајн на студијата.

Вкупното времетраење на ендокриниот третман (време до хемотерапија) било сигнификантно подолго за летрозол (просечно 16.3 месеци, 95CI 15-18 месеци) отколку за тамоксифен (просечно 9.3 месеци, 95% CI 8-12 месеци) (longrank test, $p=0.0047$).

Третман после претходна анти-естрогена терапија (третман од втор избор)

Две контролирани клинички студии биле спроведени во кои биле компарирани две дози на летрозол (0.5 mg и 2.5 mg) со мегестрол ацетат и аминоксифен, кај постменопаузални жени со напреднат карцином на дојка претходно третиран со анти-естрогени.



Времето до прогресија не се разликувало сигнификантно помеѓу 2.5 mg летрозол и мегестрол ацетат ($p=0.07$). Статистичка сигнификантна разлика во корист на 2.5 mg летрозол во однос на мегестрол ацетат е регистрирана во однос на стапката на одговор ($24\% : 16\%$, $p=0.04$) и времето неуспех на третманот ($p=0.04$). Вкупното преживување не се разликувало сигнификантно помеѓу двата третмани ($p=0.2$).

Во втората студија, стапката на одговор не се разликувала сигнификантно помеѓу 2.5 mg летрозол и аминоклутетимид ($p=0.06$). Летрозол бил статистички сигнификантно супериорен во споредба со аминоклутетимид во однос на времето до прогресија ($p=0.008$), времето до неуспех на третманот ($p=0.003$) и вкупното преживување ($p=0.002$).

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорбција

Летрозолот брзо и комплетно се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт (просечна апсолутна биорасположивост: 99.9%). Храната лесно ја намалува брзината на апсорбцијата (просечен $t_{\max}$ 1 час на гладно во споредба со 2 часа со храна); и просечниот $C_{\max}$ 129 ± 20.3 nmol/L на гладно во однос на 98.7 ± 18.6 nmol/L со храна), но опсегот на апсорбцијата (AUC) не се менува. Се смета дека минорните ефекти на брзината на апсорбцијата немаат клиничко значење, поради што летрозол може да се зема без оглед на земањето на храна.

Дистрибуција

Врзувањето на заплазматските протеини на летрозол изнесува приближно 60% и тоа главно за албумините (55%). Концентрацијата во еритроцитната фракција изнесува околу 80% од плазматската концентрација.

По администрација на 2.5 mg ^{14}C -маркиран летрозол, приближно 82% од радиоактивноста во плазмата претставувала непроменето соединение. Поради тоа, системската експозиција на метаболитите е многу ниска. Летрозол брзо и екстензивно се дистрибуира во телесните ткива. Неговиот привиден волумен на дистрибуција во Steady-state изнесува околу 1.87 ± 0.47 l/kg.

Метаболизам и елиминација

Метаболниот клиренс на фармаколошки неактивниот карбинол метаболит е главен пат на елиминација на летрозол ($CL_m=2.1$ l/h) но е релативно спор во однос на хепаталниот крвен проток (околу 90 l/h). Докажано е дека цитохром P450-изоензимите 3A4 и 2A6 го конвертираат летрозолот во неговите метаболити.

Главен пат на елиминација на летрозолот е преку бубрезите во облик на неговиот неактивен метаболит карбинол. Полувремето на елиминација изнесува околу 2 дена.



Две недели по апликација на единечна доза од 2.5 мг летрозол-маркиран со ^{14}C кај здрави волонтери во постменопауза, елиминирани се $88.2 \pm 7.6\%$ од лекот преку урина и $3.8 \pm 0.9\%$ преку фецес. Во време до 216 часа по употребата на летрозол, $84.7 \pm 7.8\%$ од дозата се екскретирани во облик на метаболитот карбинол, околу 9% во облик на непознати метаболити и 6% во непроменет облик.

Создавањето на минорни неидентификувани метаболити и директната ренална и фекална екскреција играат само минорна улога во вкупната елиминација на летрозол. Во рамките на 2 недели по администрација на 2.5 mg ^{14}C -маркиран летрозол кај здрави постменопаузални жени, $88.2 \pm 7.6\%$ од радиоактивноста е најдена во урината, а $3.8 \pm 0.9\%$ во фецесот. Најмалку 75% од радиоактивноста во урината која е регистрирана до 216 часа ($84.7 \pm 7.8\%$ од дозата) се припишува на глукуронидот од карбинол метаболитот, околу 9% на два неидентификувани метаболити и 6% на непроменет летрозол.

Терминалниот плазматски полуживот на елиминација изнесува околу 2 дена. По дневна администрација на 2.5 mg steady-state плазматски нивоа се постигнуваат во рамките на 2 до 6 недели. Плазматските концентрации во steady-state се приближно 7 пати повисоки од концентрациите одредени по еднократна доза од 2.5 mg, додека истите се 1.5 до 2 пати повисоки од steady-state вредностите предвидени од концентрациите одредени по еднократна доза, што укажува на блага нелинеарност во фармакокинетиката на летрозол при дневна администрација од 2.5 mg. Бидејќи steady-state концентрациите временски се одржуваат, може да се заклучи дека не може да дојде до појава на континуирана акумулација на летрозол. Возраста не влијае на фармакокинетиката на летрозол.

Специфични популации на пациенти

Во студијата во која биле вклучени 19 доброволци со различен степен на ренална функција (24-часовен клиренс на креатинин 9-116 ml/min), не е регистриран ефект на фармакокинетиката на летрозол по еднократна доза од 2.5 mg. Во слична студија во која биле вклучени испитаници со различен степен на хепатална функција, просечните вредности на AUC кај доброволците со умерени хепатални оштетувања (Child-Pugh score B) биле за 37% повисоки од колку кај здравите доброволци, но се уште во рангот регистриран кај здравите доброволци. Во студијата во која е компарирана фармакокинетиката на летрозол по еднократна орална доза кај осум машки доброволци со цироза на црниот дроб и тешки хепатални оштетувања (Child-Pugh score C) во однос на здравите доброволци (n=8), регистрирано е зголемување на вредностите на AUC и t_{1/2} за 95, односно 187%. Поради тоа, летрозол треба да се администрира со претпазливост и по внимателна процена на однос ризик/корист кај овие пациенти.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Во различни претклинички студии кои се однесуваат на безбедноста изведени на стандардни животински специеси, не постои податок за системска или токсичност кон целни органи.

Летрозол покажува низок степен на акутна токсичност кај глодари изложени



до 2000 mg/kg. Кај кучиња летрозол предизвикал знаци на умерена токсичност при доза од 100 mg/kg.

Во студии на токсичност со повторувани дози кај стаорци и кучиња во времетраење до 12 месеци, главните наоди можат да се поврзат со фармаколошките дјества на лекот. Дозата при која не се забележани несакани ефекти била 0,3 mg/kg кај двата специеса.

In vitro и *In vivo* испитувањата на мутагениот потенцијал на летрозол не покажале индикации за било каква генотоксичност.

Во 104-неделна студија на стаорци за одредување на канцерогениот потенцијал не биле забележани третман-поврзани тумори кај мажјаците. Кај женките е најдена намалена инциденца на бенигни и малигни тумори на дојките при сите дози на летрозол.

Орална администрација на летрозол на гравидни стаорци резултирала со лесно покачување на инциденцата на фетални малформации помеѓу третираните животни. Меѓутоа, не е можно да се покаже дали е ова е индиректна консеквенца на фармаколошките дејства (инхибиција на синтезата на естрогените) или директен ефект на летрозол (видете дел 4.3 и 4.6).

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Лактоза монохидрат
Пченкарен скроб
Целулоза микрокристална
Натриум скроб гликолат
Хипромелоза
Хидроксипропилцелулоза
Магнезиум стеарат
Талк
Масло од семки од памук
Железен оксид жолт (E172)
Железен оксид црвен (E172)
Титаниум диоксид (E171)

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

48 месеци од датумот на производство.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење означен на пакувањето.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ



Да се чува во оригинално пакување, со цел да се заштитени од влага.
ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.4 ПАКУВАЊЕ

30 филм-обложени таблети / блистер / кутија.

6.5 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА И РАКУВАЊЕ

Нема посебни препораки.

7.0 ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител

Cell Pharm GmbH, Theodor-Heuss-Str. 52, 61118 Bad Vilbel, Germany

Место на производство

Haupt Pharma Münster GmbH, Schleebrüggenkamp 15, D-48159 Münster, Germany

Носител на одобрението за ставање на лекот во промет

ХЕМОФАРМ КОМЕРЦ Д.О.О., ул. Јадранска Магистрала бр.31, 1000 Скопје,
Р.Македонија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

15-2452/13 од 18.06.2013

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

18.06.2013

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август, 2015 год.

