

FEMARA® / ФЕМАРА

(letrozole)

2.5 mg филмирани таблетки

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Автор(и): Thomas Sergejew, Isabelle Lalande-Luesink, Jason Yap, Susann Gotsche
Дата: 19-Април-2004
Брой страници: 20



1. Търговско наименование на лекарствения продукт

Femara® film coated tablets 2.5 mg /Фемара филмирани таблетки 2.5 mg

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество: 4, 4'-[(1H-1, 2, 4-triazol-1-yl)-methylene]bis-benzonitrile
(INN/USAN = letrozole)

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

За помощните вещества вж. раздел 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

Филмирана таблетка, тъмно жълта, кръгла, леко двойно изпъкнала с фасета, от едната страна е отпечатан надпис "FV", а от другата – "CG".

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 9856/02.11.04	
662/12.10.04	<i>М. М. М.</i>

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

- Удължена адювантна терапия на ранен рак на гърдата при жени в менопаузата, които преди това са били лекувани с тамофиксен като стандартна адювантна терапия.
- Терапия на първи избор при жени в менопаузата с хормоно-зависим рак на гърдата в напреднал стадий.
- Лечение на напреднал рак на гърдата при жени в естествена или изкуствено индуцирана менопауза, които преди това са били лекувани с антиестрогени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни и пациентки в напреднала възраст

Препоръчаната дозировка е 2,5 mg Femara един път дневно. При удължена адювантна терапия, лечението с Femara трябва да продължи 5 години или до рецидивирание на тумора - което от двете събития настъпи първо. При пациентки с метастазирал тумор, лечението с Femara трябва да продължи дотогава, докато развитието на тумора е налице. Не се налага коригиране на дозата при пациентките в напреднала възраст.

Деца

Не се прилага при деца.



Пациентки с чернодробна и/или бъбречна недостатъчност

Не се налага коригиране на дозата при пациентките с чернодробна или бъбречна недостатъчност (клирънс на креатинина $\geq 10\text{mL/min}$). Все пак, пациентките с тежко чернодробно заболяване (степен С по Child-Pugh) трябва да бъдат наблюдавани внимателно (вж. раздел 5.2).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества. Предменопаузален ендокринен статус; бременност, кърмене.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба

Терапия с Femara не е била проучвана при пациентки с креатининов клирънс под 10 ml/min . Внимателно да се прецени съотношението полза-риск при тези пациентки преди започване на терапия с Femara. При пациентки с тежко чернодробно заболяване (степен С по Child-Pugh), стойностите на системната експозиция и крайният полуживот са приблизително двойно по-високи в сравнение с тези при здрави доброволци. Поради тази причина тези пациентки следва да се наблюдават внимателно (вж. раздел 5.2)

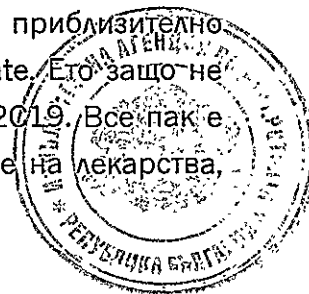
4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Клиничните проучвания на взаимодействията с cimetidine и warfarin показват, че едновременното приложение на Femara с тези лекарства не води до клинично значими лекарствени взаимодействия.

Също така, в разширено клинично проучване не са установени доказателства за клинично значими взаимодействия при пациентки, приемащи други често предписвани лекарства.

Към момента няма клиничен опит от прилагането на Femara в комбинация с други противоракови агенти.

Letrozole инхибира *in vitro* цитохром P-450 изоемзимите 2A6, а също и 2C19 в умерена степен. CYP2A6 няма съществена роля в лекарствения метаболизъм. При *in vitro* експерименти, letrozole не в състояние да инхибира значимо метаболизма на диазепам (субстрат на CYP2C19) в концентрации приблизително 100 пъти по-високи от наблюдаваните в плазмата при steady state. Ето защо не се очаква да настъпят клинично значими взаимодействия с CYP2C19. Все пак е необходимо повишено внимание при едновременното прилагане на лекарства,



които имат малък терапевтичен индекс, и чиято диспозиция зависи главно от тези изоензими.

4.6 Бременност и кърмене

Femara е противопоказан по време на бременност и кърмене.

4.7 Ефекти върху възможността за шофиране и работа с машини

Препоръчва се повишено внимание при шофиране и работа с машини, тъй като при прилагането на Femara се наблюдават отпадналост, световъртеж и понякога се докладва сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Femara обикновено се понася добре при всички проучвания на първа и втора линия на терапия на рак на гърдата в напреднал стадий, също както и при удължена адювантна терапия при жени, които са приемали преди това стандартна терапия с тамоксифен. Приблизително при една трета от пациентките на Femara като терапия за метастазите или като неoadювантна терапия, и приблизително при 40% от пациентките на удължена адювантна терапия (както при Femara, така и в плацебо групата) може да се очаква поява на нежелани реакции. Най-общо, наблюдаваните нежелани реакции са главно леки или умерени.

При терапия на метастази и неoadювантна терапия, най-често докладваните нежелани реакции в клиничните проучвания са горещи вълни (10.8%), гадене (6.9%) и умора (5.0%). Много нежелани реакции може да се причислят към нормалните фармакологични последствия на липсата на естрогени (напр. горещите вълни, алопеция и вагинално кървене).

Следните нежелани реакции, не са били докладвани в хода на клинични проучвания на напреднал стадий или метастазирал рак на гърдата, но са били наблюдавани при удължена адювантна терапия: артрит, остеопороза и костни фрактури (вж. раздел 5.1 Удължена адювантна терапия).

Следните нежелани реакции, изброени в Таблица 1. са били наблюдавани в хода на клинични проучвания и при постмаркетинговия клиничен опит с Femara.



Таблица 1

Нежеланите реакции се изброяват в зависимост от следните категории:

много чести: ($\geq 1/10$), чести: ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечести: ($\geq 1/1000$ и $<1/100$), редки: ($>1/10000$ и $<1/1000$), много редки: ($<1/10\ 000$), в това число изолирани случаи.

Инфекции и инфестации	
Нечести	Инфекция на уринарния тракт
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)	
Нечести	Туморна болка ⁽⁶⁾
Нарушения в кръвоносната и лимфната система	
Нечести	Левкопения
Метаболитни и нарушения в храненето	
Чести	Анорексия, повишен апетит
Нечести	Хиперхолестеролемия, общ едем
Психиатрични нарушения	
Нечести	Депресия, тревожност ⁽¹⁾
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие, замаяност
Нечести	Сънливост, безсъние, нарушения в паметта, нарушена чувствителност, вкусови нарушения
Редки	Мозъчносъдов инцидент
Нарушения в очите	
Нечести	Катаракта, дразнене в очите, замъглено виждане
Сърдечносъдови нарушения	
Нечести	Палпитации, тахикардия
Съдови нарушения	
Нечести	Тромбофлебит ⁽³⁾ , хипертония
Редки	Пулмонарен емболизъм, артериална тромбоза, мозъчносъдов инфаркт
Нарушения на дихателната система и	



**гърдния кош, медиастинални
нарушения**

Нечести

Диспнея

Стомашночревни нарушения

Чести

Гадене, повръщане, диспепсия, запек,
диария

Нечести

Абдоминална болка, стоматит, сухота в
устата

Хепатобилиарни нарушения

Нечести

Повишение на чернодробните ензими

**Нарушения на кожата и подкожните
тъкани**

Чести

Алоpecia, увеличено потоотделяне,
обрив⁽⁴⁾

Нечести

Пруритус, суха кожа, уртикария

**Нарушения на мускулноскелетните и
съединителните тъкани**

Чести

Миалгия, костна болка, артралгия,
артрит

**Нарушения на бъбреците и уринарния
тракт**

Нечести

Често уриниране

**Нарушения на половата система и
гърдите**

Нечести

Вагинално кървене, вагинално/а
течение/сухота, болки в гърдите

**Общи нарушения и състояния в мястото
на прилагане**

Много чести

Горещи вълни

Чести

Умора⁽⁵⁾, периферен едем

Нечести

Пирексия, сухота на лигавиците, жажда

Други нарушения

Чести

Повишение на теллото

Нечести

Загуба на телло

Включително:

- (1) Включително нервност, раздразнителност.
- (2) Включително парестезия, хипоестезия.
- (3) Включително повърхностен и дълбок тромбофлебит.



- (4) Включително ериматозен, макулопапуларен, псориаформен и везикуларен обрив
- (5) Включително астения и неразположение
- (6) Само при терапия на метастазите/неoadювантна терапия

4.9 Предозиране

Докладвани са изолирани случаи на предозиране с Femara. Не е известно специфично лечение при предозиране; лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: нестероиден инхибитор на ароматазата (инхибитор на биосинтезата на естроген); антинеопластичен агент (АТС-код: L02BG04).

Фармакодинамични ефекти

Елиминирането на естроген-медираните стимулиращи ефекти е предпоставка за повлияването на тумора в случаите, когато растежа на туморна тъкан зависи от присъствието на естрогени. При жените след настъпването на менопаузата естрогени се произвеждат основно под действието на ензима ароматаза, който преобразува надбъбречните андрогени - предимно андростенедион и тестостерон, в естрон (E1) и естрадиол (E2). Следователно, потискане на биосинтезата на естроген в периферната тъкан и в самата ракова тъкан може да се постигне чрез специфично инхибиране на ензима ароматаза.

Letrozole е нестероиден ароматазен инхибитор. Инхибира ензима ароматаза чрез конкурентно свързване с хема на cytochrome P450-субединицата на ензима, което води до ограничаване биосинтезата на естроген във всички тъкани.

При здрави пациентки с настъпила менопауза, единични дози от 0.1, 0.5 и 2.5 mg letrozole понижават нивата на естрон и естрадиол в серума със съответно 75-78% и 78% спрямо изходните. Максималното понижение се постига в рамките на 48-78 часа.

При всички менопаузални пациентки с рак на гърдата в напреднал стадий, лекувани с дневни дози от 0.1 до 5 mg плазмените концентрации на естрадиол, естрон и естрон сулфат се понижават със 75 - 95% от изходните. При дози от 0.5



mg и по-високи, много от стойностите на естрон и естрон сулфат са под достъпните за наблюдение граници, което показва, че при такава дозировка се постига по-висока степен на потискане на естрогена. Потискането на естрогените се поддържа при всички пациентки по време на целия лечебен курс.

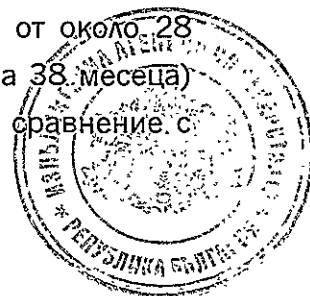
Инхибирането на ароматазата от letrozole е високо специфично. Не се наблюдава влошаване на стероидогенезата на надбъбречната жлеза. При пациентките с настъпила менопауза, лекувани с дневни дози letrozole от 0.1 до 5 mg не са установени клинично значими изменения в плазмените концентрации на кортизол, алдостерон, 11-дезоксикортизол, 17-хидроксипрогестерон и адренкортикотропния хормон или в активността на плазмения ренин. Тестът за стимулиране на аденокортикотропния хормон, проведен след 6 и 12 седмици лечение с дневни дози от 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5 и 5 mg, не показва отслабване на продукцията на алдостерон или кортизол. Така че, не е необходимо допълване на лечението с глюкокортикоиди и минералокортикоиди.

Не са установени изменения в плазмените концентрации на андрогените (андростенедион и тестостерон) при здравите пациентки с настъпила менопауза след приемане на единични дози от 0.1, 0.5 и 2.5 mg letrozole, както и в плазмените концентрации на андростенедион при пациентките с настъпила менопауза след приемане на дневни дози от 0.1 до 5 mg, което показва, че блокирането на биосинтезата на естроген не води до акумулиране на андрогенни прекурсори. Плазмените нива на лутеинизиращия хормон (LH) и фоликулостимулиращия хормон (FSH) не се повлияват от letrozole при пациентките, същото се отнася и до функцията на щитовидната жлеза, отчетено чрез тестове за тиротропин (TSH), трийодотиронин (T4) и тироксин (T3).

Удължена адювантна терапия

В хода на мултицентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, при над 5100 жени в менопаузата с рецептор-положителен или неустановен първоначален рак на гърдата, които са били без прояви на заболяване след завършване на адювантната терапия с тамоксифен (4.5 до 6 години), са рандомизирани на Femara или плацебо.

Крайният анализ, проведен след среден период на проследяване от около 28 месеца (25% от пациентките са били проследени в продължение на 38 месеца) показва, че Femara понижава риска от рецидивирание с до 42% в сравнение с



плацебо (HR 0.58; P=0.00003). Достоверността на данните се доказва посредством анализ на чувствителността. Статистически значимите ползи при свободната от заболяване преживяемост в полза на letrozole се наблюдават независимо от засягането на лимфните възли – без засягане на лимфните възли, HR 0.48, P=0.002; със засягане на лимфните възли, HR 0.61, P=0.002.

За вторичния критерий – обща преживяемост – са докладвани 113 смъртни случая (51 при Femara и 62 при плацебо). Като цяло, липсва статистически значима разлика между двете терапии по отношение на общата преживяемост (HR 0.82, P=0.29). При заболяване със засягане на лимфните възли, Femara значително понижава смъртния риск с приблизително 40% (HR 0.61, P=0.035), докато при заболяване без засягане на лимфните възли няма значителна разлика (HR 1.36, P=0.385), при пациентки с предшестваща химиотерапия и при пациентки без предшестваща химиотерапия. Резултатите са обобщени в таблици 2. и 3.

Таблица 2

Свободна от заболяване и обща преживяемост (модифицирана ITT популация)

	Letrozole N=2582	Плацебо N=2586	HR (95% CI)	P-стойност
Свободна от заболяване преживяемост (първичен критерий) - събития (дефиниция по протокол, общо)	92 (3.6%)	155 (6.0%)	0.58 (0.45,0.76)¹	P=0.00003
Продължителна преживяемост свободна от заболяване	57	93	0.61 (0.44,0.84)²	P=0.003
Обща преживяемост (вторичен критерий) - брой смъртни случаи (общо)	51	62	0.82 (0.56,1.19)¹	P=0.291
Контралатерален рак на гърдата (вторичен критерий) - вкл. DCIS/LCIS (общо)	19	30	0.63 (0.36,1.13)³	P=0.120
- инвазивен (общо)	15	25	0.60 (0.31,1.14)³	P=0.117

CI= доверителен интервал, CLBC = contralateral breast cancer/ контралатерален рак на гърдата, DCIS = ductal carcinoma in situ / дуктален карцином in situ, LCIS = lobular carcinoma in situ / лобуларен карцином in situ



- 1 Подкрепено от рецепторен статус, засягане на лимфните възли и предшестваща адювантна химиотерапия
- 2 Неподкрепен анализ
- 3 Odds ratio, stratified analysis

Таблица 3

Свободна от заболяване и обща преживяемост според рецепторен статус, засягане на лимфните възли и предишна химиотерапия (модифицирана ITT популация)

	<i>HR (hazard ratio) за свободна от заболяване преживяемост (95% CI)</i>	<i>P-стойност</i>
Свободна от заболяване преживяемост		
Рецепторен статус - Рецептор – позитивни	0.57 (0.44, 0.75)	0.00003
Засягане на лимфните възли		
- Не	0.48 (0.30, 0.78)	0.00239
- Да	0.61 (0.44, 0.38)	0.00168
Химиотерапия		
- Не	0.58 (0.40, 0.84)	0.00330
- Да	0.59 (0.41, 0.84)	0.00322
Обща преживяемост		
Засягане на лимфните възли		
- Не	1.36 (0.68, 2.71)	0.385
- Да	0.61 (0.38, 0.97)	0.035

CI= confidential interval/ доверителен интервал

Няма значима разлика в безопасността и ефикасността между пациентките < 65 и ≥ 65-годишна възраст.

Следните нежелани събития, независимо от причинно-следствената връзка са били докладвани значително по-често при Femara, отколкото при плацебо: горещи вълни (49.7% vs 43.3%), артралгия/артрит (27.7% vs 22.2%) и миалгия (9.5% vs 6.7%). По-голямата част от тези нежелани събития са били наблюдавани през първата година от терапията. Появата на оплаквания от остеопороза е по-висока при пациентките на Femara, спрямо пациентките на плацебо (6.9% vs 5.5%). Появата на клинични фрактури е малко по-висока при пациентките, които



са получавали Femara, отколкото при пациентките на плацебо (5.9% vs 5.5%). Появата на фрактури на 1000 пациенто-години при letrozole групата (24.6) е съизмерима с появата при здрави жени в менопаузата на същата възраст.

Предварителните резултати (средна продължителност на проследяването: 20 месеца) от суб-проучването на костната минерална плътност (КМП) на втората година спрямо началото, пациентките, получавали letrozole са имали средно понижение на костната минерална плътност на тазобедрената става от 3% спрямо 0.4% в плацебо групата (P=0.048). Няма значима разлика по отношение на промените в КМП на лумбалния прешлен. Предварителните резултати (средна продължителност на проследяването: 29 месеца) в суб-проучването на липидите не показват значими различия между Femara и плацебо групите. В основното проучване появата на сърдечносъдови исхемични събития е сходна между двата ръкава (6.8% vs 6.5%).

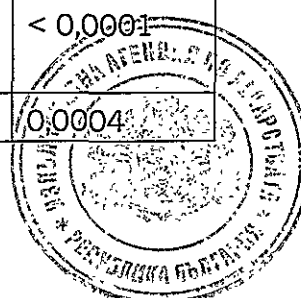
Лечение на първи избор

При едно контролирано двойно-сляпо клинично проучване са сравнени letrozole 2,5 mg с tamoxifen като лекарства на първи избор при жени в менопауза с локално напреднал или метастазирал карцином на гърдата. При 907 от пациентките letrozole превъзхожда tamoxifen във времето до прогресия (първичен критерий), както и в общия обективен отговор, времето до изчерпване на ефекта от терапията и клиничната полза. Специфичните резултати са представени на Таблица 4

Таблица 4

Резултати след 32-месечно лечение

	Femara	Tamoxifen	P-стойност
Време на прогресия (средно)	9,4 месеца	6,0 месеца	< 0,0001
Общ обективен туморен отговор (степен)	32%	21%	0,0002
Продължителност на общия обективен туморен отговор (средно)	25 месеца	23 месеца	0,0578
Време до неуспех от терапията (средно)	9,1 месеца	5,7 месеца	< 0,0001
Клинична полза (степен)	50%	38%	0,0004



При letrozole както времето на прогресия, така и степента на обективен отговор имат значително по-високи стойности, независимо от рецепторния статус. (Таблица 5).

Таблица 5
Рецепторен статус

	Femara	Tamoxifen	P-стойност
Рецепторен статус:			
ER и/или PgR+:			
Време за прогресия (средно)	9,4 месеца	6,0 месеца	< 0,0001
Общ обективен туморен отговор (степен)	33%	22%	0,0019
Неизвестен/отрицателен			
Време за прогресия (средно)	9,2 месеца	6,0 месеца	0,0402
Общ обективен туморен отговор (степен)	30%	20%	0,0309

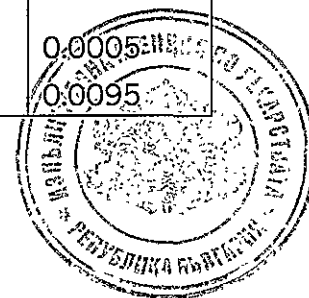
ER: рецептор за естроген

PgR: рецептор за прогестерон

Ефикасността според локализация на доминиращото заболяване е представена в Таблица 6.

Таблица 6
Ефикасност според локализация на доминиращото заболяване

Локализация на доминиращото заболяване	Femara n=453	Tamoxifen n=454	P-стойност
Меки тъкани:	n=113	n=115	
Време до прогресия (средно)	12.1 месеца	6.4 месеца	0.0456
Общ обективен отговор на тумора	50%	34%	0.0171
Кости:	n=145	n=131	
Време до прогресия (средно)	9.5 месеца	6.2 месеца	0.0262
Общ обективен отговор на тумора	23%	15%	0.0891
Вътрешни органи:	n=195	n=208	
Време до прогресия (средно)	8.3 месеца	4.6 месеца	0.0005
Общ обективен отговор на тумора	28%	17%	0.0095



Чернодробни метастази:	n=60	n=55	
Време до прогресия (средно)	3.8 месеца	3.0 месеца	0.0232
Общ обективен отговор на тумора	10%	11%	0.8735
Степен на цялостната клинична полза	28%	16%	0.1292
Обща преживяемост (средно) (вкл. crossover)	19 месеца	12 месеца	0.0727

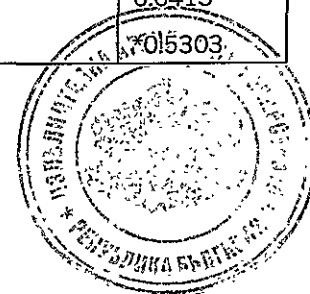
Забележка: “чернодробни метастази” се отнася за част от подгрупата пациентки с доминираща локализация на заболяването във вътрешните органи.

Дизайнът на проучването позволява пациентките да преминат на другата терапия при прогресия на заболяването или да преустановят участието си в проучването. Приблизително 50% от пациентките са преминали към другия ръкав на проучването и превключването на терапията е условно завършено след 36 месеца. Средното време до превключване на терапията е било 17 месеца (Femara към tamoxifen) и 13 месеца (tamoxifen към Femara). Терапията на първи избор при пациентки с напреднал стадий на рак на гърдата с Femara се свързва с преимущества по отношение на ранната преживяемост спрямо tamoxifen. Средната преживяемост е 34 месеца при Femara и 30 месеца при Tamoxifen. Значително по-голям брой пациентки преживяват с Femara спрямо tamoxifen през първите 24 месеца на проучването (“repeated log rank test”), вж. Таблица 7.

Таблица 7. Обща преживяемост - преживяване, смърт, превключване на терапията

Femara/Letrozole (n=458)				Tamoxifen (n=458)			Logrank
Месеци	Преживели	Смърт	Преминали на Tamoxifen	Преживели	Смърт	Преминали на Femara/Letrozole	P-стойност
6	426	31	51	406	52	74	0.0167
12	378	79	129	343	114	145	0.0038
18	341	115	185	297	159	179	0.0010
24	286	166	208	263	193	198	0.0246
30	241	209	225	227	227	217	0.0826
36	156	243	233	169	251	224	0.2237
42	70	267	238	85	266	226	0.4820
48	24	277		27	272	228	0.6413
54	6	277		6	276		0.5303

*Обща “logrank test” P-стойност.



Ефектите от терапията анализирани по показателя “предишна адювантна антиестрогенна терапия” са представени в Таблица 8.

Таблица 8

Резултати в зависимост от наличието на предишна адювантна антиестрогенна терапия

Краен момент	Предшестваща хормонална терапия			Без предшестваща хормонална терапия		
	Femara N=84	Tamoxifen N=83	P-стойност	Femara N=369	Tamoxifen N=371	P-стойност
Време до прогресия (средно)	8.9 месеца	5.9 месеца	0.0033	9.5 месеца	6.0 месеца	0.0003
Общ обективен туморен отговор	26%	8%	0.0038	33%	24%	0.0039
Клинична полза	46%	31%	0.0464	51%	40%	0.0026
	N=86	N=83		N=372	N=375	
Обща преживяемост (средно) вкл. превключване на терапията	28 месеца	30 месеца	0.6558	34 месеца	30 месеца	0.3756
	N=45	N=43		N=174	N=186	
Преживяемост при терапия на първи избор (пациентки, които не са превключвали терапията) (средно)	33 месеца	18 месеца		33 месеца	19 месеца	0.0559*

*Анализът е ретроспективен, тъй като към изходния момент не е възможно да се прецени кои от пациентките ще преминат на друга терапия и кои не. Общата преживяемост се комбинира с превключването на терапията. Поради тези две причини не може да се направи валидно заключение – т.е. нивото на статистическа значимост следва да се разглежда много внимателно. Нивото на статистическа значимост (също невалидно) за пациентки, които не са получавали предишна адювантна антиестрогенна терапия, и които не са били превключени от единия вид лечение на другия, е 0.0011.

В групата на пациентките, които не са били превключени от единия към другия ръкав на проучването, средната преживяемост с Femara е 35 месеца (n=219; CI



95%, 29 до 43 месеца) спрямо 20 месеца с tamoxifen (n=229, CI95%, 16 до 26 месеца).

Общата продължителност на ендокринна терапия (време до химиотерапия) е значително по-дълго за Femara (средно 16.3 месеца, 95% CI 15 до 18 месеца), отколкото за tamoxifen (средно 9.3 месеца, 95% CI 8 до 12 месеца) (logrank P=0.0047).

Влошаване по Karnofski Performance Score (KPS) с 20 точки или повече се наблюдава при значително по-малко пациентки на letrozole като терапия на първи избор (19%), отколкото при tamoxifen като терапия на първи избор (25%) (odds ratio, P=0.0208).

Лечение на втори избор

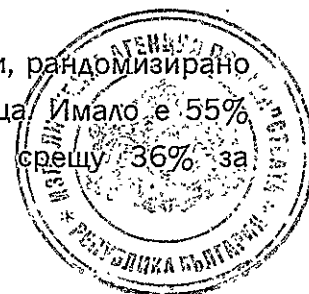
Проведени са две контролирани проучвания, сравняващи две дози letrozole (Femara 0.5 mg и 2.5 mg) с megestrol acetate и с aminoglutethimide, съответно при жени в менопаузата с напреднал рак на гърдата, лекувани преди това с антиестрогени.

Статистически значими различия се наблюдават в полза на Femara 2.5 mg в сравнение с megestrol acetate в степента на общия туморен отговор (24% спрямо 16%, P=0.04) и във времето до настъпване на неефективност на терапията (P=0.04). Наблюдава се статистически значима разлика и във времето до прогресия между Femara 2.5 mg и megestrol acetate (P=0.07). Общата преживяемост не се различава значително в двете рамена (P=0.2).

Във второто проучване Femara 2,5 mg превъзхожда статистически aminoglutethimide относно времето до прогресия (p=0,008), времето за достигане на неефективност на лечението (p=0,003) и общата степен на преживяемост (p=0,002). Степента на отговор показва незначима статистически разлика между letrozole и aminoglutethimide (p=0,06).

Предоперативно лечение

Проведено е едно двойно-сляпо проучване при 337 пациентки, рандомизирано за Femara 2,5 mg за 4 месеца или за тамоксифен за 4 месеца. Имало е 55% обективен отговор при пациентките лекувани с летрозол, срещу 36% за



пациентките, лекувани с тамоксифен ($P < 0,001$), базиран на клиничната оценка. Този резултат е напълно потвърден с ултразвук ($P = 0,042$) и мамография ($P < 0,001$), даващи най-консервативната оценка на отговора. Този отговор е отразен в статистически значимо по-висок брой на пациентките в групата, лекувана с летрозол, които са станали подходящи за и са претърпяли съхраняваща гърдата терапия (45% от пациентките на летрозол срещу 35% от пациентките на тамоксифен, $p = 0,022$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

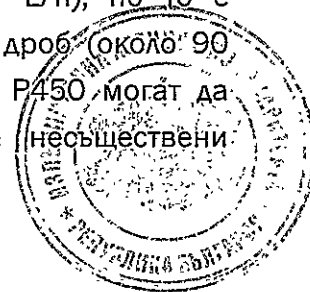
Letrozole се абсорбира бързо и изцяло в стомашно-чревния тракт (средна абсолютна бионаличност 99,9%). Присъствието на храна леко понижава степента на абсорбция (средно $t_{max} = 1$ час на гладно спрямо 2 часа след хранене; средно $C_{max} = 129 \pm 20,3$ pmol/L на гладно спрямо $98,7 \pm 18,6$ pmol/L след хранене), но степента на абсорбция (площта под кривата AUC) остава непроменена. Незначителното отражение върху степента на резорбция се счита за клинично незначимо и следователно letrozole може да се приема независимо от времето на хранене.

Разпределение

Свързването на letrozole с плазмените протеини е приблизително 60%, предимно с албумин (55%). Концентрацията на letrozole в еритроцитите е около 80% от тази в плазмата. След прилагането на маркиран $2,5 \text{ mg } ^{14}\text{C}$ letrozole, приблизително 82% от радиоактивността в плазмата се дължи на непроменено вещество. Следователно, ефективната концентрация на метаболитите е ниска. Letrozole се разпределя в тъканите бързо и екстензивно. Привидният обем на разпределение в steady state е около $1,87 \pm 0,47 \text{ L/kg}$.

Метаболизъм и елиминиране

Основният път на елиминиране на letrozole е метаболитния клирънс до фармакологично неактивен карбинолов метаболит ($CL_m = 2,1 \text{ L/h}$), но то е относително бавно в сравнение с кръвния поток през черния дроб (около 90 L/h). Установено е, че изоензимите 3A4 и 2A6 на cytochrome P450 могат да превръщат letrozole в неговия метаболит. Формирането на несъществени



неидентифицирани метаболити и директното екскретиране през бъбреците и в изпражненията играе несъществена роля в общото елиминиране на letrozole. В рамките на две седмици след приложението при здрави менопаузални доброволки на 2,5 mg letrozole, маркиран с ^{14}C , $88,2 \pm 7,6\%$ от радиоактивността е установена в урината и $3,8 \pm 0,9\%$ в изпражненията. Най-малко 75% от радиоактивността, установена в урината за период до 216 часа ($84,7 \pm 7,8\%$ от дозата), се приписва на глюкуроновото производно на карбиноловия метаболит, около 9% - на два неидентифицирани метаболита и 6% - на непроменения letrozole.

Привидният краен период на полуетиминиране в плазмата е около 2 дни. След прилагане на 2,5 mg дневна доза, steady-state нивата се достигат след 2 до 6 седмици. Плазмените концентрации steady-state са приблизително 7 пъти по-високи от концентрациите, измерени след приемане на единична доза от 2,5 mg, но са само 1,5 до 2 пъти по-високи от steady-state стойностите, предсказани от концентрациите, измерени след единична доза, което показва слаба нелинейност във фармакокинетиката на letrozole при прилагане на дневна доза от 2,5 mg. Тъй като steady-state нивата се запазват във времето, може да се заключи, че няма продължително натрупване на letrozole.

Възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на letrozole.

Специални категории пациентки

В едно проучване при доброволци с различна степен на бъбречната функция (24-часов клирънс на креатинина 9 до 116 mL/min) не е установен ефект върху фармакокинетиката на letrozole след прилагане на единична доза от 2,5 mg. В друго подобно изпитване при лица с различна степен на чернодробната функция (степен В по Child-Pugh) средните стойности на AUC при доброволците с умерено тежка чернодробна недостатъчност са с 37% по-високи, но все пак в границите на нормалните стойности, наблюдавани при лицата без чернодробна недостатъчност. В проучване, сравняващо фармакокинетиката на letrozole след прием на еднократна доза при 8 пациента с чернодробна цироза и тежка чернодробна недостатъчност (степен С по Child-Pugh) спрямо здрави доброволци (n=8), AUC и $t_{1/2}$ нарастват съответно с 95 и 187%. Поради тази причина се предполага, че пациентките с рак на гърдата и тежко чернодробно заболяване ще бъдат изложени на по-високи нива letrozole в сравнение с пациентките без тежко чернодробно нарушение. Все пак, тъй като при



пациентките, приемали дози от 5 или 10 mg/ден не се наблюдава повишение на токсичността, при пациентки с тежко чернодробно заболяване не се налага задължително понижаване на дозата, но тези пациентки трябва да бъдат мониторираны внимателно. Също така, в хода на две контролирани проучвания на 359 пациентки с рак на гърдата в напреднал стадий не е установено отражение на бъбречната недостатъчност (изчислен креатининов клирънс 20-50 mL/min) или чернодробната недостатъчност върху концентрациите на letrozole.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Letrozole показва ниска степен на остра токсичност при гризачи, приемащи до 2000 mg/kg. При кучета letrozole причинява признаци на умерена токсичност при доза 100 mg/kg.

При проучвания за токсичност при плъхове и кучета с повтарящи се дози с продължителност до 12 месеца, основните наблюдавани прояви могат да се припишат на фармакологичното действие на лекарственото вещество. Дозировката, при която няма нежелани реакции и при двата вида, е 0,3 mg/kg.

Проучванията *in vitro* и *in vivo* на мутагенния потенциал на letrozole не разкриват индикации за генотоксичност.

При едно 104-седмично проучване за карциногенност при плъхове не са установени свързани с лечението тумори при мъжките плъхове. При женските плъхове беше установена понижена честота на доброкачествените и злокачествени гръдни тумори при всички дозировки на letrozole.

Перорален прием на letrozole при бременни плъхове води до леко повишение на появата на малформации у плода при тези животни. Все пак не е възможно да се прецени дали това е индиректно следствие от фармакологичните свойства (инхибиране на синтеза на естрогени), или директен резултат от ефекта на letrozole.



Предклинични наблюдения са били направени на тези ефекти с известното фармакологично действие, което е единственото съображение за безопасност при хора, изведено от проучванията при животни.

Тези резултати подкрепят предложените противопоказания в раздел 4.3 и раздел 4.6.

6. Друга информация

6.1 Списък на помощните вещества

Colloidal anhydrous silica, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, maize starch, sodium starch glycolate, hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene glycol 8000, talc, titanium dioxide (E 171), iron oxide yellow (E 172).

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се пази от влага.

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от PVC/PE/PVDC.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални препоръки за употреба.

7. Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Novartis Pharma Services Inc.
Lichtstrasse 35
CH-4056 Basel, Switzerland



Производител:
Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35
CH-4002 Basel, Switzerland

8. Регистрационен номер: 20020268

9. Дата на първото разрешение за употреба в България: 21.03.2002 г.

10. Последна редакция на текста: 19.04.2004 г.

11. Представител на притежателя на разрешението за употреба в България

Novartis Pharma Services Inc.
Бизнес Парк София, сграда 11
Младост 4, София 1715
Тел.: 02/976 98 28
Факс: 02/976 98 29

