

Приложение III

Кратка характеристика на продукта, означения върху опаковката и листовка

Забележка: Тези КХП, означения върху опаковката и листовка са версията, валидна по времето на решението на Европейската комисия.

След решението на Европейската комисия компетентните органи на държавите-членки, в споразумение с референтната страна, ще актуализират продуктовата информация, според изискванията. Следователно тези КХП, означения върху опаковката и листовка може да не съответстват непременно на настоящия текст.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

{Свободно избрано име} и свързани с него имена (вж. Приложение I) количество на активното вещество в дозова единица лекарствена форма
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Адювантна терапия при жени в постменопауза с позитивен за хормонални рецептори инвазивен рак на гърдата в начален стадий.
- Разширена адювантна терапия на позитивен за хормонални рецептори инвазивен рак на гърдата при жени в постменопауза, които преди това са били лекувани с тамоксифен като стандартна адювантна терапия за период от 5 години.
- Терапия от първа линия при жени в постменопауза с позитивен за хормонални рецептори авансирал рак на гърдата.
- Лечение на авансирал рак на гърдата след рецидив или прогресия на заболяването при жени с естествен или изкуствено индуциран постменопаузален ендокринен статус, които преди това са лекувани с антиестрогени.
- Неоадювантна терапия при жени в постменопауза с позитивен за хормонални рецептори, HER-2 негативен рак на гърдата, при които химиотерапията не е подходяща и липсват показания за незабавно оперативно лечение.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и пациенти в старческа възраст

Препоръчителната доза {Свободно избрано име} е 2,5 mg един път дневно. Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

При пациенти с авансирал или метастазирал рак на гърдата, лечението с {Свободно избрано име} трябва да продължи дотогава, докато е налице прогресия на тумора.

При адювантна или разширена терапия лечението с {Свободно избрано име} трябва да продължи 5 години или до настъпване на рецидив на тумора.

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

При неоадювантна терапия лечението с {Свободно избрано име} трябва да се продължи за 4 до 8 месеца, за да се постигне оптимална туморна редукция. Ако не се постигне достатъчно

терапевтично повлияване, лечението с {Свободно избрано име} трябва да се преустанови и да се планира оперативно лечение и/или да се обсъдят с пациентката други варианти за лечение.

Педиатрична популация

{Свободно избрано име} не се препоръчва за употреба при деца и юноши. Безопасността и ефикасността на {Свободно избрано име} при деца и юноши на възраст до 17 години не са установени. Налице са ограничени данни и не могат да бъдат дадени препоръки за дозировката.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Начин на приложение

{Свободно избрано име} трябва да се приема перорално и може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Менопаузален статус

При пациенти, при които менопаузалият статус е неясен, трябва да се изследват нивата на лутеинизиращия хормон (LH), фоликулостимулиращия хормон (FSH) и/или нивата на естрадиол преди да се започне лечение с {Свободно избрано име}. Само жени с постменопаузален ендокринен статус трябва да получават {Свободно избрано име}.

Бъбречно увреждане

{Свободно избрано име} не е проучван при достатъчен брой пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min. При такива пациенти трябва внимателно да се прецени потенциалното съотношение полза/риск преди да се приложи {Свободно избрано име}.

Чернодробно увреждане

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

Ефекти върху костите

{Свободно избрано име} е мощно естроген-понижаващо средство. При жените с анамнеза за остеопороза и/или фрактури, както и тези, които са с повишен риск от развитие на остеопороза, трябва да бъде определена костната плътност преди започване на адювантна или разширена адювантна терапия и да бъдат проследени по време на и след приключване на лечението с летрозол. Ако е необходимо, трябва да бъде започнато лечение или профилактика на остеопорозата и да бъдат внимателно проследявани. При адювантна терапия може също така да

се има предвид секвентна терапевтична схема (летрозол 2 години последван от тамоксифен 3 години) в зависимост от профила на безопасност при съответния пациент (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.1).

Други предупреждения

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метаболизмът на летрозол се осъществява чрез CYP2A6 и CYP3A4. Циметидин е слаб, неспецифичен инхибитор на CYP450 ензимите и не повлиява плазмените концентрации на летрозол. Ефектът на мощни инхибитори на CYP450 не известен.

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

Летрозол инхибира *in vitro* цитохром Р-450 изоензимите 2A6, а също и 2C19 в умерена степен, но клиничната значимост не е ясна. Поради тази причина е необходимо повишено внимание при едновременно прилагане на летрозол с лекарствени продукти, чието елиминиране зависи предимно от тези изоензими и които имат тесен терапевтичен индекс (напр. фенитоин, клопидогрел).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с перименопаузален статус или с детероден потенциал

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

Бременност

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

{Свободно избрано име} е противопоказан по време на бременност (вж. точки 4.3 и 5.3).

Кърмене

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

{Свободно избрано име} е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Фармакологичното действие на летрозол е да намалява производството на естрогени чрез

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Честотите на нежеланите реакции при {Свободно избрано име} са базирани предимно на данни от клиничните изпитвания.

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

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

Важни допълнителни нежелани реакции, които могат да възникнат при лечение с {Свободно избрано име} са: скелетно-свързани събития като остеопороза и/или костни фрактури и сърдечно-съдови събития (включително мозъчно-съдови и тромбоемболични събития). Честотата на тези нежелани реакции е описана в Таблица 1.

Таблично представяне на нежелани реакции

Честотите на нежеланите реакции при {Свободно избрано име} са базирани предимно на данни от клиничните изпитвания.

Следващите нежелани лекарствени реакции, изброени в Таблица 1, са съобщени по време на клиничните проучвания и постмаркетинговия опит с {Свободно избрано име}:

Таблица 1

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

Инфекции и инфестации

Нечести: Инфекция на пикочните пътища

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Нечести: Туморна болка

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Левкопения

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота Анафилактична реакция

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: Хиперхолестеролемия

Чести: Анорексия, повишаване на апетита

Психични нарушения

Чести:	Депресия
Нечести:	Тревожност (включително нервност), раздразнителност

Нарушения на нервната система

Чести:	Главоболие, замаяност
Нечести:	Сънливост, безсъние, нарушения в паметта, дизестезия (включително парестезия, хипоестезия), нарушения на вкуса, мозъчно-съдов инцидент

Нарушения на очите

Нечести:	Катаракта, възпаление на окото, замъглено зрение
----------	--

Сърдечни нарушения

Нечести:	Палпитации ¹ , тахикардия, исхемични сърдечно-съдови събития (включително новопоявила се или влошаваща се стенокардия, стенокардия, изискваща оперативно лечение, миокарден инфаркт и миокардна исхемия)
----------	---

Съдови нарушения

Много чести:	Горещи вълни
Чести:	Хипертония
Нечести:	Тромбофлебит (включително повърхностен и дълбок венозен тромбофлебит)
Редки:	Белодробна тромбоемболия, артериална тромбоза, мозъчно-съдов инфаркт

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести:	Диспнея, кашлица
----------	------------------

Стомашно-чревни нарушения

Чести:	Гадене, диспепсия ¹ , запек, коремна болка, диария, повръщане
Нечести:	Сухота в устата, стоматит ¹

Хепатобилиарни нарушения

Нечести:	Повишени чернодробни ензими
С неизвестна честота	Хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести:	Повишено потене
Чести:	Алоpecia, обрив (включително еритематозен, макулопапуларен, псориазиформен и везикуларен) суха кожа
Нечести:	Пруритус, уртикария
С неизвестна честота	Ангиедем, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много чести:	Артралгия
Чести:	Миалгия, костна болка ¹ , остеопороза, костни фрактури
Нечести:	Артрит

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести:	Повишена честота на уриниране
----------	-------------------------------

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести:	Вагинално кървене
Нечести:	Вагинално течение, вагинална сухота, болки в гърдите

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести:	Умора (включително астения, общо неразположение)
Чести:	Периферни отоци
Нечести:	Генерализиран оток, сухота на лигавиците, жажда, пирексия

Изследвания

Чести:	Повишаване на теллото
Нечести:	Загуба на телло

¹ Нежелани реакции, съобщавани само при пациенти с метастази

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

Таблица 2 Адювантна монотерапия с {Свободно избрано име} спрямо тамоксифен, прилаган като монотерапия – нежелани събития със сигнификантна разлика

	{Свободно избрано име}, честота на нежеланото събитие	Тамоксифен, честота на нежеланото събитие
Костни фрактури	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Остеопороза	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Тромбоемболични събития	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Миокарден инфаркт	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Хиперплазия на ендометриума/ рак на ендометриума	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)
Забележка: Медиана на продължителност на лечението 60 месеца. Периодът за съобщаване на нежелани реакции включва периода на лечение плюс 30 дни след спиране на лечението. Процентите в скобите показват честотата на събитията по всяко време след рандомизацията, включително през периода след приключване на проучването. Медианата на проследяване е 73 месеца.		

Таблица 3 Секвентна терапия спрямо {Свободно избрано име}, прилаган като монотерапия – нежелани събития със сигнификантна разлика

	{Свободно избрано име} като монотерапия	{Свободно избрано име}- >тамоксифен	Тамоксифен- >{Свободно избрано име}
Костни фрактури	9,9%	7,6%*	9,6%
Пролиферативни нарушения на ендометриума	0,7%	3,4%**	1,7%**
Хиперхолестеролемия	52,5%	44,2%*	40,8%*
Горещи вълни	37,7%	41,7%**	43,9%**
Вагинално кървене	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Сигнификантно по-малко при {Свободно избрано име} като монотерапия ** Сигнификантно повече при {Свободно избрано име} като монотерапия Забележка : Периодът за съобщаване е по време на лечението или 30 дни след спиране на лечението			

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции свързани със сърцето

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

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

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

Скелетно-свързани събития

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

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

4.9 Предозиране

Съобщават се изолирани случаи на предозиране с {Свободно избрано име}.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Фармакодинамични ефекти

Елиминирането на естроген-медираното стимулиране на растежа е предпоставка за повлияването на тумора в случаите, когато растежа на туморна тъкан зависи от присъствието на естрогени и се използва ендокринно лечение. При жените в постменопауза естрогени се произвеждат основно чрез действието на ензима ароматаза, който преобразува надбъбречните андрогени - предимно андростендион и тестостерон, в естрон и естрадиол. Следователно, потискането на биосинтезата на естроген в периферните тъкани и в самата ракова тъкан може да се постигне чрез специфично инхибиране на ензима ароматаза.

Летрозол е нестероиден ароматазен инхибитор. Инхибира ензима ароматаза чрез конкурентно свързване с хема на ароматазните цитохром P450 изоензими, което води до намаляване на биосинтезата на естроген във всички тъкани.

При здрави жени в постменопауза, единични дози от 0,1 mg; 0,5 mg и 2,5 mg летрозол понижават нивата на естрон и естрадиол в серума със съответно 75-78% и 78% спрямо изходните. Максимална супресия се постига в рамките на 48-78 часа.

При всички пациенти в постменопауза с рак на гърдата в напреднал стадий, лекувани с дневни дози от 0,1 mg 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 границата на откриване при количествено определяне, което показва, че при такава дозировка се постига по-висока степен на потискане на естрогена. Потискането на естрогените се поддържа при всички пациенти по време на целия лечебен курс.

Инхибирането на ароматазата от летрозол е високо специфично. Не се наблюдава нарушаване на стероидогенезата на надбъбречната жлеза. При пациентите в постменопауза, лекувани с дневни дози летрозол от 0,1 до 5 mg не са установени клинично значими изменения в плазмените концентрации на кортизол, алдостерон, 11-дезоксикортизол, 17-хидроксипрогестерон и АСТН или в активността на плазмения ренин. Тестът за стимулиране с АСТН, проведен след 6 и 12 седмици лечение с дневни дози от 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg и 5 mg, не показва отслабване на продукцията на алдостерон или кортизол. Така че, не е необходимо допълване на лечението с глюкокортикостероиди и минералокортикостероиди.

Не са установени изменения в плазмените концентрации на андрогените (андростендион и тестостерон) при здрави жени в постменопауза след приемане на единични дози от 0,1 mg, 0,5 mg и 2,5 mg летрозол, както и в плазмените концентрации на андростендион при пациентите в постменопауза, лекувани с дневни дози от 0,1 mg до 5 mg, което показва, че блокирането на биосинтезата на естроген не води до кумулиране на андрогенни прекурсори. При пациентите плазмените нива на LH и FSH не се повлияват от летрозол, същото се отнася и до функцията на щитовидната жлеза, оценена чрез тест за захващане на TSH, T4 и T3.

Адjuвантна терапия

Проучване BIG 1-98

BIG 1-98 е многоцентрово, двойносляпо проучване, при което над 8 000 постменопаузални жени с позитивен за хормонални рецептори рак на гърдата в начален стадий са рандомизирани на едно от следните лечения: А. тамоксифен за 5 години; Б. {Свободно избрано име} за 5 години; В. тамоксифен за 2 години, а след това {Свободно избрано име} за 3 години; Г. {Свободно избрано име} за 2 години, а след това тамоксифен за 3 години.

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

Данни за ефикасност при медиана на проследяване 26 и 60 месеца

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

Процентът на 5-годишната преживяемост без заболяване е 84% при {Свободно избрано име} и 81,4% при тамоксифен.

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

	Първичен анализ на проучването					
	Средно проследяване от 26 месеца			Средно проследяване от 60 месеца		
	{Свободно избрано име} N=4003	Тамоксифен N=4007	HR ¹ (95% CI) P	{Свободно избрано име} N=4003	Тамоксифен N=4007	HR ¹ (95% CI) P
Преживяемост без заболяване (първична крайна точка) - събития (дефиниция по протокол ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Обща преживяемост (вторична крайна точка)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)
Брой смъртни случаи						

HR = Коефициент на риск; CI = Доверителен интервал

¹ Log rank тест, стратификация по начин на рандомизация и прилагане на химиотерапия (да/не)

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

Резултати при медиана на проследяване 73 месеца (само рамената на монотерапия)

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

Таблица 5 Анализ на рамената на монотерапия: Преживяемост без заболяване и обща преживяемост при медиана на проследяване 73 месеца (ITT популация)

	{Свободно избрано}	Тамоксифен N=2459	Коефициент на риск ¹	P стойност
Преживяемост без заболяване – събития (първична) ²	509	565	0,88 (0,78, 0,99)	0,03
Време до появата на далечни метастази (вторична)	257	298	0,85 (0,72, 1,00)	0,045
Обща преживяемост (вторична) – смъртни случаи	303	343	0,87 (0,75, 1,02)	0,08
Цензуриран анализ на DFS ³	509	543	0,85 (0,75, 0,96)	
Цензуриран анализ на OS ³	303	338	0,82 (0,70, 0,96)	

¹ Log rank тест, стратификация по начин на рандомизация и прилагане на химиотерапия (да/не)

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

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

Анализ на секвентлната терапия (STA)

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

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

	N	Брой събития ¹	Коефициент на риск ²	(97,5% доверителен интервал)	Сох модел Р-стойност
[Летрозол →] Тамоксифен	1460	160	0.92	(0.72, 1.17)	0.42
Летрозол	1463	178			

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

2 Коригиран чрез прилагане на химиотерапия

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

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

	Летрозол → Тамоксифен	Летрозол
Брой пациенти	1540	1546
Брой пациенти с DFS -събитие (дефиниция по протокол)	236	248
Коефициент на риск ¹ (99% CI)	0,96 (0,76, 1,21)	
	Летрозол → Тамоксифен	Тамоксифен ²
Брой пациенти	1540	1548
Брой пациенти с DFS -събитие (дефиниция по протокол)	236	269
Коефициент на риск ¹ (99% CI)	0.87 (0.69, 1.09)	
¹	Коригиран чрез прилагане на химиотерапия (да/не)	
²	624 (40%) пациенти, селективно преминали на летрозол след разслепяване на рамото с тамоксифен през 2005 г.	

Проучване D2407

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

На 24-ия месец е установена статистически значима разлика по отношение на първичната крайна точка КМП в областта на лумбалните прешлени (L2-L4), показваща медиана на понижение 4,1% за летрозол спрямо медиана на повишение 0,3% за тамоксифен.

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

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

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

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

Разширена адювантна терапия (MA-17)

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

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

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

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

Крайният анализ, проведен при медиана на проследяване 62 месеца, потвърждава сигнификантната редукция на риска от рецидив на рак на гърдата при {Свободно избрано име}.

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

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

HR = Коефициент на риск; CI = Доверителен интервал

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

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

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

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

⁵ Медиана на проследяване 62 месеца.

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

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

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

В актуализирано подпроучване за качеството на живот, няма сигнификантни разлики между лечението по отношение на скората за физическо състояние, скората за психично състояние или в някой от основните скорове от SF-36 скалата. В MENQOL скалата, значително повече жени от рамото на {Свободно избрано име}, спрямо рамото на плацебо, са по-притеснени (общо, през първата година от лечението) от симптомите, произхождащи от потискането на естрогените – горещи вълни и вагинална сухота. Симптомът, тревожещ най-много пациенти и в двете терапевтични рамена, е мускулни болки, при статистически значима разлика в полза на плацебо.

Неоадювантна терапия

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

Първа линия на лечение

Проведено е едно контролирано двойносляпо изпитване, сравняващо {Свободно избрано име} (летрозол) 2,5 mg спрямо тамоксифен 20 mg като първа линия на лечение при постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата. При 907 жени летрозол превъзхожда тамоксифен по отношение на времето до прогресия на заболяването (първична крайна точка), общия обективен отговор, времето до терапевтичен неуспех и клиничната полза.

Резултатите са обобщени в Таблица 9:

Таблица 9 Резултати при медиана на проследяване 32 месеца

Променлива	Статистика	{Свободно избрано име} N=453	Тамоксифен N=454
Време до прогресия	Медиана	9,4 месеца	6,0 месеца
	(95% CI за медианата)	(8,9, 11,6 месеца)	(5,4, 6,3 месеца)
	Коефициент на риск (HR)		0,72
	(95% CI за HR)		(0,62, 0,83)
Честота на обективен отговор (ORR)	<i>P</i>		<0,0001
	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI за честотата)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Съотношение на шансовете		1,78
	(95% CI за odds ratio)		(1,32, 2,40)
	<i>P</i>		0,0002

Времето до прогресия е сигнификантно по-дълго и честотата на терапевтично повлияване е сигнификантно по-висока при летрозол, независимо от това, дали е прилагана или не адювантна антиестрогенна терапия. Времето до прогресия на заболяването е сигнификантно по-дълго при летрозол, независимо от основната локализацията на заболяването. Медианата на времето до прогресия е 12,1 месеца при {Свободно избрано име} и 6,4 месеца при тамоксифен при пациенти само със заболяване на меките тъкани, и медиана 8,3 месеца при {Свободно избрано име} и 4,6 месеца при тамоксифен при пациенти с висцерални метастази.

При прогресия на заболяването дизайнът на проучването позволява преминаване на пациентите на другата терапия или прекратяване на участието в проучването. Приблизително 50% от пациентите преминават в другото терапевтично рамо, като преминаването завършва на

практика до 36 месеца. Медианата на времето до преминаване на другата терапия е 17 месеца (от {Свободно избрано име} към тамоксифен) и 13 месеца (от тамоксифен към {Свободно избрано име}).

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

Втора линия на лечение

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

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

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

Рак на гърдата при мъже

Употребата на {Свободно избрано име} при мъже с рак на гърдата не е проучвана.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Летрозол се абсорбира бързо и изцяло в стомашно-чревния тракт (средна абсолютна бионаличност 99,9%). Храната леко понижава скоростта на абсорбция (медиана на $t_{\max}$ 1 час на гладно спрямо 2 часа след нахранване; средно $C_{\max} = 129 \pm 20,3$ nmol/l на гладно спрямо $98,7 \pm 18,6$ nmol/l след нахранване), но степента на абсорбция (площта под кривата AUC) остава непроменена. Незначителният ефект върху скоростта на абсорбция не се счита за клинично значим и следователно летрозол може да се приема независимо от времето на хранене.

Разпределение

Свързването на летрозол с плазмените протеини е приблизително 60%, предимно с албумин (55%). Концентрацията на летрозол в еритроцитите е около 80% от тази в плазмата. След прилагането на 2,5 mg изотопно маркиран ^{14}C летрозол, приблизително 82% от радиоактивността в плазмата се дължи на непроменено вещество. По тази причина системната експозиция на метаболитите е ниска. Летрозол се разпределя в тъканите бързо и екстензивно. Привидният обем на разпределение в стационарно състояние е около $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Биотрансформация

Основният път на елиминиране на летрозол е метаболитен клирънс до фармакологично неактивен карбинолов метаболит ($CL_m = 2,1$ l/h), но той е относително бавен в сравнение с чернодробния кръвоток (около 90 l/h). Установено е, че цитохром P450 изоензимите 3A4 и 2A6 могат да превръщат летрозол в неговия метаболит. Образоването на второстепенни неидентифицирани метаболити и директното екскретиране през бъбреците и в изпражненията играе несъществена роля в общото елиминиране на летрозол. В рамките на 2 седмици след приложението на 2,5 mg летрозол, маркиран с ^{14}C , при здрави доброволки в постменопауза $88,2 \pm 7,6\%$ от радиоактивността е възстановена в урината и $3,8 \pm 0,9\%$ в изпражненията. Най-малко 75% от радиоактивността, възстановена в урината за период до 216 часа ($84,7 \pm 7,8\%$ от

дозата), се дължат на глюкуронид на карбиноловия метаболит, около 9% - на два неидентифицирани метаболита и 6% - на непроменен летрозол.

Привидният терминален полуживот в плазмата е около 2 дни. След прилагане на 2,5 mg дневно, нивата в стационарно състояние се достигат след 2 до 6 седмици. Плазмените концентрации в стационарно състояние 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 стойностите в стационарно състояние, очаквани при концентрациите, измерени след единична доза, което показва слаба нелинейност във фармакокинетиката на летрозол при прилагане на 2,5 mg дневно. Тъй като нивата в стационарно състояние се запазват във времето, може да се заключи, че няма постоянно кумулиране на летрозол.

Специални популации

Старческа възраст

Възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на летрозол.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

В подобно изпитване при лица с различна степен на засягане на чернодробната функция, средните стойности на AUC при доброволците с умерено чернодробно увреждане (Клас В по Child-Pugh) са с 37% по-високи отколкото при здравите доброволци, но все пак в границите, наблюдавани при участниците без нарушение на чернодробната функция. В проучване, сравняващо фармакокинетиката на летрозол след еднократна перорална доза при осем пациенти мъже с чернодробна цироза и тежко чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh) спрямо здрави доброволци (n=8), AUC и $t_{1/2}$ се увеличават съответно с 95 и 187%. Поради тази причина {Свободно избрано име} трябва да се прилага с повишено внимание при пациентите с тежко чернодробно увреждане и след преценка на съотношението полза/риск за всеки отделен пациент.

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.

Летрозол показва ниска степен на остра токсичност при гризачи, експонирани до 2 000 mg/kg. При кучета летрозол причинява признаци на умерена токсичност при доза 100 mg/kg.

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

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

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

Летрозол е ембриотоксичен и фетотоксичен при бременни плъхове и зайци след перорален прием на клинично значими дози. При плъховете с живи фетуси се наблюдава повишена

честота на фетални малформации, включително куполообразна глава и цервикална/централна вертебрална фузия. Не се наблюдава повишена честота на фетални малформации при зайци. Не е известно дали това е индиректно следствие от фармакологичните свойства (инхибиране на синтеза на естрогени) или директен ефект на лекарството (вж. точки 4.3 и 4.6).

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.2 Несъвместимости

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.3 Срок на годност

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.4 Специални условия на съхранение

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.5 Вид и съдържание на опаковката

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

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

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

{Свободно избрано име} и свързани с него имена (вж. Приложение I) количество на активното вещество в дозова единица лекарствена форма
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Летрозол (Letrozole)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява {Свободно избрано име} и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете {Свободно избрано име}
3. Как да приемате {Свободно избрано име}
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате {Свободно избрано име}
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява {Свободно избрано име} и за какво се използва

Какво представлява {Свободно избрано име} и как действа

{Свободно избрано име} съдържа активното вещество летрозол. То принадлежи към група лекарства, наречени ароматазни инхибитори. Прилага се за хормонално (или ендокринно) лечение на рак на гърдата. Растежът на тумора при рак на гърдата често пъти се стимулира от естрогените, които са женските полови хормони. {Свободно избрано име} намалява количеството на естрогените като блокира ензим (ароматаза), участващ в тяхното образуване, и по този начин може да блокира нарастването на рака на гърдата, нуждаещ се от естрогени за своя растеж. В резултат на това туморните клетки забавят или спират своя растеж и/или разпространение в други части на тялото.

За какво се използва {Свободно избрано име}

{Свободно избрано име} се използва за лечение на рак на гърдата при жени, които са преминали менопаузата, т.е. спирането на менструацията.

Използва се за предотвратяване на повторна поява на рака. Може да се използва като първо лечение преди операция на рак на гърдата, в случай че незабавното оперативно лечение е неподходящо. Може да се използва като първа лечение след операция на рак на гърдата или след петгодишно лечение с тамоксифен. {Свободно избрано име} се използва също така за предотвратяване на разпространението на тумора в други части на тялото при рак на гърдата в напреднал стадий.

Ако имате някакви въпроси относно начина на действие на {Свободно избрано име} или защо Ви е било предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете {Свободно избрано име}

Следвайте внимателно всички указания на лекаря. Те могат да се различават от общите указания в тази листовка.

Не приемайте {Свободно избрано име}

- ако сте алергични към летрозол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако все още имате менструален цикъл, т.е. ако все още не сте преминали менопаузата,
- ако сте бременна,
- ако кърмите.

Ако няко е от изброените състояния се отнася за Вас, **не приемайте това лекарство и се консултирайте с Вашия лекар.**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете {Свободно избрано име}

- ако имате тежко бъбречно заболяване,
- ако имате тежко чернодробно заболяване,
- ако имате анамнеза за остеопороза или костни фрактури (вижте също “Проследяване по време на лечението с {Свободно избрано име}” в точка 3).

Ако някое от изброените състояния се отнася за Вас, **информирайте Вашия лекар.** Вашият лекар ще го има предвид по време на лечението Ви с {Свободно избрано име}.

Деца и юноши (под 18 години)

Децата и юношите не трябва да използват това лекарство.

Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Пациентите на възраст 65 години и повече могат да използват това лекарство в същите дози, както останалите възрастни.

Други лекарства и {Свободно избрано име}

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително такива, които се изписват без рецепта.

Бременност, кърмене и фертилитет

- Трябва да приемате {Свободно избрано име} само ако сте преминали менопаузата. Независимо от това, Вашият лекар трябва да обсъди с Вас необходимостта от употребата на ефективна контрацепция, тъй като все още е възможно да забременеете по време на лечението с {Свободно избрано име}.
- Не трябва да приемате {Свободно избрано име}, ако сте бременна или ако кърмите, тъй като може да увреди Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Ако усещате замаяност, умора, сънливост или общо неразположение, не шофирайте и на работете с инструменти или машини, докато не се почувствате отново добре.

{Свободно избрано име} съдържа лактоза

{Свободно избрано име} съдържа лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него преди да вземете това лекарство.

3. Как да приемате {Свободно избрано име}

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обичайната доза е една таблетка {Свободно избрано име}, която се приема веднъж дневно.

Приемайте {Свободно избрано име} по едно и също време всеки ден, така по-лесно ще запомните кога да приемате таблетката.

Таблетката може да се приема със или без храна и трябва да се погълне цяла с чаша вода или друга течност.

Колко дълго да приемате {Свободно избрано име}

Продължете да приемате {Свободно избрано име} всеки ден дотогава, докогато Ви е казал Вашият лекар. Може да се наложи да я приемате в продължение на месеци или дори години. Ако имате въпроси относно това, колко дълго трябва да приемате {Свободно избрано име}, консултирайте с Вашия лекар.

Проследяване по време на лечението с {Свободно избрано име}

Трябва да приемате това лекарство само под стриктно лекарско наблюдение. Вашият лекар редовно ще следи състоянието Ви, за да проверява, дали лечението има желания ефект.

{Свободно избрано име} може да причини изтъняване или отслабване на костите (остеопороза), в резултат на намаляването на естрогените в тялото. Вашият лекар може да реши да измери Вашата костна плътност (начин за проследяване на остеопорозата) преди, по време и след приключване на лечението.

Ако сте приели повече от необходимата доза {Свободно избрано име}

Ако сте приели прекалено много таблетки {Свободно избрано име} или ако някой друг случайно е приел Вашите таблетки, обърнете се незабавно за съвет към Вашия лекар или към най-близката болница. Покажете им опаковката с таблетките. Може да се наложи провеждане на лечение.

Ако сте пропуснали да приемете {Свободно избрано име}

- Ако наближава времето за следващата доза (напр. 2 или 3 часа), пропуснете дозата, която сте забравили и приемете следващата доза в обичайното време.
- В противен случай, приемете дозата веднага щом се сетите и след това вземете следващата доза в обичайното време.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате тази, която сте пропуснали.

Ако сте спрели приема на {Свободно избрано име}

Не спирате приема на {Свободно избрано име} докато Вашият лекар не Ви каже. Вижте също така точка „Колко дълго да приемате {Свободно избрано име}” по-горе.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Повечето от нежеланите реакции са леки до умерени и като цяло отзвучават за няколко дни до няколко седмици от лечението.

Някои от нежеланите реакции, напр. горещи вълни, косопад или вагинално кървене, може да са свързани с липсата на естрогени във Вашия организъм.

Този списък с нежелани реакции не трябва да Ви притеснява. Вие може да не изпитате нито една от тях.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни.

Редки или нечести нежелани реакции (т.е. могат да засегнат между 1 до 100 на 10 000 пациенти):

- Слабост, парализа или загуба на сетивност в някоя част от тялото (особено ръката или крака), загуба на координация, гадене или затруднение в говора или дишането (признак на увреждане на мозъка напр. инсулт);
- Внезапна стягаща болка в гърдите (признак на сърдечно заболяване);
- Затруднено дишане, болка в гърдите, примаяване, учестена сърдечна дейност, посиняване на кожата или внезапна болка в ръката, крака или стъпалото (признаци на възможно образуване на тромб);
- Подуване или зачервяване по хода на вена, която е много чувствителна и болезнена при допир;
- Силно повишена температура, втрисане или афти в устата в резултат на инфекции (липса на бели кръвни клетки);
- Тежко и трайно замъгляване на зрението.

Ако се появи някой от изброените по-горе симптоми, информирайте незабавно Вашия лекар.

Също така трябва да информирате незабавно Вашия лекар, ако по време на лечението с {Свободно избрано име} получите някой от следните симптоми:

- Подуване основно в областта на лицето и гърлото (признаци на алергична реакция).
- Пожълтяване на кожата и очите, гадене, загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината (признаци на хепатит).
- Обрив, зачервяване на кожата, изприщване на устните, очите или устата, белене на кожата, треска (признаци на кожно заболяване).

Някои нежелани реакции са много чести. Тези нежелани реакции могат да засегнат повече от 10 на 100 пациенти.

- Горещи вълни
- Повишен холестерол (хиперхолестеролемия)
- Умора
- Повишено потене
- Болки в костите и ставите (артралгия).

Ако някоя от тези нежелани реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар.

Някои нежелани реакции са чести. Тези нежелани реакции могат да засегнат между 1 до 10 на 100 пациенти.

- Кожен обрив
- Главоболие
- Замаяност
- Общо неразположение
- Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане, лошо храносмилане, запек, диария
- Повишаване или загуба на апетит
- Мускулни болки
- Изтъняване или отслабване на костите (остеопороза), водещи в някои случаи до костни счупвания (вижте също „Проследяване по време на лечението Ви с {Свободно избрано име}” в точка 3)
- Подуване на ръцете, дланите, стъпалата, глезените (отоци)
- Депресия
- Повишаване на телното
- Косопад
- Повишено кръвно налягане (хипертония)
- Коремна болка
- Суха кожа
- Вагинално кървене

Ако някоя от тези нежелани реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар.

Други нежелани реакции са нечести. Тези нежелани реакции могат да засегнат между 1 до 10 на 1 000 пациенти.

- Нарушения на нервната система като тревожност, нервност, раздразнителност, сънливост, проблеми с паметта, унесеност, безсъние
- Нарушена сетивност, особено при допир
- Нарушения на очите, като замъглено виждане, дразнене на очите
- Сърцебиене, ускорен пулс
- Нарушения на кожата като сърбеж (уртикария)
- Вагинално течение или сухота
- Скованост на ставите (артрит)
- Болка в гърдите
- Висока температура
- Жажда, нарушения във вкуса, сухота в устата
- Сухота на лигавиците
- Понижаване на телото
- Инфекция на пикочните пътища, често уриниране
- Кашлица
- Повишаване на ензими

Ако някоя от тези нежелани реакции Ви засегне тежко, информирайте Вашия лекар.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате {Свободно избрано име}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа {Свободно избрано име}

- Активното вещество е: летрозол. Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg летрозол.
- Другите съставки са: [To be completed nationally]

Как изглежда {Свободно избрано име} и какво съдържа опаковката

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите членки на ЕИП под следните имена:

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

[Да се попълни съгласно националните изисквания]