

ფემარა, გარსით დაფარული ტაბლეტი 2.5 მგ

(ნოვარტისი- შვეიცარია)

ნოვარტისი

მოკლე ანოტაცია:

1/ სამკურნალო პროდუქტის დასახელება:

ფენარა 2.5 მგ, გარსით დაფარული ტაბლეტი

2/ ხარისხობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა:

აქტიური ნივთიერება:

ლეტროზოლი 2,5 მგ

დამხამრე ნივთიერებების ზუსტი ჩამონათვალი იხილეთ 6.1 თავში

3/ ფარმაცევტული ფორმა:

გარსით დაფარული ტაბლეტი

მუქი ყვითელი ფერის, მრგვალი, ოდნავ მოხრილი კიდეებით, ერთი მხრიდან „FV„ და მეორე მხრიდან „CG„ ამოტვიფრული წარწერით

4/ კლინიკური მახასიათებლები:

4.1 თერაპიული ჩვენებები

ლეტროზოლი არ არის ნაჩვენები ჰორმონის რეცეპტორ-უარყოფითი დაავადების დროს

ლეტროზოლი ნაჩვენებია შემდეგ შემთხვევებში:

*პოსტმენოპაუზის, ჰორმონის რეცეპტორების (ესტროგენის (ER) და/ან პროგესტერონის (PR) რეცეპტორები) დადებითი მაჩვენებლისა და ადრეული სტადიის ინვაზიური სარძევე ჯირკვლის კიბოს მქონე ქალთა ადიუვანტურ თერაპიაში ;

*პოსტმენოპაუზის, ჰორმონის რეცეპტორების (ესტროგენის (ER) და/ან პროგესტერონის (PR)) დადებითი მაჩვენებლისა და მანამდე (5 წლის განმავლობაში) ტამოქსიფენით მკურნალობის ისტორიის მქონე, ადრეული სტადიის ინვაზიური სარძევე ჯირკვლის კიბოთი დაავადებულ ქალთა გახანგრძლივებულ ადიუვანტურ თერაპიაში;

*იგი ნაჩვენებია, როგორც პირველი რიგის თერაპია ქალებში მეტასტაზური და ლოკალურად განვითარებული სარძევე ჯირკვლის კიბოთი, ასევე პოსტმენოპაუზურ პერიოდში, ჰორმონის რეცეპტორ-დადებით მაჩვენებლის შემთხვევაში.

*ასევე ნაჩვენებია პოსტმენოპაუზის პერიოდში ქალების სამკურნალოდ, რომელთაც აღენიშნებათ ტამოქსიფენის თერაპიის შემდეგ რეციდიული ან პროგრესირებადი სარძევე ჯირკვლის კიბო.

4.2 დოზირება და მიღების წესი:

დოზირება /მიღების სიხშირე და ხანგრძლივობა

ზრდასრულებისათვის ფემარას რეკომენდებული დოზაა დღეში ერთხელ 2,5 მგ-ის მიღება. ადიუვანტური ან გახანგრძლივებული ადიუვანტური მკურნალობის დროს ფემარას მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს 5 წლის განმავლობაში ან დაავადების რეციდივამდე (დამოკიდებულია იმაზე, თუ რომელი მოხდება პირველი). ადიუვანტურ გარემოში ტამოქსიფენთან შედარებით ლიტრეზოლის ფართო საპილოტე კვლევაში, 5 წლის განმავლობაში ლეტროზოლის უწყვეტ მიღებასთან შედარებით, ამ პრეპარატების თანმიმდევრულ გამოყენებას არ გამოუვლენია რაიმე სახის უპირატესობა ეფექტურობისა ან უსაფრთხოების თვალსაზრისით.

მეტასტაზების მქონე ქალებში, პრეპარატ ფემარათი მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს სიმსივნის პროგრესირებამდე.

ექიმის კონსულტაციის გარეშე პრეპარატის მიღება დაუშვებელია. იმ შემთხვევაში, თუ ექიმის მიერ სხვა რეკომენდაცია არ არის გაცემული, პრეპარატი მიიღება ზემოთ განსაზღვრული დოზის შესაბამისად.

პრეპარატის მიღების წესი:

პრეპარატი ფემარა მიიღება ორალური გზით. ვინაიდან საკვები არ ახდენს გავლენას შეწოვის პროცესზე, მისი მიღება შეიძლება საკვების მიღების შემდეგ ან მის გარეშე, მშიერ კუჭზე.

ფემარას მიღება ხდება დღეში ერთხელ, სასურველია, ყოველდღე ერთსა და იმავე დროს იქნას გამოყენებული.

პაციენტის მიერ გამოტოვებული დოზა უნდა იქნას მიღებული, გახსენებისთანავე. თუმცა, თუ შემდეგი დოზის მიღების დრო ძალიან ახლოსაა, დავიწყებული დოზა უნდა გამოტოვოთ და პაციენტი უნდა დაუბრუნდეს დოზის რეგულარულ გრაფიკს. დოზები არ უნდა გაორმაგდეს, რადგან ამ დროს ხდება სისტემური ზემოქმედების არაპროპორციული ზრდა იმ რეკომენდებულ დღიურ დოზასთან შედარებით, რაც შეადგენს 2.5 მგ-ს (იხილეთ თავი 5.1).

დამატებითი ინფორმაცია სპეციფიკური პაციენტებისათვის:

თირკმლის უკმარისობა

თირკმლის უკმარისობის დროს, როდესაც კრეატინის კლერენსი შეადგენს (KLkr) ≥ 10 მლ/წთ-ში ფემარას დოზის რაიმე სახის კორექტირება არ არის საჭირო. ხოლო, თირკმლის უკმარისობის დროს, როდესაც კრეატინის კლერენსი შეადგენს (KLkr) < 10 მლ/წთ-ს საკმარისი მონაცემები არ გაგვაჩნია (იხილეთ თავები 4.4 და 5.2)

ღვიძლის უკმარისობა:

ღვიძლის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის უკმარისობის მქონე პაციენტებში (Child-pugh ქულა A ან B) დოზის კორექტირების რეკომენდაცია არ იძლევა. ხოლო ღვიძლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებისათვის საკმარისი მონაცემები არ გაგვაჩნია, თუმცა, აუცილებელია ღვიძლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტების (Child-pugh ქულა C) მუდმივი ზედამხედველობა. (იხილეთ თავები 4.4 და 5.2).

პედიატრიული პაციენტები:

ბავშვებსა და მოზარდებში ფემარას მიღება არ არის რეკომენდებული. ბავშვებსა და 17 წლამდე ასაკის მოზარდებში პრეპარატ ფემარას უსაფრთხოებისა და ზემოქმედების შესახებ კვლევის შედეგები ჯერ კიდევ არ გვაქვს სრული სახით. თუმცა შეზღუდული რაოდენობის ინფორმაციაზე დაყრდნობით, ფიზიოლოგიური კუთხით, ამ პრეპარატის მიღების თაობაზე, არანაირი რეკომენდაცია არ არსებობს.

გერიატრიული (ასაკოვანი) პაციენტები:

ასაკოვანი პაციენტებისათვის დოზის კორექტირება საჭირო არ არის.

4.3 უკუჩვენებები:

*პრეპარატს გააჩნია უკუჩვენება ლეტროზოლის ან/და რომელიმე დამხმარე ნივთიერების მიმართ მგრძნობელობის შემთხვევაში.

*ქალებში, რომლებსაც აქვთ პრემენოპაუზური ენდოკრინული სტატუსი

* პრეპარატის მიღებაზე უკუჩვენება გვაქვს ორსულობისა და ძუძუთი კვების დროს.

4.4. გამოყენების სპეციალური რეკომენდაციები და გაფრთხილებები:

პაციენტებში, მენოპაუზის გაურკვეველი სტატუსით, ლუტეინირების ჰორმონი (LH), ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი (FSH) და/ან ესტრადიოლის დონე უნდა გაიზომოს ფემარა-თი მკურნალობის დაწყებამდე. მხოლოდ პოსტმენოპაუზის ენდოკრინული სტატუსის მქონე ქალებს შეუძლიათ პრეპარატ ფემარას მიღება.

თირკმლის უკმარისობა

თირკმლის უკმარისობის დროს, როდესაც კრეატინის კლერენსი შეადგენს (KLkr) < 10 მლ/წთ-ში, კვლევის საკმარისი მონაცემები არ გაგვაჩნია. ასეთი სახის პაციენტებში პრეპარატ ფემარას დანიშვნამდე, ზედმიწევნით უნდა იქნას შესწავლილი სავარაუდო რისკები და სარგებელი.

ღვიძლის უკმარისობა:

ღვიძლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში (Child-pugh ქულა C) სისტემური ექსპოზიცია და საბოლოო ნახევარგამოყოფის პერიოდი დაახლოებით ორჯერ მეტია, ვიდრე ჯანმრთელ

მოხალისეებში. აქედან გამომდინარე, ასეთი სახის პაციენტები მუდმივი ზედამხედველობის ქვეშ უნდა იყვნენ მოქცეულნი (იხილეთ თავი 5.2).

ძვლოვან სისტემაზე ზემოქმედება

პრეპარატი ფემარა არის ესტროგენის დამაქვეითებელი ძლიერი აგენტი. ქალებს, რომლებსაც დადგენილი აქვთ ოსტეოპოროზი და/ან აქვთ მოტეხილობის ისტორია, ან ოსტეოპოროზის უფრო მაღალი რისკის ქვეშ იმყოფებიან, უნდა გაიზომონ ძვლის მინერალური სიმკვრივის დონე ადიუვანტური და ხანგრძლივი დამხმარე თერაპიის დაწყებამდე და განხორციელდეს მონიტორინგი ლეტროზოლით მკურნალობის დროს და მის შემდეგ. ოსტეოპოროზის მკურნალობა ან პროფილაქტიკა საჭიროებისამებრ უნდა დაიწყოს და ყურადღებით გაკონტროლდეს. ადიუვანტურ პირობებში, შეიძლება განიხილებოდეს თანმიმდევრული მკურნალობის გეგმა, რაც დამოკიდებულია პაციენტის უსაფრთხოების პროფილზე. ადიუვანტურ პირობებში, თანმიმდევრული მკურნალობის გეგმა ასევე შეიძლება განიხილებოდეს პაციენტის უსაფრთხოების პროფილის მიხედვით (2 წელი ლეტროზოლი და შემდეგ 3 წელი ტამოქსიფენი) (იხილეთ თავები 4.8 და 5.1).

ტენდინიტი და მყესის რღვევა

შეიძლება გვქონდეს ტენდინიტისა და მყესის რღვევის შემთხვევა. უნდა დაიწყოს პაციენტების აქტიური მონიტორინგი და შესაბამისი ზომების გატარება (მაგ. იმობილიზაცია) დაზიანებული მყესისთვის (იხილეთ თავი 4.8).

სხვა გაფრთხილებები

თავიდან უნდა იქნას აცილებული ფემარას ერთდროული გამოყენება ტემოქსიფენთან, სხვა ანტიესტროგენებთან ან ესტროგენის შემცველ პრეპარატებთან, რადგან ამ ნივთიერებებმა შეიძლება შეამცირონ ლეტროზოლის ფარმაკოლოგიური ზემოქმედება (იხილეთ თავი 4.5).

დამხმარე ნივთიერებები

პაციენტებმა, იშვიათი მემკვიდრეობითი პრობლემებით - გალაქტოზას შეუწყნარებლობით, ლაპ ლაქტაზას დეფიციტით ან გლუკოზა-გალაქტოზის მალაბსორბციით არ უნდა მიიღონ ეს წამალი.

4.5 სხვა სამკურნალო პრეპარატებთან ურთიერთქმედება და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

ლეტროზოლის მეტაბოლიზმს ნაწილობრივ შუამავლობს CYP2A6 და CYP3A4. ციმეტიდინი, CYP450 ფერმენტების სუსტი და არასპეციფიკური ინჰიბიტორი, არ ახდენს გავლენას ლეტროზოლის პლაზმურ კონცენტრაციებზე. CYP450 ძლიერი ინჰიბიტორების ეფექტი უცნობია.

ესტროგენისა და ტემოქსიფენის გარდა სხვა ანტისიმსივნურ პრეპარატებთან ფემარას ერთდროულ გამოყენებასთან დაკავშირებით კლინიკური კვლევები არ მოგვეპოვება. ტემოქსიფენმა, სხვა ანტიესტროგენებმა ან ესტროგენის შემცველმა პრეპარატებმა შესაძლებელია შეამცირონ ლეტროზოლის ფარმაკოლოგიური აქტივობა. გარდა ამისა, ტემოქსიფენთან ლეტროზოლის კომბინირებულმა მიღებამ გვიჩვენა, რომ ლეტროზოლი მნიშვნელოვნად ამცირებს პლაზმის კონცენტრაციას. ამიტომ, თავი უნდა ავარიდოთ ლეტროზოლისა და ტემოქსიფენის, სხვა ანტიესტროგენების ან ესტროგენის შემცველი პრეპარატების ერთდროულ გამოყენებას.

in Vitro ლეტროზოლი აინჰიბირებს ციტოქრომ P450-ის იზოფერმენტებს 2A6 და ზომიერად 2C19-ს, მაგრამ მისი კლინიკური მნიშვნელობა უცნობია. ამრიგად, სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული ლეტროზოლი იმ წამლებთან ერთად, რომელთა ელიმინაცია ძირითადად დამოკიდებულია ამ იზოფერმენტებზე და რომლებსაც აქვთ ვიწრო თერაპიული ინდექსი (მაგ., ფენიტოინი, კლოპიდოგელი).

დამატებითი ინფორმაცია სპეციფიკური პაციენტებისათვის:

სპეციფიკურ პაციენტებთან დაკავშირებით რაიმე სახის კლინიკური კვლევები არ ჩატარებულა.

4.6 ორსულობა და ლაქტაცია

ზოგადი რეკომენდაციები:

ორსულობის კატეგორია: X

რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალები/შობადობის კონტროლი (კონტრაცეფცია)

პრეპარატი ფემარა უნდა იქნას გამოყენებული ქალებში, რომელთა პოსტმენოპაუზის სტატუსი მკაფიოდ არის დადგენილი (იხილეთ თავი 4.4). მკურნალობის დასაწყისში, ნამდვილი პოსტმენოპაუზის მდგომარეობის მიუხედავად, ფემარას პრეპარატით მკურნალობის დროს, არსებობს შემთხვევები ქალებში საკვერცხის ფუნქციის აღდგენის შესახებ, აქედან გამომდინარე, საჭიროების შემთხვევაში, ექიმმა უნდა განიხილოს პაციენტთან ადექვატური კონტრაცეფციის საკითხი.

ორსულობის პერიოდი

უკუჩვენება გვაქვს ორსულობის პერიოდში პრეპარატ ფემარას გამოყენებაზე (იხილეთ თავები 4.3 და 5.3).

პოსტმარკეტინგულ ანგარიშებში მოცემულია შემთხვევები, როდესაც ქალები იღებდნენ პრეპარატ Femara-ს, რაც იწვევდა სპონტანურ აბორტებსა და თანდაყოლილ ანომალიებს ჩვილებში (იხილეთ თავი 4.4). ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა რეპროდუქციული ტოქსიკურობა.

პრეპარატ ფემარას აქვს მავნე ფარმაკოლოგიური ზემოქმედება ორსულობაზე და/ან ნაყოფზე/ახალშობილზე. გვაქვს ცალკეული შემთხვევები თანდაყოლილი დეფექტებისა (ლაბიალური შერწყმა, ორმაგი სასქესო ორგანოები), ეს დეფექტები დაფიქსირდა იმ ორსულ ქალებში, რომლებიც ექვემდებარებოდნენ ფემარა პრეპარატით მკურნალობას.

ლაქტაციის პერიოდი

უკუჩვენება გვაქვს ლაქტაციის პერიოდში პრეპარატ ფემარას გამოყენებაზე (იხილეთ თავი 4.3). პრეპარატის მოქმედება დედის რძის ხარისხზე არ არის ცნობილი. არ უნდა გამოირიცხოს შესაძლებელი რისკი ახალშობილებისთვის/ბავშვებისთვის.

რეპროდუქციული უნარი/ ფერტილობა

ლეტროზოლის ფარმაკოლოგიური მოქმედების შედეგად, ესტროგენის გამოყოფის შემცირება არომატაზას ინჰიბიციის გამო. ესტროგენის სინთეზის დათრგუნვა პრემენოპაუზურ ქალებში იწვევს ონადოტროპინის (LH, FSH) დონის მატებას საპირისპირო ეფექტით. FSH-ის გაზრდილი დონე ასევე ასტიმულირებს ფოლიკულის ზრდას და შეიძლება გამოიწვიოს ოვულაცია.

4.7 სატრანსპორტო საშუალებების მართვისა და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე ზეგავლენა

პრეპარატი ფემარას გამოყენება სატრანსპორტო საშუალებების მართვასა და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე მცირე ზეგავლენას ახდენს.

ფემარას გამოყენებისას დაფიქსირდა დაღლილობა და მოთენთილობა, ასევე იშვიათად აღინიშნება ძილიანობა, რის გამოც სიფრთხილეა საჭირო მანქანის მართვისას ან მექანიზმებთან მუშაობისას.

4.8 არასასურველი ეფექტები

უსაფრთხოების პროფილის შეჯამება

პრეპარატი ფემარას გვერდითი მოვლენების სიხშირე ეყრდნობა კლინიკური კვლევებიდან შეგროვებულ მონაცემებს.

პაციენტების ერთი მესამედი, რომლებიც მკურნალობდნენ პრეპარატით ფემარა მეტასტაზების არსებობის გამო, ასევე, ადიუვანტური და გახანგრძლივებული ადიუვანტური მკურნალობის დროს, პაციენტთა 80%-ში გამოვლენილი იქნა გვერდითი რეაქციები. ამ დარღვევების უმეტესობა მკურნალობის პირველი კვირის განმავლობაში გამოვლინდა.

კლინიკური კვლევების მიხედვით გვერდითი რეაქციებიდან ყველაზე ხშირია ცხელი ციმციმები (ე.წ. ალები), ჰიპერქოლესტერინემია, ართრალგია, დაღლილობა, მომატებული ოფლიანობა და გულისრევა.

ფერმარა-თი მკურნალობის ყველაზე მნიშვნელოვანი დამატებითი გვერდითი რეაქციაა: ოსტეოპოროზი და/ან მოტეხილობები, ასევე, კარდიოვასკულარული მოვლენები (ცერებოვასკულარული და თრომბოემბოლიის შემთხვევების ჩათვლით). მითითებული გვერდითი მოვლენების სიხშირე ქვემოთ არის განმარტებული.

გვერდითი მოვლენების სიხშირე შემდეგნაირად განისაზღვრა: ძალიან ხშირი (≥1/10); ხშირი (≥1/100 და <1/10); არც ისე ხშირი (≥1/1.000 და <1/100); იშვიათი (≥1/10.000 და <1/1.000); ძალიან იშვიათი (<1/10.000); უცნობია (შეუძლებელია შეფასდეს არსებული მონაცემებით).

ინფექციები და ინვაზიები

არახშირი: საშარდე გზების ინფექციები

(ცისტებისა და პოლიპების ჩათვლით) კეთილთვისებიანი და ავთვისებიანი ნეოპლაზმები

არახშირი: სიმსივნური წარმონაქმნის ტკივილი

სისხლისა და ლიმფური სისტემის დაავადებები

არახშირი: ლეიკოპენია

იმუნური სისტემის დაავადებები

უცნობია: ანაფილაქსიური რეაქციები

მეტაბოლური და კვების დაავადებები

ძალიან ხშირი: ჰიპერქოლესტერინემია

ხშირი: მადის გაზრდა და მადის დაქვეითება

ფსიქიატრიული დაავადებები

ხშირი: დეპრესია

არახშირი: შფოთვა (მათ შორის გაღიზიანება),

ნერვული სისტემის დაავადებები

ხშირი: თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა

არახშირი: ძილიანობა, უძილობა, მეხსიერების დაქვეითება, დისესთეზია (პარესთეზიისა და ჰიპესთეზიის ჩათვლით), გემოვნების დარღვევა, ცერებროვასკულარული შემთხვევები, კარპალური გვირაბის სინდრომი (მაჯის კანალის სინდრომი)

თვალის დაავადებები

არახშირი: კატარაქტა, თვალის გაღიზიანება, ბუნდოვანი ხედვა

გულის დაავადებები

ხშირი: პალპიტაციები

არახშირი: ტაქიკარდია, გულის იშემიური დაავადებები (მოიცავს ახალ ან გაუარესებულ ანგინას, საოპერაციო ანგინას, მიოკარდის ინფარქტს და მიოკარდიუმის იშემიას)

სისხლძარღვთა დაავადებები

ძალიან ხშირი: ცხელი ციმციმები (ე.წ ალები)

ხშირი: ჰიპერტენზია

ნაკლებად ხშირი: თრომბოფლებიტი (ზედაპირული და ღრმა თრომბოფლებიტის ჩათვლით)

იშვიათი: ფილტვის ემბოლია, არტერიის თრომბოზი, ცერებროვასკულური ინფარქტი.

სუნთქვის, გულმკერდის და შუასაყარის დარღვევები

ნაკლებად ხშირი: ქოშინი, ხველა

კუჭ-ნაწლავის დაავადებები

ხშირი: გულისრევა, ღებინება, დისპეპსია, ყაბზობა, დიარეა, მუცლის ტკივილი,

ნაკლებად ხშირი: სტომატიტი, პირის ღრუს სიმშრალე

ჰეპატობილიარული დაავადებები

ფილტვის ფერმენტების მატება, ჰიპერბილირუბინემია, სიყვითლე

უცნობია: ჰეპატიტი

კანისა და კანქვეშა დაავადებები

ხშირი: ალოპეცია, კანის სიმშრალე, გამონაყარი (ერითემატოზული, მაკულოპაპულური, ფსორიაფორმული და ვეზიკულური გამონაყარის ჩათვლით)

ნაკლებად ხშირი:ქავილი, ჭინჭრის ციება

უცნობი: ანგიონევროზული შეშუპება, ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი, მულტიფორმული ერითემა.

ძვალ-კუნთოვანი, შემაერთებელი ქსოვილისა და ძვლის დაავადებები

ძალიან ხშირი: სახსრების ტკივილი

ხშირი:კუნთების ტკივილი, ძვლის ტკივილი, ოსტეოპოროზი, ძვლის მოტეხილობები, ართრიტი.

ნაკლებად ხშირი:ტენდონიტი

იშვიათი:მყესის რღვევა

უცნობი: საჩვენებელი თითი ტკივილი (თითის ანთება)

თირკმლისა და საშარდე გზების დაავადებები

ნაკლებად ხშირი: ხშირი შარდვა

რეპროდუქციული სისტემის და სარძევე ჯირკვლის დაავადებები

ხშირი: ვაგინალური სისხლდენა

ნაკლებად ხშირი: ვაგინალური გამონადენი, საშოს სიმშრალე, მკერდის ტკივილი

ზოგადი დარღვევები

ძალიან ხშირი: დაღლილობა (მათ შორის ასთენია და სისუსტე)

ხშირი: პერიფერიული შეშუპება, მკერდის ტკივილი .

ნაკლებად ხშირი: ზოგადი შეშუპება, ცხელება, ლორწოვანის სიმშრალე, წყურვილის შეგრძნება.

კვლევები

ხშირ შემთხვევაში: წონის მომატება

ნაკლებად ხშირ შემთხვევაში: წონის დაკარგვა

არასასურველი ეფექტები, რომლებიც დაფიქსირდა მხოლოდ მეტასტაზურ ეტაპზე.

დამხმარე თერაპიის დროს დაფიქსირდა ზოგიერთი გვერდითი მოვლენა, განსაკუთრებით განსხვავებული სიხშირით. ქვემოთ მოყვანილი ცხრილები გვაწვდის ინფორმაციას ფემარას ნაცვლად ტამოქსიფენის მონოთერაპიასა და ფემარა-ტამოქსიფენის თანმიმდევრულ თერაპიას შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებების შესახებ.

ცხრილი 1. პრეპარატ ფემარას ადიუვანტური მონოთერაპია ტამოქსიფენის მონოთერაპიასთან შედარებით - გვერდითი მოვლენების მნიშვნელოვანი განსხვავებები.

	ფემარას ზემოქმედება	ფემარას ზემოქმედება	ტამოკსიფენის მოქმედება	ტამოკსიფენის მოქმედება
	N=2448	N=2448	N=2447	N=2447
	მკურნალობის დროს (საშუალოდ 5 წელი)	რანდომიზაციის შემდეგ ნებისმიერ დროს	მკურნალობის დროს (საშუალოდ 5 წელი)	რანდომიზაციის შემდეგ ნებისმიერ დროს

		(საშუალოდ 8 წელი)		(საშუალოდ 8 წელი)
მოტეხილობები	%10,2	%14,7	%7,2	%11,4
ოსტეოპოროზი	%5,1	%5,1	%2,7	%2,7
თრომბოემბოლია	%2,1	%3,2	%3,6	%4,6
მიოკარდის ინფარქტი	%1	%1,7	%0,5	%1,1
ენდომეტრიუმის ჰიპერპლაზია/ ენდომეტრიუმის კიბო	%0,2	%0,4	%2,3	%2,9

"მკურნალობის დროს" დანაყოფი გულისხმობს, რომ გამოვლენა ხდება ბოლო დოზის მიღებიდან 30 დღის შემდეგ. "ნებისმიერ დროს" დანაყოფი გულისხმობს მკურნალობის დასრულების ან საკვლევი მკურნალობის შეწყვეტის შემდგომ დაკვირვებას. განსხვავებები ეფუძნებოდა რისკის კოეფიციენტებს და 95% ემყარებოდა ალბათობის დიაპაზონს.

ცხრილი 2. თანმიმდევრული მკურნალობა ფემარას მონოთერაპიასთან შედარებით - გვერდითი მოვლენები მნიშვნელოვანი განსხვავებებით.

	ფემარას მონოთერაპია	ფემარა-> ტამოკსიფენი	ტამოკსიფენი -> ფემარა
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 წელი	2 -> 3 წელი	2 -> 3 წელი
მოტეხილობები	%10	%7,7*	%9,7
ენდომეტრიუმის პროლიფერაციული დარღვევები	%0,7	%3,4**	%1,7**
ჰიპერქოლესტერინემია	%52,5	%44,2*	%40,8*
ცხელი ციმციმები (ალები)	%37,6	%41,7**	%43,9**
ვაგინალური სისხლდენა	%6,3	%9,6**	%12,7**

*- მნიშვნელოვნად ნაკლებია ვიდრე ფემარას მონოთერაპიის დროს

**- მნიშვნელოვნად მეტია ვიდრე ფემარას მონოთერაპიის დროს

საანგარიშო პერიოდი შეადგენს მკურნალობის განმავლობაში პერიოდს და მკურნალობის შეწყვეტიდან 30 დღის განმავლობაში პერიოდს.

პრეპარატის ცალკეული გვერდითი მოვლენების აღწერა

კარდიოლოგიური გვერდითი მოვლენები

ადიუვანტური მკურნალობის დროს ფემარათი და ტამოკსიფენით მკურნალობის დროს, ცხრილ #2-ში მოცემულ მონაცემებს ემატება შემდეგი გვერდითი მოვლენები (მკურნალობის ხანგრძლივობა შეადგენს საშუალოდ 5 წელს) : საოპერაციო ანგინა (%1,0 ნაცვლად %1,0); გულის უკმარისობა (%1,1 ნაცვლად %0,6) ჰიპერტენზია (%5,6 ნაცვლად %5,7) ცერებროვასკულარული შემთხვევები/ დროებითი იშემიური შეტევა (%2,1 ნაცვლად %1,9)

ხოლო, გახანგრძლივებული ადიუვანტური მკურნალობის დროს ფემარათი (მკურნალობის ხანგრძლივობა შეადგენს საშუალოდ 5 წელს) და პლაცებოთი მკურნალობის დროს (მკურნალობის ხანგრძლივობა შეადგენს საშუალოდ 3 წელს) შემდეგი გვერდითი მოვლენები აღინიშნებოდა: საოპერაციო ანგინა (%0,8 ნაცვლად %0,6); ახალი წარმოქმნილი ან გაუარესებული ანგინა (%1,4 ნაცვლად %1,0); მიოკარდის ინფარქტი (%1,0 ნაცვლად %0,7); თრომბოემბოლია* (%0,9 ნაცვლად %0,3); ინსულტი/გარდამავალი იშემიური შეტევა* (%1,5 - %0,8);

*- ვარსკვლავით მონიშნული შემთხვევები სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა მკურნალობის ორ ჯგუფს შორის.

ძვლოვანი სისტემის გვერდითი მოვლენები

ადიუვანტური მკურნალობის დროს ძვლოვანი სისტემის უსაფრთხოებასთან დაკავშირებული მონაცემები იხილეთ ცხრილში #2.

ხოლო, გახანგრძლივებული ადიუვანტური მკურნალობის დროს, ძვლის მოტეხილობებისა და ოსტეოპოროზის მქონე პაციენტების წილი მნიშვნელოვნად მაღალი იყო იმ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ პრეპარატით ფემარა (ძვლის მოტეხილობების 10.4% და ოსტეოპოროზის 12.2%) ვიდრე პლაცებოს ჯგუფში შემავალი პაციენტებისა (5.8% და 6.4%, შესაბამისად). ფემარას პრეპარატით მკურნალობის საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენს 5 წელს, ხოლო პლაცებოთი მკურნალობის საშუალო ხანგრძლივობა- 3 წელს.

საეჭვო გვერდითი რეაქციების შესახებ ინფორმირება

პრეპარატის ავტორიზაციის შემდეგ სავარაუდო გვერდითი რეაქციების შესახებ ინფორმირება დიდი მნიშვნელობის მატარებელია, რაც თავის მხრივ, წამლის სარგებლის/რისკის მუდმივი მონიტორინგის საშუალებას იძლევა. ნებისმიერი საეჭვო გვერდითი რეაქციის შესახებ ჯანდაცვის პესონალის მიერ უნდა ეცნობოს თურქეთის ფარმაკოლოგიური ზედამხედველობის ცენტრს (TÜFAM-ს). (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; ტელეფონი: 0 800 314 00 08; ფაქსი: 0 312 218 35 99)

4.9 დოზის გადაჭარბება და მისი მკურნალობა

ფემარასთან დოზის გადამეტება აღწერილია ძალიან იშვიათ შემთხვევებში. გადამეტებული დოზის შემთხვევაში სპეციფიური მკურნალობა არ არის ცნობილი, მკურნალობა ატარებს სიმპტომურ და დამხმარე ხასიათს.

5. ფარმაკოლოგიური თვისებები

5.1 ფარმაკოდინამიკური მახასიათებლები

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: ჰორმონის ანტაგონისტები და მასთან დაკავშირებული აგენტები: არომატაზას ინჰიბიტორი (ესტროგენის ბიოსინთეზის ინჰიბიტორი), კიბოს საწინააღმდეგო პრეპარატი.

ATX კოდი: L02BG04

მოქმედების მექანიზმი:

აღმოფხვრის ან აჩერებს სიმსივნური ქსოვილის ესტროგენის შუამავლობით ზრდას იმ შემთხვევებში, როდესაც სიმსივნური ქსოვილის ზრდა დამოკიდებულია ესტროგენის არსებობაზე. პოსტმონოპაუზის ქალებში ესტროგენები ძირითადად არომატაზას ფერმენტის

მეშვეობით ხდება, რომელიც თირკმელზედა ჯირკვლის ანდროგენებს (ძირითადად ანდროსტენედიონს და ტესტოსტერონს) ესტრონად (E1) და ესტრადიოლად (E2) გარდაქმნის. ამიტომ, არომატაზას ფერმენტის სპეციფიური ინჰიბირებით, ესტროგენის ბიოსინთეზი შეიძლება დათრგუნოს პერიფერიულ ქსოვილებში და კიბოს ქსოვილებში.

ლეტროზოლი წარმოადგენს არასტეროიდულ, არომატაზას ინჰიბიტორს. ფერმენტი თრგუნავს არომატაზას ფერმენტს ციტოქრომ P450 ქვედანაყოფში ჰემთან კონკურენტული შეკავშირებით, რაც იწვევს ესტროგენის ბიოსინთეზის დაქვეითებას ყველა ქსოვილში.

ფარმაკოდინამიკური ზემოქმედება

ჯანმრთელ ქალებში, პოსტმენოპაუზის დროს, ლეტროზოლის ერთჯერადი დოზები 0.1 მგ, 0.5 მგ და 2.5 მგ ამცირებს შრატში ესტრონისა და ესტრადიოლის დონეს, შესაბამისად, 75-78% და 78%-ით, საწყისთან მონაცემთან შედარებით.

პოსტმენოპაუზურ პაციენტებში კიბოს შორს წასული ფორმით, 0.1 მგ-დან 5 მგ-მდე დღიური დოზა თრგუნავს ესტრადიოლს, ესტრონს და ესტრონის სულფატის პლაზმის კონსტრუქციებს საწყის მაჩვენებლთან შედარებით 75-95%-ით ყველა ნამკურნალევ პაციენტში.

ის ფაქტი, რომ 0.5 მგ ან უფრო მაღალი დოზებით მკურნალობისას, ესტრონისა და ესტრონის სულფატის ბევრი მაჩვენებელი ზღვრულ ნორმაზე დაბალი იყო, მიუთითებს იმაზე, რომ ამ დოზენით მიიღწევა ესტროგენის უფრო მაღალი სუპრესია (ანუ დათრგუნვა). მკურნალობის პერიოდში, ყველა ამ პაციენტში ესტროგენის დათრგუნვის მაჩვენებელი შენარჩუნებულ იქნა.

ლეტროზოლს აქვს მაღალი სპეციფიკაცია არომატაზას აქტივობის ინჰიბირებაში. თირკმელზედა ჯირკვლის სტეროიდოგენეზის დარღვევა არ დაფიქსირებულა.

0.1 მგ-დან 5 მგ-მდე ლეტროზოლის დღიური დოზით მკურნალობისას, ქალებში პოსტმენოპაუზურ პერიოდში, პლაზმა კორტიზოლის, ალდოსტერონის, 11-ჰიდროქსიპროგესტერონის, 17-ჰიდროქსიპროგესტერონის და ACTH (ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი) კონცენტრაციებში ან პლაზმაში რენინის აქტივობაში არ გამოვლენილა კლინიკური თვალსაზრისით რაიმე სახის მნიშვნელოვანი ცვლილებები. დღიური 0,1 მგ, 0,25 მგ, 1 მგ, 2,5 მგ და 5 მგ დოზებით მკურნალობისას, 6 და 12 კვირის შემდეგ გაკეთებულმა ACTH სტიმულაციის ტესტმა ალდოსტერონის ან კორტიზოლის წარმოქმნის შემცირება არ აჩვენა. ამიტომ, გლუკოკორტიკოიდების და მინერალოკორტიკოიდების დამატება არ არის საჭირო.

ჯანმრთელ ქალებში, პოსტმენოპაუზის დროს, ლეტროზოლის ერთჯერადი დოზებით 0.1 მგ, 0.5 მგ და 2.5 მგ მკურნალობის შემდეგ, პლაზმის ანდროგენურ კონცენტრაციებში (ანდროსტენედიონი და ტესტოსტერონი) რაიმე სახის ცვლილება არ აღინიშნება, ასევე არ აღინიშნება ცვლილება პლაზმის ანდროსტენედიონის მაჩვენებლებში იმ პოსტმენოპაუზურ პაციენტებში რომელიც მკურნალობდნენ 0,1 მგ-დან 5 მგ-მდე დღიური დოზით. ეს ნიშნავს, რომ ესტროგენის ბიოსინთეზის ბლოკადა არ იწვევს ანდროგენული წინამორბედების დაგროვებას. ლეტროზოლი არ ახდენს გავლენას პლაზმურ LH და FSH დონეზე პაციენტებში, და იგივე ეხება ფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციას, როგორც შეფასებულია TSH, T4 და T3 შეწოვის ტესტით.

კლინიკური კვლევები

ადიუვანტური მკურნალობა

კვლევა BIG 1-98

ჩატარდა მულტიცენტრული ორმაგი ბრმა კვლევა, რომელშიც მონაწილეობდა 8000-ზე მეტი ქალი შემდეგი მონაცემებით: პოსტმენოპაუზური პერიოდი, ჰორმონი რეცეპტორ-დადებითი, სარძევე ჯირკვლის კიბოს ადრეული ეტაპი, რანდომიზირებული იყო ერთ-ერთ შემდეგ მკურნალობაზე: ა. ტამოქსიფენით 5 წლიანი მკურნალობა; ბ. პრეპარატ ფემარათი 5 წლიანი მკურნალობა; გ. ტამოქსიფენით 2 წლიანი მკურნალობის შემდეგ 3 წლიანი ფემარა-თი მკურნალობა; დ. პრეპარატ ფემარათი 2 წლიანი მკურნალობის შემდეგ 3 წლიანი ტამოქსიფენით მკურნალობა;

მთავარი საბოლოო შედეგი იყო რეციდივების გარეშე გამოჯანმრთელება (DFS შემთხვევები: ეპიზოდური რეციდივი, შორეულ დროში განვითარებული მეტასტაზები, ინვაზიური კონტრალატერალური სარძევე ჯირკვლის კიბო, მეორე - (არა მკერდის) პირველადი ავთვისებიანი სიმსივნე, სიკვდილი ნებისმიერი მიზეზით მანამდე კიბოს დიაგნოზის არსებობის გარეშე), ხოლო მეორადი ეფექტურობის შედეგები იყო, დრო მეტასტაზების წარმოქმნისა შორეულ მომავალში (TDM), დიდი ხნით გამოჯანმრთელებისა (DDFS), საერთო გამოჯანმრთელებისა (OS), სისტემური გამოჯანმრთელებისა (SDFS), გასული დრო ინვაზიური კონტრალატერალური სარძევე ჯირკვლის კიბოს და ძუძუს კიბოს რეციდივის გამოვლენისა.

პრეპარატის ეფექტურობის დასკვნები დაკვირვების მედიანური დრო- 26 და 60 თვე.

ქვემოთ წარმოდგენილი მონაცემები, მიღებულია მონოთერაპიის ჯგუფების (A და B) კვლევების შედეგად, როდესაც მკურნალობის მედიანური დრო 24 თვე, ხოლო ზედამხედველობის დრო 26 თვეა, ასევე, მკურნალობის მედიანური დრო 32 თვე, და ზედამხედველობის დრო 60 თვეა (C და D ჯგუფები) და ასახავს პირველადი ბირთვული ანალიზის (PCA) დასკვნებს მიღებული მონაცემების საფუძველზე.

5 წლიანი (DFS დაავადებისგან თავისუფალი) პაციენტების თანაფარდობა შემდეგნაირად გადანაწილდა: პრეპარატ ფემარას შემთხვევაში- 84%, ხოლო ტამოქსიფენის შემთხვევაში შეადგენს - 81,4 %-ს.

ცხრილი 3. პირველი დონის ანალიზი საშუალოდ 26 თვიანი დაკვირვებისა და საშუალოდ 60 თვიანი დაკვირვების შემთხვევაში, ურეციდივო და ზოგადი გამოჯანმრთელების მქონე პაციენტებში (ITT პოპულაციაში- ანუ მკურნალობის მქონე პაციენტები)

	პირველი საბაზისო ანალიზი	**პირველი საბაზისო ანალიზი**	**პირველი საბაზისო ანალიზი**	**პირველი საბაზისო ანალიზი**	**პირველი საბაზისო ანალიზი**	**პირველი საბაზისო ანალიზი**
	საშუალო 26 თვე	საშუალოდ 26 თვე	საშუალო 26 თვე	საშუალო 60 თვე	საშუალოდ 60 თვე	საშუალო 60 თვე
	ფემარა N=4003	ტამოკსიფენი N=4007	HR[1] (%95 GA) *P*	ფემარა N=4003	ტამოკსიფენი N=4007	HR[1] (%95 GA) *P*
დაავადების გარეშე (რეციდივის გარეშე) გადარჩენის (პირველადი) შემთხვევები - პროტოკოლით განსაზღვრული	351	428	0.81 (0.70, 0.93 0.003)	585	664	0.86 (0.77, 0.96 0.008)

საერთო გადარჩენა (მეორადი)- დაღუპულთა რაოდენობა	166	192	0.86 (0.70, 1.06)	330	374	0.87 (0.75, 1.01)

HR = საფრთხის თანაფარდობა GA = ალბათობის დიაპაზონი

[1] – Log რიგითობის ტესტი, დაჯგუფებულია რანდომიზაციის ვარიანტისა და ქიმიოთერაპიის გამოყენების მიხედვით (დიახ/არა).

[2]- DFS შემთხვევები:ეპიზოდური რეციდივი, შორეულ დროში განვითარებული მეტასტაზები, ინვაზიური კონტრალატერალური სარძევე ჯირკვლის კიბო, მეორე - (არა მკერდის) პირველადი ავთვისებიანი სიმსივნე, გარდაცვალება ნებისმიერი მიზეზით, მანამდე კიბოს დიაგნოზის არსებობის გარეშე.

96 თვიანი მედიანური ზედამხედველობის მონაცემები (მხოლოდ მონოთერაპიის მქონე პაციენტთა ჯგუფებისათვის)

ტამოქსიფენის მონოთერაპიასთან შედარებით პრეპარატ ფემარათი მონოთერაპიული მკურნალობის (ადიუვანტური მკურნალობის საშუალო ხანგრძლივობა 5 წელი) ეფექტურობის და შესაბამისი მონოთერაპიული ჯგუფების ანალიზის გრძელვადიანი განახლებები მოცემულია ცხრილში #4.

ცხრილი4. მონოთერპიული ჯგუფების ანალიზი: **96 თვიანი დაკვირვების შემთხვევაში, ურეციდივო და ზოგადი გამოჯანმრთელების მქონე პაციენტებში (ITT პოპულაციაში- ანუ მკურნალობის მქონე პაციენტები)**

	ფემარა N=2463	ტამოკსიფენი N=2459	საფრთხის თანაფარდობა[1] (%95 GA)	*P* მაჩვენებელი
ურეციდივო გამოჯანმრთელება (პირველადი)[2]	626	698	0.87 (0.78 0.97)	0.01
შორეულ დროში მეტასტაზის გაჩენის ვადა (მეორადი)	301	342	0.86 (0.74 1.01)	0.06
საერთო გამჯანმრთელება (მეორადი)- გარდაცვალება	393	436	0.89 (0.77 1.02)	0.08
DFS[3]-ის ცენზურირებული ანალიზი	626	649	0.83 (0.74 0.92)	
OS[3]-ის ცენზურირებული ანალიზი	393	419	0.81 (0.70 0.93)	

[1] – Log რიგითობის ტესტი, დაჯგუფებულია რანდომიზაციის ვარიანტისა და ქიმიოთერაპიის გამოყენების მიხედვით (დიახ/არა).

[2]- DFS შემთხვევები:ეპიზოდური რეციდივი, შორეულ დროში განვითარებული მეტასტაზები, ინვაზიური კონტრალატერალური სარძევე ჯირკვლის კიბო, მეორე - (არა მკერდის) პირველადი ავთვისებიანი სიმსივნე, გარდაცვალება ნებისმიერი მიზეზით მანამდე კიბოს დიაგნოზის არსებობის გარეშე.

[3]- ტამოქსიფენის ჯგუფში დაკვირვებები ცენზურირებული იყო ლეტროზოლზე სელექტიური გადასვლის თარიღისათვის.

თანმიმდევრული მკურნალობის ანალიზი (STA)

თანმიმდევრული მკურნალობის ანალიზმა (STA) განიხილა, კვლევა BIG 1-98-ის მეორე მთავარი კითხვა, არის თუ არა ტამოქსიფენითა და ლეტროზოლით თანმიმდევრული მკურნალობა უპირატესი, ვიდრე მონოთერაპიული მკურნალობა. DFS, OS, SDFS ან DDFS მონოთერაპიასთან შედარებისას, სხვა თერაპიაზე გადასვლასთან დაკავშირებული რაიმე სახის მნიშვნელოვანი განსხვავებები არ გამოვლენილა (იხილეთ ცხრილი 5).

ცხრილი 5. ლეტროზოლით, როგორც საწყისი ენდოკრინული აგენტით, თანმიმდევრული მკურნალობის ანალიზი, რეციდივის გარეშე გამოჯანმრთელებულ პაციენტებში (გარდამავალი STA პოპულაცია).

	N	შემთხვევის რიცხვი [1]	საფრთხის კოეფიციენტი [2]	(%97,5 ალბათობის დიაპაზონი)	კოქსის მოდელი *P*-მაჩვენებელი
[ლეტროზოლი _>] ტამოქსიფენი	1460	254	1,03	(0,84 1,26)	0,27
ლეტროზოლი	1464	249			

[1] - პროტოკოლის განმარტება, მოიცავს მეორე არა სარძევე ჯირკვლის პირველად ავთვისებიან სიმსივნეებს, გარდამავალი პერიოდის შემდეგ/ორი წლის შემდეგ.

[2] ქიმიოთერაპიის გამოყენების შესაბამისად რეგულირებადი

რანდომიზაციის ორი შედარების შედეგად არცერთ STA-ში , DFS, OS, SDFS ან DDFS-ში რაიმე სახის მნიშვნელოვანი განსხვავებები არ გამოვლენილა (იხილეთ ცხრილი 6).

ცხრილი 6. რანდომიზაციის შემდეგ, თანმიმდევრული მკურნალობის ანალიზი, ურეციდივო გამოჯანმრთელების დროს (SRA-R) (ITT STA-R პოპულაციაში)

	ლეტროზოლ-ტამოქსიფენი	ლეტროზოლი
პაციენტების რაოდენობა	1540	1546
DFS შემთხვევების რიცხვი (პროტოკოლის განმარტება)	330	319
საფრთხის კოეფიციენტი (%99 GA)	1,04 (0,85 1,27)	1,04 (0,85 1,27)
	ლეტროზოლ-ტამოქსიფენი	ტამოქსიფენი[2]
პაციენტების რაოდენობა	1540	1548
DFS შემთხვევების რიცხვი (პროტოკოლის განმარტება)	330	353
საფრთხის კოეფიციენტი (%99 GA)	0,92 (0,75 1,12)	0,92 (0,75 1,12)

[1] ქიმიოთერაპიის გამოყენების შესაბამისად დაინიშნა (დიახ/არა)

[2] 626 პაციენტი (%40), 2005 წელს ტამოქსიფენის ჯგუფიდან, შერჩევით გადავიდა ლეტროზოლზე .

კვლევა D 2407

კვლევა D 2407- ეს იყო ღია, რანდომიზებული, მულტიცენტრული, რეგისტრაციის შემდგომი კვლევა პრეპარატის უსაფრთხოებაზე, ლეტროზოლით და ტამოქსიფენით ადიუვანტური თერაპიის ეფექტების შესადარებლად ძვლის მინერალურ სიმკვრივესა (KMY) და შრატის ლიპიდურ პროფილებზე. მთლიანად მონაწილეობდა 263 პაციენტი, რომლებიც 5 წლის განმავლობაში იღებდნენ ლეტროზოლს, ან 2 წლის განმავლობაში ტამოქსიფენს და მას შემდეგ 3 წლის განმავლობაში ლეტროზოლს.

24 თვეში იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება პირველადი საბოლოო შედეგების თვალსაზრისით. ძვლის მინერალური სიმკვრივის დონე წელის არეში (L2-L4) შემცირდა საშუალოდ 4.1%-ით ლეტროზოლის მიღებისას, ხოლო საშუალო მატება 0.3%-ით დაფიქსირდა ტამოქსიფენის მიღებისას.

არც ერთ პაციენტს ძვლის მინერალური სიმკვრივის დონის ნორმალური საწყისი მაჩვენებლით არ განუვითარდა ოსტეოპოროზი მკურნალობის 5 წლის განმავლობაში და მხოლოდ 1 პაციენტს საწყისი ოსტეოპენიით (T-ქულა 1.9) განუვითარდა ოსტეოპოროზი მკურნალობის დროს (მთავარი კვლევის შეფასება).

მოტეხილობების კოეფიციენტის თვალსაზრისით კი, მკურნალობებს შორის რაიმე მნიშვნელოვანი შედეგობრივი სხვაობა არ გამოვლენილა: ლეტროზოლის ჯგუფში %15 და ტამოქსიფენის ჯგუფში %17-ი.

ტამოქსიფენით მკურნალობის ჯგუფში ქოლესტერინის დონის მაჩვენებელი 16 თვის შემდეგ შემცირდა 16%-ით საწყისთან შედარებით და ეს კლება შენარჩუნდა 24 თვემდე პაციენტის კონტროლის ქვეშ აყვანით. ლეტროზოლის ჯგუფში კი მთლიანი ქოლესტერინის დონე დროთა განმავლობაში შედარებით სტაბილური რჩებოდა, რაც სტატისტიკური თვალსაზრისით მნიშვნელოვან განსხვავებას იძლევა ტამოქსიფენთან შედარებით.

გახანგრძლივებული ადიუვანტური (დამხმარე) მკურნალობა (MA-17).

მულტიცენტრული, ორმაგად ბრმა, რანდომიზებული, პლაცებოზე კონტროლირებადი კვლევა (MA-17) მოიცავდა 5100-ზე მეტ პოსტმენოპაუზურ პერიოდში მყოფ ქალს, რომლების იყვნენ რეცეპტორ-დადებითი ან უცნობი პირველადი სარძევე ჯირკვლის კიბოთი, ისინი გადიოდნენ ადიუვანტურ თერაპიას ტამოქსიფენით (4,5-დან 6 წლამდე) და 5 წლის განმავლობაში პრეპარატ ფემარას ან პლაცებოს მიმღები ქალები ასევე რანდომიზებულად იყვნენ შერჩეულნი.

მთავარი საბოლოო შედეგი იყო რეციდივების გარეშე გამოჯანმრთელება

პირველადი საბოლოო შედეგი განისაზღვრა, როგორც მიღწეული ინტერვალი რეციდივების გარეშე გამოჯანმრთელებასა და ეპიზოდური რეციდივის, შორეული მეტასტაზების ან კონტრალატერალური სარძევე ჯირკვლის კიბოს ყველაზე ადრეულ შემთხვევას შორის.

დაახლოებით 28 თვიანი ზედამხედველობის შემდეგ (პაციენტთა 25% სულ მცირე 38 თვის განმავლობაში იყვნენ ზედამხედველობის ქვეშ) ჩატარებული შუალედური ანალიზით დადგინდა, რომ პლაცებოსთან შედარებით ფემარა პრეპარატით მკურნალობისას სარძევე ჯირკვლის კიბოს რეციდივის რისკი მნიშვნელოვნად შემცირდა 45% (HR 0.58; %95 GA 0.45,

0.76; *P*=0.00003). კვანძოვანი სტატუსის მიუხედავად, ტერლოზოლის სარგებლიანობა დაფიქსირდა. ზოგადი გამოჯანმრთელების თვალსაზრისით, მნიშვნელოვანი სახის სხვაობა არ გამოვლენილა: (ფემარას შემთხვევაში 51 გარდაცვლილი; პლაცებოს შემთხვევაში - 62 გარდაცვლილი; HR 0.82; %95 GA 0.56, 1.19).

შედეგად, პირველადი შუალედური ანალიზის შემდეგ, კვლევის ბრმა მეთოდი ამოღებულ იქნა და გაგრძელდა კვლევა ღია ეტიკეტირებით, პაციენტებს, რომლებიც შედიოდნენ პლაცებო ჯგუფში მიეცათ უფლება გადასულიყვნენ პრეპარატ ფემარას გამოყენებაზე 5 წლამდე ვადით. დაშვებული პაციენტების (ავადობის გარეშე პაციენტების) 60%-ზე მეტმა აირჩია გადასვლა პრეპარატ ფემარა-ზე. საბოლოო ანალიზი მოიცავდა 1551 ქალს, რომლებიც ტამოქსიფენის დამხმარე თერაპიის დასრულებიდან გადავიდნენ პლაცებოს გამოყენებაზე და პრეპარატ ფემარა-ს გამოყენებაზე საშუალოდ 31 თვეში (დიაპაზონი 12-დან 106 თვემდე). პრეპარატის შეცვლიდან ფემარას გამოყენების საშუალო ხანგრძლივობამ შეადგინა 40 თვე.

62 თვის მედიანური დაკვირვების დროს ბოლო ანალიზმა დაადასტურა ძუძუს კიბოს რეციდივის რისკის მნიშვნელოვანი შემცირება ფემარას გამოყენებისას.

ცხრილი 7. რეციდივის არქონა და ზოგადი გამოჯანმრთელება (მოდიფიცირებული ITT პოპულაცია)

	საშუალოდ 28 თვიანი კონტროლი	**საშუალოდ 28 თვიანი კონტროლი**	**საშუალოდ 28 თვიანი კონტროლი**	**საშუალოდ 62 თვიანი კონტროლი**	**საშუალოდ 62 თვიანი კონტროლი**	**საშუალოდ 62 თვიანი კონტროლი**
	ლეტროზოლი N=2582	**პლაცებო N=2586**	**HR(%95CI)[2] *P* მაჩვენებელი**	**ლეტროზოლი N=2582**	**პლაცებო N=2586**	**HR(%95CI)[2] *P* მაჩვენებელი**
გამოჯანმრთელება[3]						
შემთხვევები	92 (%3.6)	155(%6)	0.58(0.45 0.76) 0.00003	209(%8.1)	286(%11.1)	0.75(0.63 0.89)
4წლიანი DFS კოეფიციენტი	%94.4	%89.8		%94.4	%91.4	
გადარჩენა[3], მოიცავს რომელიმე სხვა მიზეზით გარდაცვალებასაც						
შემთხვევები	122(%4,7)	193(%7,5)	0,62(0,49 0,78)	1344(%13,3)	402(%15,5)	0,89(0,77 1,03)
5 წლიანი DFS კოეფიციენტი	%90,5	%80,8		%88,8	%86,7	
შორეული მეტასტაზირება						
შემთხვევები	57(%2,2)	93(%3,6)	0,61(0,44 0,84)	142(%5,5)	169(%6,5)	0,88(0,70 1,10)
ზოგადი გამოჯანმრთელება						
გარდაცვალება	51(%2)	62(%2,4)	0,82(0,56 1,19)	236(%9,1)	232(%9,0)	1,13(0,95 1,36)
გარდაცვალება	--	--		236[5](%9,1)	170[6](%6,6)	0,78(0,64 0,96)

HR: რისკის კოეფიციენტი CI: ალბათობის დიაპაზონი

[1] 2003 წელს ბრმა კვლევების დროს, რანდომიზებულ პლაცებო ჯგუფში მყოფი 1551 პაციენტი (50% ანუ ავადობის არ მქონე) საშუალოდ 31 თვეში გადაიყვანეს ლეტროზოლით მკურნალობაზე. აქ წარმოდგენილი ანალიზები უგულებელყოფს პრეპარატის შერჩევით ჩანაცვლებას.

[2]რეცეპტორის სტატუსი სტრატიფიცირებულია კვანძების სტატუსით და წინასწარი დამხმარე ქიმიოთერაპიის მიხედვით.

[3]ურეციდივო გამოჯანმრთელებისათვის პროტოკოლის განმარტება: ლოკაციურ-ეპიზოდური რეციდივი, შორეული მეტასტაზირება და კონტრლატერალური სარძევე ჯირკვლის კიბო.
[4]საკვლევი ანალიზი, პლაცებოს ჯგუფში ჩანაცვლებაზე (ასეთის არსებობის შემთხვევაში) დაკვირვების დროის ცენზურა.
[5]ზედამხედველობის მედიანური დრო 62 თვე
[6]37 თვე მედიანურ დაკვირვებამდე (ასეთის არსებობის შემთხვევაში).
პარალელურად კალციუმის და D ვიტამინის მიღებისას, MA-17 ძვლის ქვე-კვლევამ აჩვენა, რომ ძვლის მინერალური სიმკვრივის დონე (KMY) პლაცებოსთან შედარებით უფრო მეტად შემცირდა საწყის ეტაპზე . მხოლოდ სტატისტიკური თვალსაზრისით, მნიშვნელოვანი ცვლილება 2 წელიწადში გამოვლინდა მენჯ-ბარძაყის სახსრის მთლიანი ძვლის მინერალური სიმკვრივის დონეზე (პლაცებოთი - %2,0 შემცირების სანაცვლოდ ლეტროზოლით შემცირების კოეფიციენტი შეადგენს საშუალოდ - %3,8-ს).
MA-17 ლიპიდური ქვე-კვლევების დროს მთლიანად ქოლესტერინისა ან რომელიმე ლიპიდური ფრაქციის თვალსაზრისით, ლეტროზოლისა და პლაცებოს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებები არ გამოვლინდა.

სიცოცხლის ხარისხის განახლებულმა ქვეკვლევამ არ აღმოაჩინა მნიშვნელოვანი განსხვავებები მკურნალობებს შორის ფიზიკური კომპონენტის ჯამური ქულის ან გონებრივი კომპონენტის ჯამური ქულის თვალსაზრისით SF-36 შკალაზე ან ნებისმიერი დომენის ქულის მიხედვით. MENQOL-ის შკალით, მნიშვნელოვნად მეტ ქალ პაციენტს ფემარას ჯგუფში, ვიდრე პლაცებოს ჯგუფში აღენიშნებოდა ეს სიმპტომები (ცხელი ციმციმები და საშოს სიმშრალე) ესტროგენის დეფიციტის გამო (ჩვეულებრივ, მკურნალობის პირველი წლის განმავლობაში). სიმპტომი, რომელიც აწუხებდა პაციენტების უმეტესობას ორივე მკურნალობის ჯგუფში, იყო კუნთების ტკივილი, სტატისტიკურად მნიშვნელოვან განსხვავებას იძლეოდა პლაცებოს სასარგებლოდ.

ნეოადიუვანტური თერაპია

ორმაგად ბრმა კვლევა ჩატარდა 337 პოსტმენოპაუზური პერიოდის, სარძევე ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტში, რომლებიც რანდომიზებულნი იყვნენ პრეპარატ ფემარა-ზე 2.5 მგ ოთხი თვის განმავლობაში ან ტამოქსიფენზე 4 თვის განმავლობაში (P024). საწყის ეტაპზე, ყველა პაციენტს ჰქონდა სტადიის T2-T4c, N0-2, M0, ER და/ან PgR-დადებითი სიმსივნეები და არც ერთი პაციენტი არ იყო დაშვებული სარძევე ჯირკვლის კონსერვაციის ოპერაციისთვის. კლინიკური შეფასების საფუძველზე, 55% ობიექტური პასუხი იყო მიღწეული ფემარას ჯგუფში, მაშინ როდესაც იგივე კოეფიციენტი ტამოქსიფენის ჯგუფში შეადგენდა 36%-ს (P<0.001), რაც თანმიმდევრულად იყო დადასტურებული. ეს რეზულტატი თანმიმდევრულად დადასტურდა ულტრაბგერითი გამოკვლევებით (ფემარა 35% vs ტამოქსიფენი 25%, P=0.04) და მამოგრაფიით (ფემარა 34% vs ტამოქსიფენი 16% P<0.001). საერთო ჯამში, ფემარას ჯგუფის პაციენტების 45%-ს და ტამოქსიფენის ჯგუფში პაციენტთა 35%-ს ჩაუტარდა მკერდის შემანარჩუნებელი ოპერაცია (P=0.02). ოთხი თვის წინასაოპერაციო პერიოდის განმავლობაში, პაციენტების 12%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პრეპარატით ფემარა და 17%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ ტამოქსიფენით, კლინიკური შეფასებით გამოვლინდა დაავადების პროგრესირება.

პირველი რიგის მკურნალობა

ჩატარდა კონტროლირებადი, ორმაგად ბრმა კვლევა, რომელიც ადარებდა ერთმანეთს პრეპარატ ფემარას 2.5 მგ (ლეტროზოლი, N=453) და ტამოქსიფენს 20 მგ (N=454), ორივე პრეპარატი განიხილებოდა, როგორც პირველი რიგის თერაპია პოსტმენოპაუზურ ქალებში, სარძევე ჯირკვლის შორს წასული კიბოთი. 907 ქალში ტამოქსიფენთან შედარებით ლეტროზოლის გამოყენებამ აჩვენა უპირატესობა შემდეგ მონაცემებში: დროის ხანგრძლივობა დაავადების პროგრესირებამდე (პირველადი საბოლოო შედეგი) და ორგანიზმის საერთო ობიექტური პასუხი, ასევე, ის დრო, სანამ მკურნალობა გახდება წარუმატებელი და მკურნალობის კლინიკური სარგებელის თვალსაზრისით.

ცხრილი 8. 32 თვიანი ზედამხედველობის შედეგები

ცვლადი	სტატისტიკა	ფემარა N=453	ტამოქსიფენი N=454
პროგრესირებამდე გასული დრო	მედიანა	9,4 თვე	6 თვე
	(95% CI მედიანასთვის)	(8,9; 11,6 თვე)	(5,4; 6,3 თვე)
	რისკის კოეფიციენტი (HR)	0,72	0,72
	(95% CI რისკის კოეფიციენტისთვის)	(0,62, 0,83)	(0,62, 0,83)
		P<0.0001	P<0.0001
ORR ობიექტური პასუხის მაჩვენებელი	სრული პასუხი+ნაწილობრივი პასუხი	145 (%32)	95(%21)
	(95% CI-თვის კოეფიციენტი)	(28, %36)	(17 %25)
	შესაძლებლობის კოეფიციენტი	1,78	1,78
	(95% CI-თვის შესაძლებლობის კოეფიციენტი)	(1,32; 2,40)	(1,32; 2,40)
			P=0.0002

იმისდა მიუხედავად, დანიშნული იყო თუ არა დამხმარე ანტიესტროგენული თერაპია, ლეტროზოლის შემთხვევაში დაავადების პროგრესირების დრო მნიშვნელოვნად გრძელი იყო და ორგანიზმის პასუხის მაჩვენებელი მნიშვნელოვნად მაღალი. დაავადების დომინანტური ლოკალიზაციის მიუხედავად, დაავადების პროგრესირების დრო მნიშვნელოვნად გრძელი იყო ლეტროზოლით მკურნალობის შემთხვევაში. დაავადების პროგრესირების საშუალო დრო იყო 12,1 თვე ფემარასთვის და 6,4 თვე ტამოქსიფენისთვის მხოლოდ რბილი ქსოვილების დაავადების მქონე პაციენტებში და 8,3 თვე ფემარისთვის და 4,6 თვე ტამოქსიფენისთვის ვისცერული მეტასტაზების მქონე პაციენტებში.

კვლევაში მონაწილე პაციენტებს, დაავადების პროგრესირების შემთხვევაში და მის შესაბამისად, ეძლეოდათ შესაძლებლობა გადასულიყვნენ სხვა სამკურნალო პრეპარატის ჯგუფში ან საერთოდ დაეტოვებინათ კვლევა. პაციენტების დაახლოებით 50% გადავიდა საპირისპირო მკურნალობის ჯგუფში და ეს ჯვარედინა გადასვლები მთლიანად დასრულდა

36 თვეში. ჯგუფების შეცვლის საშუალო დრო იყო 17 თვე (ფემარადან ტამოქსიფენზე) და 13 თვე (ტამოქსიფენიდან ფემარაზე).

ფემარა თერაპიამ, როგორც პირველი რიგის თერაპიამ სარძევე ჯირკვლის კიბოს შორს წასული დაავადების დროს, დააფიქსირა საერთო გადარჩენის საშუალო მაჩვენებელი 34 თვე, ტამოქსიფენის 30 თვის მაჩვენებელთან შედარებით (Log Rank ტესტი P=0.53, უმნიშვნელო). დაავადებულთა საერთო გადარჩენაზე ფემარას უპირატესობის არარსებობა კვლევის ჯვარედინა ჩანაცვლების მეთოდით შეიძლება აიხსნას.

მეორე რიგის მკურნალობა

ჩატარდა ორი კარგად კონტროლირებადი კლინიკური კვლევა, სადაც ადარებდნენ ერთმანეთს ლეტროზოლის ორ დოზას (0,5 მგ და 2,5 მგ) შესაბამისად, მეგესტროლის აცეტატითა და ამინოგლუტეტინიდით მკურნალობას, იმ პოსტმენოპაუზურ პაციენთ ქალებში, რომლებსაც ჰქონდათ შორს წასული სარძევე ჯირკვლის კიბო და რომლებიც ადრე მკურნალობდნენ ანტიესტროგენებით.

დაავადების პროგრესირების დრო მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება ლეტროზოლის 2,5 მგ-ით მკურნალობასა და მეგესტროლის აცეტატით მკურნალობის შემთხვევაში (P=0.07).

სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები დაფიქსირდა ლეტროზოლის 2.5 მგ დოზის სასარგებლოდ მეგესტროლის აცეტატის წინააღმდეგ, სიმსივნის მკურნალობის დროს ორგანიზმის საერთო ობიექტური პასუხის თვალსაზრისით (61% vs 24%, P=0.04) და იმ დროის თვალსახრისით, სანამ მკურნალობა გახდება წარუმატებელი (P=0.04). საერთო გადარჩენის კოეფიციენტი მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა მკურნალობის 2 ჯგუფს შორის (P=0.2).

მეორე კვლევაში, სადაც შედარებული იყო ლეტროზოლი 2,5 მგ-ით მკურნალობა და ამინოგლუტეტინიდით მკურნალობა, მნიშვნელოვანი განსხვავება მონაცემებში არ დაფიქსირდა (P=0,06). დაავადების პროგრესირების დროის მიხედვით (P=0.008), იმ დროის თვალსახრისით, სანამ მკურნალობა გახდება წარუმატებელი (P=0.003) და საერთო გადარჩენის თვალსაზრისით (P=0.002) სტატისტიკურად ლეტროზოლი 2,5 მგ ავლენს უპირატესობას ამინოგლუტეტინიდით მკურნალობასთან შედარებით.

მამაკაცებში სარძევე ჯირკვლის სიმსივნე

მამაკაცებში დადასტურებული სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეების დროს პრეპარატი ფემარა-ს გამოყენება არ არის შესწავლილი.

5.2 ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები

ზოგადი მახასიათებლები

ფემარა (ლეტროზოლი), წარმოადგენს არასტეროიდულ არომატაზის ინჰიბიტორს და ავთვისებიანი სიმსივნის საწინააღმდეგო აგენტს. ის არის თეთრი- მოყვითალო კრისტალური ფხვნილი. ლეტროზოლი მთლიანად ხსნადია დიქლორმეთანში და ნაწილობრივ ხსნადი ეთანოლში. ლეტროზოლი პრაქტიკულად არ იხსნება წყალში.

შეწოვა:

ლეტროზოლი სწრაფად და მთლიანად შეიწოვება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან. (ბიოშეღწევადობის საშუალო სიდიდე შეადგენს 99.9%-ს). საკვები უმნიშვნელოდ აქვეითებს აბსორბციის სიჩქარეს (სისხლში ლეტროზოლის მაქსიმალური კონცენტრაციის მიღწევის დროის საშუალო სიდიდე (T_{max}) შეადგენს 1 საათს ფემარას მიღებისას უზმოზე და 2 საათს -

საკვებთან ერთად მიღების დროს. სისხლში ლეტროზოლის მაქსიმალური კონცენტრაციის საშუალო მნიშვნელობა (C_{max}) შეადგენს 129±20.3 ნმოლ/ლ უზმოზე მიღებისას და 98.7±18.6 ნმოლ/ლ - საკვებთან ერთად მიღებისას), ამასთან ლეტროზოლის შეწოვის ხარისხი (მრუდის "კონცენტრაცია-დრო" ქვევით მდებარე ფართობის მიხედვით) არ იცვლება. შეწოვის სიჩქარის უმნიშვნელო ცვლილებები განიხილება, როგორც კლინიკური მნიშვნელობის არმქონე, ამიტომ ლეტროზოლის მიღება შეიძლება საკვების მიღებისაგან დამოუკიდებლად.

განაწილება:

ლეტროზოლის შეკავშირება სისხლის პლაზმის ცილებთან შეადგენს დაახლოებით 60%-ს (უპირატესად ალბუმინებთან - 55%). ლეტროზოლის კონცენტრაცია ერითროციტებში შეადგენს სისხლის პლაზმაში მისი დონის დაახლოებით 80%-ს. 2.5 მგ ^{14}C ნიშანდებული ლეტროზოლის მიღების შემდეგ სისხლის პლაზმაში რადიოაქტიურობის დაახლოებით 82% მოდიოდა შეუცვლელი აქტიური ნივთიერების წილზე. შესაბამისად, ლეტროზოლის მეტაბოლიტების სისტემური ზემოქმედება მცირეა. ლეტროზოლი სწრაფად და ფართოდ ვრცელდება ქსოვილებში, სტაბილური მდგომარეობაში განაწილების მოცულობა შეადგენს დაახლოებით 1.87±0.47 ლ/კგ-ს.

ბიოტრანსფორმაცია:

ფარმაკოლოგიურად არააქტიური კარბინოლის ნაერთების მეტაბოლური კლირენსი ლეტროზოლისათვის ელიმინაციის ძირითადი გზა (CLm=2.1 ლ/სთ), რაც ნაკლებია ღვიძლის სისხლმიმოქცევის სიდიდეზე (დაახლოებით 90ლ/სთ). გამოვლენილი იქნა, რომ ლეტროზოლის გარდაქმნა მის მეტაბოლიტად ხორციელდება ციტოქრომ P450 (CYP) -ის იზოფერმენტების CYP3A4 და CYP2A6 ზემოქმედებით. სხვა, მცირე რიცხვის, ჯერჯერობით არაიდენტიფიცირებული მეტაბოლიტების წარმოქმნა, თირკმელებით და განავლით პირდაპირი გამოყოფა, უმნიშვნელო როლს ასრულებენ ლეტროზოლის საერთო ელიმინაციაში. მენოპაუზის მქონე ჯანმრთელ მოხალისეებში 2.5 მგ ^{14}C - ნიშანდებული ლეტროზოლის შეყვანის შემდეგ 2 კვირის განმავლობაში შარდში აღინიშნა რადიოაქტიურობის 88.2±7.6% ხოლო განავალში - 3.8±0.9%. რადიოაქტიურობის 75%, რომელიც აღინიშნა შარდში 216 საათამდე პერიოდში (ლეტროზოლის დოზის 84.7±7.8), მოდიოდა კარბონილის მეტაბოლიტის გლუკურონატზე, დაახლოებით 9% მიეკუთვნებოდა ორ დაუდგენელ მეტაბოლიტს და 6% შეუცვლელ ლეტროზოლს.