

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Letrozol Orion 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg letrotsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45 mg laktoosimonohydraattia ja 0,0024 mg tartratsiinalumiinilakkaa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka kummallakaan puolella ei ole merkintöjä. Tabletin halkaisija on 6,1±0,20 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Varhaisvaiheen hormonireseptoriposiitiivisen, invasiivisen rintasyövän liitännäishoito postmenopausaalisilla naisilla.
- Hormoniriippuvaisen, invasiivisen rintasyövän jatkettu liitännäishoito postmenopausaalisilla naisilla, jotka ovat aiemmin saaneet 5 vuoden ajan tavanomaista tamoksifeeniliitännäishoitoa.
- Pitkälle edenneen hormoniriippuvaisen rintasyövän ensilinjan hoito postmenopausaalisilla naisilla.
- Pitkälle edenneen rintasyövän hoito luonnollisessa tai keinotekoisesti aiheutetussa postmenopausaalivaiheessa olevilla naisilla, joiden tauti on uusiutunut tai etenee ja jotka ovat aiemmin saaneet antiestrogenihoitoa.
- Hormonireseptoriposiitivista, HER2-negatiivista rintasyöpää sairastavien postmenopausaalisten naisten neoadjuvanttihoito, kun kemoterapia ei sovi eikä välitön leikkaus ole aiheellinen.

Valmisteen tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on hormonireseptorinegatiivinen rintasyöpä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

*Aikuiset ja iäkkäät potilaat*

Suositeltu Letrozol Orion -annos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Jos rintasyöpä on pitkälle edennyt tai etäpesäkkeinen, letrotsolihoitoa on jatkettava, kunnes syöpä etenee.

Liitännäishoidossa ja jatkettussa liitännäishoidossa letrotsolihoitoa on käytettävä joko 5 vuoden ajan tai kunnes syöpä uusiutuu, riippuen siitä, kumpi tapahtuu ensin.

Liittäishoidossa voidaan harkita myös sekventiaalista hoito-ohjelmaa (letrotsoli 2 vuoden ajan ja sen jälkeen tamoksifeeni 3 vuoden ajan) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Neoadjuvanttihoiossa letrotsolihoitoa voidaan jatkaa 4–8 kuukauden ajan, jotta kasvain pienenee mahdollisimman paljon. Jos vaste ei riitä, letrotsolihoito on lopetettava ja leikkaus suunniteltava ja/tai keskusteltava jatkohoitovaihtoehdoista potilaan kanssa.

#### *Pediatriset potilaat*

Letrozol Orion -valmistetta ei suositella käytettäväksi lasten eikä nuorten hoitoon. Letrotsolin turvallisuutta ja tehoa lasten ja enintään 17 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavilla on vain rajallisesti tietoa. Ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Letrotsolin annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla, kun kreatiniinipuhdistuma on  $\geq 10$  ml/min. Munuaisten vajaatoimintatapauksista, joissa kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min, ei ole riittävästi tietoja (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Letrotsolin annosta ei tarvitse muuttaa lievässä tai keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa (Child–Pugh-luokka A tai B). Valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole riittävästi tietoja. Vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) vaatii huolellista seurantaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Antotapa

Letrozol Orion otetaan suun kautta, joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jos potilas unohtaa annoksen, hänen on otettava se heti huomattessaan unohduksensa. Jos kuitenkin on jo melkein seuraavan annoksen aika (2–3 tunnin kuluessa), on unohtunut annos jätettävä ottamatta ja potilaan palattava säännölliseen ottoaikatauluunsa. Kaksinkertaista annosta ei saa ottaa, sillä 2,5 mg:n suositusannoksen ylittävien vuorokausiannosten on todettu lisäävän systeemistä altistusta suhteessa enemmän kuin mitä annos kasvaa (ks. kohta 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Premenopausaalinen endokriininen status
- Raskaus (ks. kohta 4.6)
- Imetys (ks. kohta 4.6)

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Menopausaalinen status

Jos potilaan menopausaalinen status on epävarma, luteinisoivan hormonin (LH), follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja/tai estradiolin pitoisuudet on arvioitava ennen letrotsolihoion aloittamista. Letrotsolia saa käyttää vain postmenopausaalisten naisten hoitoon.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Letrotsolia ei ole tutkittu riittävän monilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min. Näillä potilailla hoidon hyöty-riskisuhdetta on punnittava huolellisesti ennen letrotsolin käyttöä.

#### Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla systeeminen altistus ja terminaalinen puoliintumisaika olivat noin kaksinkertaiset verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Näitä potilaita on siis seurattava huolellisesti (ks. kohta 5.2).

### Luuvaikutukset

Letrotsoli on voimakas estrogeenipitoisuutta pienentävä lääke. Naisilla, joilla on osteoporoosi ja/tai luunmurtumia tai joilla on suurentunut osteoporoosiriski, luuntiheys on määritettävä ennen liitännäishoidon tai jatkettua liitännäishoidon aloittamista, ja tilannetta on seurattava letrotsolihoiton aikana ja sen jälkeen. Osteoporoosin hoito tai ehkäisy aloitetaan tarvittaessa, ja huolellinen seuranta on tarpeen. Liitännäishoidossa voidaan harkita myös sekventiaalista hoito-ohjelmaa (letrotsoli 2 vuoden ajan ja sen jälkeen tamoksifeeni 3 vuoden ajan) potilaan turvallisuusprofiilista riippuen (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.1).

### Jännetulehdus ja jännerepeämä

Jännetulehduksia ja jännerepeämiä (harvinaisia) voi esiintyä. Potilaita on seurattava tarkkaan ja asianmukaiset hoitotoimet (esim. immobilisaatio) on aloitettava affisioituneessa jännteessä (ks. kohta 4.8).

### Muut varoitukset

Letrotsolin samanaikaista käyttöä tamoksifeenin, muiden antiestrogeenien tai estrogeenia sisältävien valmisteiden kanssa on vältettävä, sillä nämä lääkeaineet voivat heikentää letrotsolin farmakologista vaikutusta (ks. kohta 4.5).

Letrozol Orion -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Letrozol Orion sisältää tartratsiinia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Letrotsoli metaboloituu osittain CYP2A6- ja CYP3A4-välitteisesti. Simetidiini, joka on heikko, epäspesifinen CYP450-estäjä, ei vaikuttanut letrotsolin pitoisuuksiin plasmassa. Voimakkaiden CYP450-estäjien vaikutusta ei tunneta.

Letrotsolin käytöstä yhdessä estrogeenien tai muiden syöpälääkkeiden (paitsi tamoksifeenin) kanssa ei toistaiseksi ole kliinistä kokemusta. Tamoksifeeni, muut antiestrogeenit tai estrogeenia sisältävät valmisteet voivat heikentää letrotsolin farmakologista vaikutusta. Tamoksifeenin ja letrotsolin samanaikaisen annon on myös osoitettu pienentävän huomattavasti plasman letrotsolipitoisuutta. Letrotsolin samanaikaista käyttöä tamoksifeenin, muiden antiestrogeenien tai estrogeenien kanssa on vältettävä.

*In vitro*, letrotsoli estää CYP2A6-isoentsyymin toimintaa ja kohtalaisesti myös 2C19-isoentsyymin toimintaa, mutta ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta. Näin ollen varovaisuutta on noudatettava käytettäessä letrotsolin kanssa samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden eliminaatio tapahtuu pääasiassa näiden isoentsyymien välityksellä ja joiden terapeutinen indeksi on pieni (esim. fenytoiini, klopidooreli).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Perimenopausaaliset naiset ja naiset, jotka voivat saada lapsia

Letrotsolia saa käyttää vain naisille, joiden postmenopausaalinen status on todettu selvästi (ks. kohta 4.4). Letrotsolihoiton aikana on ilmoitettu munasarjatoiminnan elpymistä huolimatta selkeästä postmenopausaalisesta statuksesta hoidon alussa, joten asianmukaisesta raskauden ehkäisystä on keskusteltava tarvittaessa.

### Raskaus

Ihmisillä havaittuihin vaikutuksiin perustuen (yksittäistapauksina on havaittu syntymävikoja [häpyhuulten yhteenkasvaneisuutta, ulkoisten sukupuolielinten poikkeavaa rakennetta]) letrotsolin epäillään aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Letrotsoli on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö letrotsoli ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Letrotsoli on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

#### Hedelmällisyys

Letrotsolin farmakologinen vaikutus on aromataasin estäminen, joka vähentää estrogeenituotantoa. Premenopausaalisilla naisilla estrogeenisynteesin esto suurentaa gonadotropiinien (LH, FSH) pitoisuuksia palautemekanismin kautta. Suurentuneet FSH-pitoisuudet puolestaan stimuloivat munarakkuloiden kypsymistä ja saattavat aiheuttaa ovulaation.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Letrozol Orion -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Letrotsolin käytön yhteydessä on havaittu väsymystä, heitehuimausta ja melko harvoin uneliaisuutta, joten ajamisen ja koneiden käytön suhteen suositellaan varovaisuutta.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Letrotsolin haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat pääasiassa kliinisissä tutkimuksissa kerättyihin tietoihin.

Haittavaikutuksia esiintyi letrotsolihoitoa saaneista potilaista enintään noin kolmasosalla etäpesäkkeistä tautia sairastavista ja noin 80 %:lla liittänoishoidossa ja jatkatussa liittänoishoidossa. Valtaosa haittavaikutuksista ilmeni muutamien ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset olivat kuumat aallot, hyperkolesterolemia, nivelkipu, väsymys, lisääntynyt hikoilu ja pahoinvointi.

Muita merkittäviä haittavaikutuksia, joita saattaa esiintyä letrotsolihoiton aikana, ovat luustotapahtumat, kuten osteoporoosi ja/tai luunmurtumat, sekä sydän-verisuonitapahtumat (mm. aivoverisuoni- ja tromboemboliatapahtumat). Näiden haittavaikutusten esiintyvyydet on kuvattu taulukossa 1.

#### Taulukoitu listaus haittavaikutuksista

Letrotsolin käytön yhteydessä todettujen haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat pääasiassa kliinisissä tutkimuksissa kerättyihin tietoihin.

Seuraavat taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset on raportoitu kliinisissä letrotsolitutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen:

#### **Taulukko 1.**

Haittavaikutusten esiintymistiheydet ovat seuraavat:

Hyvin yleinen	$\geq 1/10$
Yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Tuntematon	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Infektiot</b>	Melko harvinainen	Virtsatietulehdus
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	Melko harvinainen	Kasvainkipu <sup>1</sup>
<b>Veri ja imukudos</b>	Melko harvinainen	Leukopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Tuntematon	Anafylaktinen reaktio
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	Hyvin yleinen	Hyperkolesterolemia
	Yleinen	Anoreksia, ruokahalun lisääntyminen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Yleinen	Masennus
	Melko harvinainen	Ahdistuneisuus (mukaan lukien hermostuneisuus), ärtyneisyys
<b>Hermosto</b>	Yleinen	Päänsärky, heitehuimaus
	Melko harvinainen	Uneliaisuus, unettomuus, muistihäiriöt, dysestesia (mukaan lukien parestesia, hypestesia), makuhäiriöt, aivoverisuonitapahtumat, rannekanavaoireyhtymä
<b>Silmät</b>	Melko harvinainen	Kaihi, silmien ärtyminen, näön hämärtyminen
<b>Sydän</b>	Yleinen	Sydämentykytys <sup>1</sup>
	Melko harvinainen	Takykardia, iskeemiset sydäntapahtumat (mukaan lukien uusi tai pahentunut <i>angina pectoris</i> , leikkaushoitoa vaativa <i>angina pectoris</i> , sydäninfarkti ja sydänlihaskemia)
<b>Verisuonisto</b>	Hyvin yleinen	Kuumat aallot
	Yleinen	Hypertensio
	Melko harvinainen	Tromboflebiitti (mukaan lukien pinnallinen ja syvä laskimotromboflebiitti)
	Harvinainen	Keuhkoembolia, valtimotromboosi, aivoinfarkti
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Melko harvinainen	Hengenahdistus, yskä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Yleinen	Pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt <sup>1</sup> , ummetus, vatsakipu, ripuli, oksentelu
	Melko harvinainen	Suun kuivuus, suutulehdus <sup>1</sup>
<b>Maksa ja sappi</b>	Melko harvinainen	Maksaentsyymiarvojen nousu, hyperbilirubinemia, ikterus
	Tuntematon	Maksatulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Hyvin yleinen	Lisääntynyt hikoilu
	Yleinen	Alopesia, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen, makulopapulaarinen, psoriforminen ja rakkulainen ihottuma), kuiva iho
	Melko harvinainen	Kutina, nokkosihottuma
	Tuntematon	Angioedeema, toksinen epidermaalinen nekrolyysi,

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
		<i>erythema multiforme</i>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelkipu
	Yleinen	Lihaskipu, luukipu <sup>1</sup> , osteoporoosi, luunmurtumat, niveltulehdus
	Melko harvinainen	Jännetulehdus
	Harvinainen	Jännerepeämä
	Tuntematon	Napsusormisuus
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Tihentynyt virtsaamistarve
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Verenvuoto emättimestä
	Melko harvinainen	Eritevuoto emättimestä, emättimen kuivuus, rintojen kipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys (mukaan lukien astenia, huonovointisuus)
	Yleinen	Aäreisosien turvotus, rintakipu
	Melko harvinainen	Yleinen turvotus, limakalvojen kuivuminen, jano, kuume
Tutkimukset	Yleinen	Painonnousu
	Melko harvinainen	Painonlasku

<sup>1</sup> Ilmoitettu ainoastaan etäpesäkkeistä tautia sairastaneilla.

Joidenkin haittavaikutusten esiintyvyys on ollut huomattavan erilainen liitännäishoidossa kuin muulloin. Seuraavissa taulukoissa on tietoja merkitsevistä eroista, kun letrotsolihoitoa verrataan pelkkään tamoksifeeniin tai sekventiaaliseen letrotsoli- ja tamoksifeenihoitoon:

**Taulukko 2. Letrotsolin liitännäishoito vs. tamoksifeeni ainoana hoitona – haittatapahtumat, joiden ilmaantuvuudessa merkitseviä eroja**

	Letrotsoli, ilmaantuvuus		Tamoksifeeni, ilmaantuvuus	
	N = 2 448		N = 2 447	
	Hoidon aikana (mediaani 5 v)	Missä vaiheessa tahansa satunnaisamisen jälkeen (mediaani 8 v)	Hoidon aikana (mediaani 5 v)	Missä vaiheessa tahansa satunnaisamisen jälkeen (mediaani 8 v)
Luunmurtumat	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
Osteoporoosi	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
Tromboemboliatapahtumat	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Sydäninfarkti	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Endometriumhyperplasia/syöpä	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %

Huom. Ajanjaksoon ”hoidon aikana” sisältyy 30 vrk:n jakso viimeisen annoksen jälkeen. Termiin ”missä vaiheessa tahansa” kuuluu seurantajakso tutkimuslääkitysjakson loppumisen tai sen keskeyttämisen jälkeen.  
Erot perustuvat riskisuhteisiin sekä 95 %:n luottamusväleihin.

**Taulukko 3. Sekventiaalinen hoito vs. letrotsoli ainoana hoitona – haittatapahtumat, joiden ilmaantuvuudessa merkitseviä eroja**

	Letrotsoli ainoana hoitona	Letrotsoli → tamoksifeeni	Tamoksifeeni → letrotsoli
	N = 1 535	N = 1 527	N = 1 541
	5 v	2 v → 3 v	2 v → 3 v
Luunmurtumat	10,0 %	7,7 %*	9,7 %

Endometriumin proliferatiiviset häiriöt	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Hyperkolesterolemia	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Kuumat aallot	37,6 %	41,7 %**	43,9 %**
Verenvuoto emättimestä	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
*Merkitsevästi vähemmän kuin käytettäessä pelkkää letrotsolia **Merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä pelkkää letrotsolia Huom. Raportointiaikaan kuuluu hoitoaika ja hoidon lopettamisen jälkeiset 30 vrk.			

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Sydämeen kohdistuvat haittavaikutukset*

Taulukossa 2 esitettyjen tietojen lisäksi liittäishoidossa on ilmoitettu seuraavia haittatapahtumia (hoidon mediaanikesto 60 kk + 30 vrk): leikkaushoitoa vaativa *angina pectoris* (letrotsoli 1,0 % vs. tamoksifeeni 1,0 %), sydämen vajaatoiminta (1,1 % vs. 0,6 %), hypertensio (5,6 % vs. 5,7 %), aivoverisuonitapahtuma / ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (2,1 % vs. 1,9 %).

Jatketussa liittäishoidossa letrotsolin (hoidon mediaanikesto 5 vuotta) ja lumelääkkeen käytön yhteydessä (hoidon mediaanikesto 3 vuotta) on ilmoitettu seuraavia haittatapahtumia: leikkaushoitoa vaativa *angina pectoris* (letrotsoli 0,8 % vs. lume 0,6 %), uusi tai pahentunut *angina pectoris* (1,4 % vs. 1,0 %), sydäninfarkti (1,0 % vs. 0,7 %), tromboemboliatapahtuma\* (0,9 % vs. 0,3 %), aivohalvaus / ohimenevä aivoverenkiertohäiriö\* (1,5 % vs. 0,8 %).

\*-merkittyjen tapahtumien osalta kahden hoitoryhmän välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero.

##### *Luustoon kohdistuvat haittavaikutukset*

Luustoon liittyvät turvallisuustiedot liittäishoidossa, ks. taulukko 2.

Jatketun liittäishoidon aikana luunmurtumia tai osteoporoosia ilmeni merkitsevästi useammin letrotsoliryhmässä (luunmurtumia 10,4 % ja osteoporoosia 12,2 %) kuin lumelääkeryhmässä (luunmurtumia 5,8 % ja osteoporoosia 6,4 %). Hoidon mediaanikesto oli letrotsoliryhmässä 5 vuotta ja lumelääkeryhmässä 3 vuotta.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Yksittäisiä letrotsolin yliannostustapauksia on raportoitu. Spesifistä yliannostuksen hoitoa ei tunneta. Hoidon on oltava oirenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkeaineet. Hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet: aromataasi-inhibiittorit, ATC-koodi: L02BG04.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Endokrinologisessa hoidossa tuumorivasteen saavuttaminen edellyttää estrogeenivälitteisen kasvustimulaation poistamista, kun kasvainkudoksen kasvu riippuu estrogeenista. Postmenopausaalisilla naisilla estrogeeneja muodostuu lähinnä aromataasientsyymien välityksellä. Aromataasi muuntaa lisämunuaisten androgeenit – lähinnä androsteenedionin ja testosteronin – estroniksi ja estradioliksi. Spesifisellä aromataasin estolla voidaan siis saavuttaa estrogeenisynteesin suppressio ääreiskudoksissa ja itse syöpäkudoksessa.

Letrotsoli on steroideihin kuulumaton aromataasin estäjä. Se estää aromataasientsyymiä sitoutumalla kompetitiivisesti aromataasi-sytokromi P450:n hemiin, jolloin estrogeenisynteesi vähenee kaikissa kudoksissa, joissa sitä esiintyy.

Terveillä postmenopausaalisilla naisilla 0,1 mg:n letrotsolikerta-annos pienentää seerumin estroni- ja estradiolipitoisuutta 75 %, 0,5 mg:n annos pienentää näitä pitoisuuksia 78 % ja 2,5 mg:n annos 78 % lähtötilanteeseen nähden. Maksimaalinen suppressio saavutetaan 48–78 tunnissa.

Pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavilla postmenopausaalisilla potilailla 0,1–5 mg:n vuorokausiannokset pienensivät estradiolin, estronin ja estronisulfaatin pitoisuuksia plasmassa 75–95 % lähtötilanteeseen nähden kaikilla hoidetuilla potilailla. Vähintään 0,5 mg:n annoksilla monet estronin ja estronisulfaatin arvot olivat alle havaitsemisrajan, mikä osoittaa, että näillä annoksilla saavutetaan tehokkaampi estrogeenisuppressio. Estrogeenisuppressio säilyi koko hoidon ajan kaikilla näillä potilailla.

Letrotsoli on erittäin spesifinen aromataasitoiminnan estäjä. Lisämunuaisten steroidogeneesin heikkenemistä ei ole havaittu. Tutkimuksissa ei todettu kliinisesti merkityksellisiä muutoksia plasman kortisoli-, aldosteroni-, 11-deoksikortisoli-, 17-hydroksiprogesteroni- tai ACTH-pitoisuuksissa eikä plasman reniiniaktiivisuudessa postmenopausaalisilla potilailla, jotka saivat letrotsolia 0,1–5 mg:n vuorokausiannoksina. Aldosteroni- tai kortisolituotannon heikkenemistä ei havaittu ACTH-stimulaatiokokeessa, joka tehtiin 6 ja 12 viikon pituisen 0,1 mg:n, 0,25 mg:n, 0,5 mg:n, 1 mg:n, 2,5 mg:n ja 5 mg:n vuorokausiannoksilla toteutetun hoidon jälkeen. Glukokortikoidi- ja mineralokortikoidikorvaushoito ei siis ole tarpeen.

Plasman androgeenipitoisuuksissa (androsteenedioni ja testosteroni) ei havaittu muutoksia terveillä postmenopausaalisilla naisilla 0,1 mg:n, 0,5 mg:n ja 2,5 mg:n letrotsolikerta-annoksen jälkeen. Myöskään plasman androsteenedionipitoisuuksissa ei havaittu muutoksia postmenopausaalisilla potilailla 0,1–5 mg:n vuorokausiannoksilla. Nämä havainnot osoittavat, että estrogeenisynteesin salpaus ei johda sen androgeenisten esiasteiden kertymiseen. Letrotsoli ei vaikuta plasman LH- ja FSH-pitoisuuksiin eikä kilpirauhasen toimintaan TSH:n, T4:n ja T3:n soluunoton perusteella arvioituna.

#### Liitännäishoito

##### BIG 1-98 -tutkimus

Kaksoissokkoutetussa BIG 1-98-monikeskustutkimuksessa yli 8 000 postmenopausaalista naista, joilla oli hormonireseptoripositiivinen varhaisvaiheen rintasyöpä, satunnaistettiin saamaan jotakin seuraavista hoidoista: A. tamoksifeeni 5 vuoden ajan, B. letrotsoli 5 vuoden ajan, C. tamoksifeeni 2 vuoden ajan, minkä jälkeen letrotsoli 3 vuoden ajan, D. letrotsoli 2 vuoden ajan, minkä jälkeen tamoksifeeni 3 vuoden ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli tautivapaa eloonjääminen (disease-free survival, DFS). Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat aika systeemisten etäpesäkkeiden kehittymiseen (time to distant



metastasis, TDM), etäpesäkkeetön elossaolo (distant disease-free survival, DDFS), kokonaiseloonjääminen (overall survival, OS), elossaolo ilman systeemistä tautia (systemic disease-free survival, SDFS), invasiivinen toisen rinnan syöpä ja aika rintasyövän uusiutumiseen.

*Tehokkuustulokset 26 ja 60 kuukauden seuranta-ajan (mediaani) kohdalla*

Ensisijaisen pääanalyysin tulokset ovat taulukossa 4. Ne perustuvat monoterapiaryhmien (A ja B) ja kahden vaihtovuoroisen ryhmän (C ja D) tietoihin. Tiedot kerättiin, kun hoidon mediaanikesto oli 24 kk ja seuranta-ajan mediaani 26 kk sekä kun hoidon mediaanikesto oli 32 kk ja seuranta-ajan mediaani 60 kk.

5 vuoden tautivapaa elossaoloprosentti oli letrotsoliryhmässä 84 % ja tamoksifeeniryhmässä 81,4 %.

**Taulukko 4. Pääanalyysi: Tautivapaa eloonjääminen ja kokonaiseloonjääminen 26 ja 60 kuukauden mediaaniseuranta-ajan kohdalla (ITT-populaatio)**

Pääanalyysi						
	Seuranta-ajan mediaani 26 kk			Seuranta-ajan mediaani 60 kk		
	Letrotsoli N = 4 003	Tamoksi- feeni N = 4 007	HR <sup>1</sup> (95 % CI) p-arvo	Letrotsoli N = 4 003	Tamoksi- feeni N = 4 007	HR <sup>1</sup> (95 % CI) p-arvo
<b>Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) – tapahtumat (tutkimussuunnitelman määritelmä<sup>2</sup>)</b>	351	428	0,81 (0,70– 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77– 0,96) 0,008
<b>Kokonaiseloonjääminen (toissijainen) Kuolemantapaukset</b>	166	192	0,86 (0,70– 1,06)	330	374	0,87 (0,75– 1,01)

HR = hazard ratio, riskisuhde; CI = confidence interval, luottamusväli

<sup>1</sup> Log-rank-testi, ositettu satunnaistamisryhmän ja kemoterapian käytön (kyllä/ei) mukaan

<sup>2</sup> Tautivapaaseen eloonjäämiseen (DFS) liittyvät tapahtumat: paikallinen/alueellinen uusiutuminen; systeemiset etäpesäkkeet; invasiivinen toisen rinnan syöpä; toisen primaarikasvaimen kehittyminen muualle kuin rintaan; mistä tahansa syystä johtunut kuolema, johon ei liittynyt aiempaa syöpätapahtumaa.

*Tulokset 96 kuukauden mediaaniseuranta-ajan kohdalla (vain monoterapiaryhmät)*

Taulukossa 5 esitetään päivitetty monoterapiaryhmien analyysi pelkän letrotsolihoidon pitkäaikaistehosta verrattuna pelkkään tamoksifeeniin (liitännäishoidon mediaanikesto 5 v).

**Taulukko 5. Monoterapiaryhmien analyysi: tautivapaa eloonjääminen ja kokonaiseloonjääminen 96 kuukauden mediaaniseuranta-ajan kohdalla (ITT-populaatio)**

	Letrotsoli N = 2 463	Tamoksifeeni N = 2 459	Riskisuhde <sup>1</sup> (95 % CI)	p-arvo
<b>Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen)<sup>2</sup></b>	626	698	0,87 (0,78–0,97)	0,01
<b>Aika systeemiin etäpesäkkeisiin (toissijainen)</b>	301	342	0,86 (0,74–1,01)	0,06
<b>Kokonaiseloonjääminen (toissijainen) – kuolemat</b>	393	436	0,89 (0,77–1,02)	0,08
<b>Rajattu tautivapaan eloonjääminen analyysi<sup>3</sup></b>	626	649	0,83 (0,74–0,92)	
<b>Rajattu kokonaiseloonjääminen analyysi<sup>3</sup></b>	393	419	0,81 (0,70–0,93)	

<sup>1</sup> Log-rank-testi, ositettu satunnaistamisryhmän ja kemoterapian käytön (kyllä/ei) mukaan.

<sup>2</sup> Tautivapaan eloonjäämisen (DFS) tapahtumat: paikallinen/alueellinen uusiutuminen; systeemiset etäpesäkkeet; invasiivinen toisen rinnan syöpä; toisen primaarikasvaimen kehittyminen muualle kuin rintaan; mistä tahansa syystä johtunut kuolema, johon ei liittynyt aiempaa syöpätapahtumaa.

<sup>3</sup> Tamoksifeeniryhmän havainnot on rajattu siihen päivään, jolloin siirrytti letrotsolihoitoon.

### *Sekventiaalisten hoitojen analyysi*

Sekventiaalisten hoitojen analyysissä tarkasteltiin peräkkäisen tamoksifeeni- ja letrotsolihoiton mahdollista paremmuutta verrattuna monoterapiaan. Kyseessä oli BIG 1-98 -tutkimuksen toinen ensisijainen tutkimuskysymys. Toiseen hoitoon siirtymisen jälkeen tautivapaassa eloonjäämisessä (DFS), kokonaiseloonjäämisessä (OS), elossaolossa ilman systeemistä tautia (SDFS) ja etäpesäkkeettömässä elossaolossa ei ollut merkitseviä eroja verrattuna monoterapiaan (taulukko 6).

**Taulukko 6. Sekventiaalisten hoitojen analyysi: tautivapaa eloonjääminen, letrotsoli ensimmäisenä endokriinisenä lääkeaineena (hoidonvaihtopopulaatio)**

	N	Tapahtumia <sup>1</sup>	Riskisuhde <sup>2</sup>	(97,5 %:n luottamusväli)	p-arvo Coxin malli
[Letrotsoli →] tamoksifeeni	1 460	254	1,03	(0,84–1,26)	0,72
Letrotsoli	1 464	249			

<sup>1</sup> Tutkimussuunnitelman määritelmä, mukaan lukien toinen primaarikasvain muualla kuin rinnassa vaihdon jälkeen / yli 2 vuoden kuluttua

<sup>2</sup> Korjattu kemoterapian käytön mukaan

Kun satunnaistamisen jälkeisistä tiedoista tehtiin pareittaiseen vertailuun perustuvat sekventiaaliset hoitoanalyysit, tautivapaassa eloonjäämisessä (DFS), kokonaiseloonjäämisessä (OS), eloonjäämisessä ilman systeemistä tautia (SDFS) ja etäpesäkkeettömässä eloonjäämisessä (DDFS) ei ollut merkitseviä eroja (taulukko 7).

**Taulukko 7. Sekventiaalisten hoitojen analyysit satunnaistamisesta: tautivapaa eloonjääminen (ITT-populaatio)**

	Letrotsoli → tamoksifeeni	Letrotsoli
<b>Potilaiden lukumäärä</b>	1 540	1 546
<b>Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)</b>	330	319
<b>Riskisuhde<sup>1</sup> (99 % CI)</b>	1,04 (0,85–1,27)	
	Letrotsoli → tamoksifeeni	Tamoksifeeni <sup>2</sup>
<b>Potilaiden lukumäärä</b>	1 540	1 548
<b>Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)</b>	330	353
<b>Riskisuhde<sup>1</sup> (99 % CI)</b>	0,92 (0,75–1,12)	

<sup>1</sup> Korjattu kemoterapian käytön mukaan (kyllä/ei)

<sup>2</sup> 626 potilasta (40 %) siirtyi letrotsolihoitoon, kun tamoksifeeniryhmän sokkoutus oli purettu vuonna 2005

### D2407-tutkimus

D2407-tutkimus oli myyntiluvan myöntämisen jälkeinen, avoin, satunnaistettu monikeskusturvallisuustutkimus, jossa verrattiin letrotsolilla ja tamoksifeenilla toteutettavan liittänehoidon vaikutusta luuntiheyteen ja seerumin lipidiprofiiliin. Yhteensä 262 potilasta

satunnaistettiin saamaan joko letrotsolia 5 vuoden ajan tai tamoksifeenia 2 vuoden ajan ja sen jälkeen letrotsolia 3 vuoden ajan.

24 kuukauden kohdalla todettiin ensisijaisen päätemuuttujan osalta tilastollisesti merkitsevä ero: lannerangan (L2–L4) luuntiheys pieneni letrotsoliryhmässä 4,1 % (mediaani) ja suureni tamoksifeeniryhmässä 0,3 % (mediaani).

Yhdellekään potilaalle, jonka luuntiheys oli lähtötilanteessa normaali, ei kehittynyt osteoporoosia 2 hoitovuoden aikana, ja vain yhdelle lähtötilanteessa osteopeniaa sairastaneelle potilaalle (T-pisteet -1,9) kehittyi hoidon aikana osteoporoosi (keskitetty arviointi).

Koko lonkan luuntiheyden osalta tulos oli vastaava mutta ei yhtä selvä kuin lannerangassa.

Hoitojen välillä ei todettu merkitsevää eroa luunmurtumien suhteen: 15 % letrotsoliryhmässä ja 17 % tamoksifeeniryhmässä.

Tamoksifeeniryhmässä kokonaiskolesterolin mediaaniarvot pienenivät 6 hoitokuukauden jälkeen 16 % lähtötilanteeseen nähden, ja tämä muutos säilyi seuraavilla käynneillä 24 kuukauteen asti. Letrotsoliryhmässä kokonaiskolesteroli pysyi melko stabiilina ajan mittaan, ja tamoksifeeni oli tässä suhteessa tilastollisesti merkitsevästi parempi kaikkina mittausajankohtina.

#### Jatkettu liitännäishoito (MA-17)

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun monikeskustutkimukseen (MA-17) osallistui yli 5 100 reseptoristatuksestaan positiivista tai tuntematonta primaarista rintasyöpää sairastanutta postmenopausaalista naista, jotka olivat saaneet tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun (4,5–6 vuotta). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko letrotsolia tai lumelääkettä 5 vuoden ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli tautivapaa eloonjääminen, jonka määritelmänä oli satunnaistamisesta kuluva aika paikalliseen/alueelliseen uusiutumiseen tai systeemisen etäpesäkkeen tai toisen rinnan syövän kehittymiseen.

Ensimmäinen suunniteltu välianalyysi tehtiin, kun seuranta-ajan mediaani oli noin 28 kk (25 %:a potilaista oli seurattu vähintään 38 kk). Analyysin mukaan letrotsoli pienensi rintasyövän uusiutumisriskiä merkitsevästi 42 % verrattuna lumelääkkeeseen (riskisuhde 0,58; 95 %:n luottamusväli 0,45–0,76,  $p = 0,00003$ ). Letrotsolin hyöty havaittiin imusolmukestatuksesta riippumatta. Kokonaiseloonjäämisessä ei havaittu merkitsevää eroa (letrotsoliryhmässä 51 ja lumelääkeryhmässä 62 kuolemantapausta, riskisuhde 0,82, 95 %:n luottamusväli 0,56–1,19).

Tästä syystä tutkimuksen sokkoutus purettiin ensimmäisen välianalyysin jälkeen, jolloin tutkimusta jatkettiin avoimena, ja lumelääkeryhmän potilaat saivat halutessaan vaihtaa letrotsolihoitoon enintään 5 vuoden ajaksi. Yli 60 % soveltuvista (sokkouttamishetkellä tautivapaista) potilaista käytti mahdollisuutta siirtyä letrotsolihoitoon. Lopulliseen analyysiin sisältyi 1 551 naista, jotka olivat siirtyneet lumelääkkeestä letrotsolihoitoon 31 kuukauden kohdalla (mediaani, vaihteluväli 12–106 kk) suoritettuaan tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun. Vaihdon jälkeisen letrotsolihoiton mediaanikesto oli 40 kk.

Loppuanalyysi 62 seurantakuukauden (mediaani) kohdalla vahvisti, että letrotsoli pienensi rintasyövän uusiutumisriskiä merkitsevästi.

#### **Taulukko 8. Tautivapaa elossaolo ja kokonaiseloonjääminen (muokattu ITT-populaatio)**

	Seuranta-ajan mediaani 28 kk <sup>1</sup>			Seuranta-ajan mediaani 62 kk		
	Letrotsoli N = 2 582	Lumelääke N = 2 586	HR (95 % CI) <sup>2</sup> p-arvo	Letrotsoli N = 2 582	Lumelääke N = 2 586	HR (95 % CI) <sup>2</sup> p-arvo
<b>Tautivapaa eloonjääminen<sup>3</sup></b>						
Tapahtumat	92	155	0,58	209	286	0,75

	(3,6 %)	(6,0 %)	(0,45– 0,76) 0,00003	(8,1 %)	(11,1 %)	(0,63– 0,89)
4 vuoden tautivapaa eloonjääminen (DFS)	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
<b>Tautivapaa elossaolo<sup>3</sup>, myös kuolemantapaukset syystä riippumatta</b>						
Tapahtumat	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 vuoden tautivapaa eloonjääminen (DFS)	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Systeemiset etäpesäkkeet Tapahtumat	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0,61 (0,44– 0,84)	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70– 1,10)
<b>Kokonaiseloönjääminen</b>						
Kuolemat	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56– 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95– 1,36)
Kuolemat <sup>4</sup>	--	--	--	236 <sup>5</sup> (9,1 %)	170 <sup>6</sup> (6,6 %)	0,78 (0,64– 0,96)

HR, hazard ratio = riskisuhde; CI, confidence interval = luottamusväli

<sup>1</sup> Kun tutkimuksen sokkoutus purettiin vuonna 2003, lumelääkeryhmään satunnaistetuista potilaista 1 551 (60 % vaihtoon soveltuneista eli tautivapaista potilaista) siirtyi letrotsolihoitoon 31 kk (mediaani) kuluttua satunnaistamisesta. Tässä esitetyissä analyyseissä ei ole otettu huomioon tätä selektiivistä hoitoryhmän vaihtoa.

<sup>2</sup> Ositettu reseptoristatuksen, imusolmukestatuksen ja aiemman liitännäiskemoterapian mukaan.

<sup>3</sup> Tutkimussuunnitelman määritelmän mukaiset tautivapaan eloonjäämisen tapahtumat: paikallinen/alueellinen uusiutuminen, systeeminen etäpesäke tai toisen rinnan syöpä.

<sup>4</sup> Eksploratiivinen analyysi, lumelääkeryhmän seuranta-aika mahdollisella hoidonvaihtohetkellä rajattuna.

<sup>5</sup> Seuranta-ajan mediaani 62 kk.

<sup>6</sup> Seuranta-ajan mediaani mahdolliseen hoidonvaihtohetkeen asti 37 kk.

MA-17-luusto-osatutkimuksessa, jossa annettiin samanaikaisesti kalsiumia ja D-vitamiinia, luuntiheys pieneni lähtötilanteeseen nähden enemmän letrotsolihoidolla kuin lumehoidolla. Ainoa tilastollisesti merkitsevä ero havaittiin koko lonkan luuntiheydessä 2 vuoden kohdalla (letrotsoliryhmässä mediaanipienenemä oli 3,8 % ja lumelääkeryhmässä 2,0 %).

MA-17-lipidiosatutkimuksessa letrotsolin ja lumelääkkeen välillä ei havaittu merkitseviä eroja kokonaiskolesterolin eikä minkään lipidifraktion osalta.

Elämänlaatuosatutkimuksen päivitettyissä tuloksissa eri hoitojen välillä ei ollut merkitseviä eroja fyysisen eikä psyykkisen osa-alueen kokonaispisteissä eikä SF-36-asteikon missään osapisteissä. Merkitsevästi useammat letrotsoli- kuin lumelääkeryhmän naiset ilmoittivat estrogeenivajeesta johtuvat oireet (kuumat aallot ja emättimen kuivuus) MENQOL (menopause-specific quality of life) -asteikolla häiritsevimmiksi oireiksi (yleensä ensimmäisen hoitovuoden aikana). Useimpien potilaiden kokema häiritsevä oire kummassakin hoitoryhmässä olivat lihaskivut, joiden suhteen havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero lumelääkkeen hyväksi.

### Neoadjuvanttihoito

Kaksoissokkoutettuun P024-tutkimukseen osallistui 337 postmenopausaalista rintasyöpäpotilasta, jotka satunnaistettiin saamaan joko 2,5 mg letrotsolihoitoa tai tamoksifeenia 4 kuukauden ajan. Lähtötilanteessa kaikkien potilaiden kasvainluokitus oli T2–T4c, N0–2, M0. Kasvaimet olivat ER- ja/tai PgR-positiivisia, eikä yksikään potilas soveltunut rinnan säästävään leikkaukseen. Kliinisen arvion perusteella 55 % letrotsoliryhmästä ja 36 % tamoksifeeniryhmästä saavutti objektiivisen vasteen (p < 0,001). Tämä löydös vahvistui johdonmukaisesti kaikukuvauksessa (letrotsoli 35 % vs.

tamoksifeeni 25 %, p = 0,04) ja mammografiassa (letrotsoli 34 % vs. tamoksifeeni 16 %, p < 0,001). Rinnan säästävä leikkaushoito toteutui yhteensä 45 %:lla letrotsoliryhmän potilaista ja 35 %:lla tamoksifeeniryhmän potilaista (p = 0,02). 4 kuukauden pituisen leikkausta edeltävän hoitojakson aikana tauti eteni kliinisen arvion mukaan 12 %:lla letrotsoliryhmän potilaista ja 17 %:lla tamoksifeeniryhmän potilaista.

#### Ensilinjan hoito

Kontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa verrattiin 2,5 mg:n letrotsoliannosta ja 20 mg:n tamoksifeeniannosta ensilinjan hoitona postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli pitkälle edennyt rintasyöpä. Tässä 907 naisen aineistossa letrotsoli oli tehokkaampi kuin tamoksifeeni, kun tarkasteltiin aikaa taudin etenemiseen (ensisijainen päätetapahtuma), sekä objektiivista kokonaisvastetta, aikaa hoidon epäonnistumiseen ja kliinistä hyötyä.

Tulokset esitetään yhteenvetona taulukossa 9:

**Taulukko 9. Tulokset 32 kuukauden seurannan kohdalla (mediaani)**

<b>Muuttuja</b>	<b>Tilastollinen arviointi</b>	<b>Letrotsoli N = 453</b>	<b>Tamoksifeeni N = 454</b>
<b>Aika taudin etenemiseen</b>	Mediaani	9,4 kk	6,0 kk
	(mediaanin 95 % CI)	(8,9–11,6 kk)	(5,4–6,3 kk)
	Riskisuhde (HR)	0,72	
	(riskisuhteen 95 % CI)	(0,62–0,83)	
	p	< 0,0001	
<b>Objektiivinen vasteosuus (ORR)</b>	Täydellinen + osittainen vaste (CR + PR)	145 (32 %)	95 (21 %)
	(vasteen 95 % CI)	(28–36 %)	(17–25 %)
	Ristitulosuhde (OR)	1,78	
	(Ristitulosuhteen 95 % CI)	(1,32–2,40)	
	p	0,0002	

Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkittävästi pidempi ja hoitovaste merkittävästi suurempi letrotsolihoitolla riippumatta siitä, oliko liitännäishoitona käytetty antiestrogenia. Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkittävästi pidempi letrotsolihoitolla riippumatta taudin pääasiallisesta sijainnista. Etenemiseen kuluneen ajan mediaani oli letrotsoliryhmässä 12,1 kk ja tamoksifeeniryhmässä 6,4 kk, jos tauti sijaitti ainoastaan pehmytkudoksessa, ja letrotsoliryhmässä 8,3 kk ja tamoksifeeniryhmässä 4,6 kk, jos potilaalla oli sisäelinmetastaaseja.

Tutkimusasetelma salli toiseen hoitoon siirtymisen tai tutkimukseen osallistumisen keskeyttämisen taudin edetessä. Noin 50 % potilaista siirtyi toiseen hoitoryhmään, ja vaihdot tehtiin lähes kokonaan 36 kk kuluessa. Toiseen hoitoon siirtymiseen kuluneet mediaaniajat olivat 17 kk (letrotsolihoitosta tamoksifeeniin) ja 13 kk (tamoksifeenista letrotsolihoitoon).

Käytettäessä letrotsolia pitkälle edenneen rintasyövän ensisijaishoidossa kokonaiseloönjäämisen mediaani oli 34 kk, kun vertailuarvo tamoksifeenilla oli 30 kk (log-rank-testi p = 0,53, ei merkittävä). Letrotsolin kokonaiseloönjäämishyödyn puuttuminen saattaa johtua vaihtovuoroisesta (crossover) tutkimusasetelmasta.

#### Toisen linjan hoito

Kahdessa hyvin kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa potilaina oli aiemmin antiestrogeneilla hoidettuja pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavia postmenopausaalisia naisia, verrattiin kahta letrotsoliannosta (0,5 mg ja 2,5 mg) megestroliasetaattiin ja aminoglutetimidin.

2,5 mg:n letrotsoliannoksen ja megestroliasetaatin välillä ei ollut merkittävä ero ajassa taudin etenemiseen (p = 0,07). Letrotsoli 2,5 mg oli tilastollisesti merkittävästi parempi kuin megestroliasetaatti objektiivisessa kokonaistuumorivasteessa (24 % vs. 16 %, p = 0,04) ja ajassa hoidon epäonnistumiseen (p = 0,04). Kokonaiseloönjäämisessä ei havaittu merkittävä eroa kahden hoitoryhmän välillä (p = 0,2).

Toisessa tutkimuksessa 2,5 mg letrotsolin ja aminoglutetimidin välillä ei todettu merkitsevää eroa vasteessa ( $p = 0,06$ ). Letrotsoli 2,5 mg oli tilastollisesti parempi kuin aminoglutetimidi ajassa taudin etenemiseen ( $p = 0,008$ ), ajassa hoidon epäonnistumiseen ( $p = 0,003$ ) ja kokonaiseloonjäämisessä ( $p = 0,002$ ).

### Miesten rintasyöpä

Letrotsolin käyttöä miesten rintasyövän hoidossa ei ole tutkittu.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Letrotsoli imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja täydellisesti (absoluuttisen biologisen hyötyosuuden keskiarvo 99,9 %). Ruoka hidastaa hiukan imeytymistä (mediaani  $t_{max}$  1 tunti tyhjiin mahaan ja 2 tuntia ruokailun yhteydessä;  $C_{max}$ -keskiarvo  $129 \pm 20,3$  nmol/l tyhjiin mahaan ja  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l ruokailun yhteydessä), mutta imeytymisprosentti (AUC-arvo) ei muutu. Tätä vähäistä imeytymisnopeuden muutosta ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä, joten ruokailua ei tarvitse ottaa huomioon letrotsolin annostelussa.

### Jakautuminen

Letrotsoli sitoutuu plasman proteiineihin noin 60-prosenttisesti, lähinnä albumiiniin (55 %). Letrotsolin pitoisuus punasoluissa on noin 80 % sen pitoisuudesta plasmassa. 2,5 mg  $^{14}C$ -merkityn letrotsoliannoksen jälkeen noin 82 % plasman radioaktiivisuudesta oli kanta-aineen muodossa. Systeeminen metaboliittitilastus on siis pieni. Letrotsoli jakautuu kudoksiin nopeasti ja suuressa määrin. Sen näennäinen vakaan tilan jakautumistilavuus on noin  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

### Biotransformaatio

Metabolinen puhdistuma farmakologisesti inaktiiviseksi karbinolimetaboliitiksi on letrotsolin tärkein eliminaatioreitti ( $CL_m = 2,1$  l/h), mutta se on suhteellisen hidas verrattuna maksan verenkiertoon (n. 90 l/h). CYP3A4- ja 2A6-isoentsyymien on havaittu pystyvän muuttamaan letrotsolia kyseiseksi metaboliitiksi. Vähäisempien tunnistamattomien metaboliittien muodostus sekä suora munuaisteitse ja ulosteeseen tapahtuva eliminaatio ovat merkitykseltään vähäisiä letrotsolin kokonaiseliminaatiossa. Kahden viikon kuluessa  $^{14}C$ -merkityn 2,5 mg:n letrotsoliannoksen antamisesta terveille postmenopausaalisille koehenkilöille  $88,2 \pm 7,6$  % radioaktiivisuudesta havaittiin virtsassa ja  $3,8 \pm 0,9$  % ulosteessa. Vähintään 75 % virtsaan 216 tunnin kuluessa erittyneestä radioaktiivisuudesta ( $84,7 \pm 7,8$  % annoksesta) oli peräisin karbinolimetaboliitin glukuronidista, noin 9 % kahdesta tunnistamattomasta metaboliitista ja 6 % muuttumattomasta letrotsolista.

### Eliminaatio

Näennäinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 2–4 vuorokautta. Kun valmistetta annetaan 2,5 mg vuorokaudessa, vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 2–6 viikon kuluessa. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa on noin 7 kertaa suurempi kuin 2,5 mg:n kerta-annoksen jälkeen, ja 1,5–2 kertaa suurempi kuin kerta-annoksen antamisen jälkeen saatujen pitoisuuksien perusteella ennustettu vakaan tilan pitoisuus, mikä osoittaa letrotsolin farmakokineetiikan olevan hiukan epälineaarinen annostuksella 2,5 mg/vrk. Vakaan tilan pitoisuudet pysyvät samoina ajan myötä, mistä voidaan päätellä, ettei letrotsoli kumuloidu elimistöön jatkuvassa annostelussa.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suun kautta otettujen letrotsolin kerta-annosten farmakokineetiikan todettiin olevan lineaarinen suhteessa annoskokoon aina 10 mg:aan saakka (annosväli 0,01–30 mg). Myös päivittäin suun kautta otettujen annosten farmakokineetiikka oli lineaarinen aina 1,0 mg:aan asti (annosväli 0,1–5 mg). 30 mg:n suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen havaittiin annoskokoon nähden hieman odotettua suurempia AUC-arvoja. Tämä annoksen kasvuun nähden suurempi AUC-arvon nousu johtui todennäköisesti metabolisen eliminaatioreitin saturoitumisesta. Vakaat pitoisuustasot saavutettiin 1–2 kuukauden hoidon jälkeen kaikilla tutkituilla annostuksilla (0,1–5,0 mg/vrk).

## Erytisryhmät

### *Iäkkäät potilaat*

Ikä ei vaikuttanut letrotsolin farmakokinetiikkaan.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tutkimuksessa, johon osallistuneilla 19 koehenkilöllä oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa (24 tunnin kreatiniinipuhdistuma 9–116 ml/min), ei havaittu vaikutusta letrotsolin farmakokinetiikkaan 2,5 mg:n kerta-annoksella. Edellä mainitun, munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia letrotsoliin selvittäneen tutkimuksen lisäksi suoritettiin kovariaattianalyysi kahden päätutkimuksen tuloksista (tutkimukset AR/BC2 sekä AR/BC3). Laskennallisen kreatiniinipuhdistuman ( $CL_{cr}$ ) (vaihteluväli tutkimuksessa AR/BC2: 19–187 ml/min; vaihteluväli tutkimuksessa AR/BC3: 10–180 ml/min) ja vakaan tilan alhaisimpien plasman letrotsolipitoisuuksien ( $C_{min}$ ) välillä ei todettu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Lisäksi metastasoituneen rintasyövän toisen linjan hoitoa koskevissa, tutkimuksista AR/BC2 ja AR/BC3 saaduissa tiedoissa ei todettu minkäänlaisia merkkejä haitallisista vaikutuksista kreatiniinipuhdistumaan eikä merkkejä munuaisten toiminnan heikkenemisestä.

Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan vuoksi ( $CL_{cr} \geq 10$  ml/min). Tietoa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ( $CL_{cr} < 10$  ml/min) sairastavien potilaiden hoidosta on kuitenkin vain vähän.

### *Maksan vajaatoiminta*

Samankaltaisessa, eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä toteutetussa tutkimuksessa AUC-keskiarvo oli keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa (Child–Pugh B) 37 % suurempi kuin terveillä koehenkilöillä, mutta kuitenkin samalla vaihtelualueella kuin koehenkilöillä, joiden maksan toiminta ei ollut heikentynyt. Tutkimuksessa, jossa suun kautta otetun letrotsolin kerta-annoksen farmakokinetiikkaa kahdeksalla maksakirroosia ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh C) sairastavalla miehellä verrattiin farmakokinetiikkaan terveillä koehenkilöillä ( $n = 8$ ), AUC suureni 95 % ja  $t_{1/2}$  187 %.

Letrotsolin käytössä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on siis noudatettava varovaisuutta ja hyöty-riskisuhde on punnittava ennen hoitoa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Erilaisissa prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa tavanomaisilla koe-eläinlajeilla ei havaittu systeemistä toksisuutta eikä kohde-elintoksisuutta.

Letrotsoli aiheutti vähäistä akuuttia toksisuutta jyrsijöillä, jotka saivat enimmillään 2 000 mg/kg. Koiralla letrotsoli aiheutti kohtalaista toksisuutta annostasolla 100 mg/kg.

Enimmillään 12 kuukauden pituisissa toistuvan annon toksisuustutkimuksissa rotalla ja koiralla pääasiallisten löydösten voidaan johtuneen yhdisteen farmakologisesta vaikutuksesta. Haitaton annos oli 0,3 mg/kg kummallakin lajilla.

Letrotsolin anto naarasrotille suun kautta johti vähentyneeseen parittelukäyttäytymiseen, tiineyksien määrän laskuun ja varhaisten alkioiden menetysten lisääntymiseen (ennen alkioiden kiinnittymistä).

*In vitro* ja *in vivo* tehdyissä mutageenisuustutkimuksissa ei havaittu viitteitä letrotsolin genotoksisuudesta.

Rotilla tehdyssä 104 viikon pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa urosrotilla ei havaittu lääkkeestä johtuvia kasvaimia. Naarasrotilla hyvän- ja pahanlaatuisten nisäkasvaimien ilmaantuvuus pieneni kaikilla letrotsoliannoksilla.

Hiirillä tehdyssä, 104 viikkoa kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu hoitoon liittyneitä kasvaimia uroshiirillä. Naarashiirillä todettiin yleisesti ottaen annoskokoon suhteutettua munasarjojen hyvänlaatuisten granuloosa-teekasolukasvainten lisääntymistä kaikilla testatuilla letrotsoliannostasoilla. Näiden kasvainten synnyn arveltiin liittyvän estrogeenisynteesin estoon farmakologisin keinoin. Kasvainten lisääntyminen saattaa johtua veren estrogeenipitoisuuden laskun seurauksena kohonneesta LH-pitoisuudesta.

Letrotsoli oli alkio- ja sikiötöksinen tiineillä rotilla ja kaneilla, jotka saivat kliinisesti relevantteja annoksia suun kautta. Elävillä rotan sikiöillä havaittiin epämuodostumien lisääntymistä. Näitä olivat mm. kupolimainen pää ja kaularangan nikamasolmujen yhteenluutuminen. Kanilla ei havaittu sikiöepämuodostumien lisääntymistä. Ei tiedetä, oliko kyseessä farmakologisista ominaisuuksista (estrogeenisynteesin esto) johtuva epäsuora vaikutus vai lääkkeen suora vaikutus (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Prekliiniset havainnot rajoittuvat lääkeaineen tiedossa olevaan farmakologiseen vaikutukseen liittyviin havaintoihin, mikä on ainoa eläintutkimuksissa havaittu ihmistä koskeva turvallisuusriski.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Natriumtärkkelysglykolaatti  
Hypromelloosi  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogolit  
Rautaoksidi, keltainen (E172)  
Rautaoksidi, punainen (E172)  
Tartratsiinalumiinilakka (E102)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PE/PVdC/Al-folio-läpipo inopakkaukset.

30 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.



## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

37945

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.5.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Letrozol Orion 2,5 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg letrozol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 45 mg laktosmonohydrat och 0,0024 mg tatrazin aluminiumlack.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Gula, runda, kupade filmdragerade tabletter som är släta på båda sidor. Tablettens diameter är  $6,1 \pm 0,20$  mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1. Terapeutiska indikationer

- Adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig hormonreceptorpositiv invasiv bröstcancer.
- Förlängd adjuvant behandling vid hormonberoende invasiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som tidigare behandlats med standard adjuvant tamoxifenbehandling i 5 år.
- Primärbehandling av hormonberoende avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor.
- Avancerad bröstcancer efter recidiv eller vid progredierande sjukdom hos kvinnor i naturlig eller artificiellt inducerad postmenopausal endokrin status, som tidigare har behandlats med antiöstrogen.
- Neoadjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv, HER-2 negativ bröstcancer hos vilka kemoterapi inte är lämplig och omedelbar kirurgi inte är indicerad.

Effekt har inte påvisats hos patienter med negativ hormonreceptorstatus.

#### 4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

*Vuxna och äldre patienter*

Den rekommenderade dosen av Letrozol Orion är 2,5 mg en gång dagligen. Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Hos patienter med avancerad eller metastaserad bröstcancer bör behandling med letrozol pågå tills tumörprogression påvisas.

Vid adjuvant och förlängd adjuvant behandling bör behandling med letrozol pågå under 5 år eller tills tumörrecidiv inträffar, beroende på vad som inträffar först.

Vid adjuvant behandling kan även sekventiell behandling övervägas (dvs letrozol i 2 år följt av tamoxifen i 3 år) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Neoadjuvant behandling med letrozol kan pågå i 4 till 8 månader för att uppnå optimal tumörminskning. Om svaret är otillfredsställande, bör behandling med letrozol avbrytas och operation planeras och/eller ytterligare behandlingsalternativ diskuteras med patienten.

#### *Pediatrik population*

Letrozol Orion är inte avsett för barn och ungdomar. Säkerhet och effekt för letrozol för barn i åldern upp till 17 år har inte ännu fastställts. Begränsade data är tillgängliga och ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering av letrozol krävs hos patienter med njurinsufficiens och kreatininclearance  $\geq 10$  ml/min. Det finns inte tillräckligt med data tillgängligt för att ge doseringsrekommendationer vid nedsatt njurfunktion när kreatininclearance är lägre än 10 ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering av letrozol krävs hos patienter med mild till måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh A eller B). Det finns inte tillräckligt med data för patienter med grav leverfunktionsnedsättning. Patienter med grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) måste följas noggrant (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Administreringssätt

Letrozol Orion ska tas peroralt och kan tas med eller utan mat.

En missad dos ska tas så snart som patienten kommer ihåg, men om det nästan är tid för nästa dos (inom 2 eller 3 timmar) ska den missade dosen hoppas över och patienten ska gå tillbaka till sitt vanliga doseringsschema. Doser ska inte dubblas eftersom dagliga doser över den rekommenderade dosen på 2,5 mg har setts öka den systemiska exponeringen mer än proportionellt mot dosen (se avsnitt 5.2).

### **4.3. Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Premenopausal endokrin status
- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Amning (se avsnitt 4.6)

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Menopausal status

Hos patienter med oklar menopausal status måste luteiniserande hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) och/eller östradiolnivåer utvärderas innan behandling med letrozol påbörjas. Endast kvinnor med postmenopausal endokrin status bör ges letrozol.

#### Nedsatt njurfunktion

Letrozol har inte undersökts hos tillräckligt många patienter med kreatininclearance under 10 ml/min. Den potentiella risken/nyttan för sådana patienter ska övervägas noga innan Letrozol Orion ges.

#### Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) var den systemiska exponeringen och terminala halveringstiden ungefär fördubblad jämfört med friska frivilliga. Sådana patienter ska därför följas noggrant (se avsnitt 5.2).

### Effekter på benvävnad

Letrozol är ett potent östrogensänkande preparat. Kvinnor med tidigare frakturer och/eller osteoporos eller med ökad risk för osteoporos ska få en vederbörlig bentäthetsutvärdering innan adjuvant eller förlängd adjuvant behandling påbörjas, samt regelbundet följas upp under och efter behandlingen med letrozol. Behandling eller profylax av osteoporos bör sättas in vid behov och därefter följas noggrant. Vid adjuvant behandling kan även sekventiell behandling (letrozol i 2 år följt av tamoxifen i 3 år) övervägas utifrån patientens riskprofil (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

### Tendinit och senbristning

Tendinit och senbristningar (sällsynta) kan inträffa. Noggrann övervakning av patienterna och lämpliga åtgärder (t.ex. immobilisering) måste inledas för den påverkade senan (se avsnitt 4.8).

### Andra varningar

Samtidig administrering av letrozol och tamoxifen, andra antiöstrogener eller östrogeninnehållande behandlingar bör undvikas eftersom dessa substanser kan minska letrozols farmakologiska verkan (se avsnitt 4.5).

Letrozol Orion innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Letrozol Orion innehåller tatrazin som kan orsaka allergiska reaktioner.

## **4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Metabolism av letrozol medieras delvis av CYP2A6 och CYP3A4. Cimetidin, en svag, ospecifik hämmare av CYP450-enzym, påverkade inte plasmakoncentrationerna av letrozol. Effekten av potenta CYP450-hämmare är okänd.

Det finns ännu ingen klinisk erfarenhet av användningen av letrozol i kombination med östrogener eller andra cancerläkemedel än tamoxifen. Tamoxifen, andra antiöstrogener eller östrogeninnehållande behandlingar kan minska letrozols farmakologiska verkan. Det har dessutom visats att samtidig administrering av tamoxifen och letrozol leder till betydligt sänkta plasmakoncentrationer av letrozol. Samtidig administrering av letrozol och tamoxifen, andra antiöstrogener eller östrogener bör undvikas.

*In vitro* hämmar letrozol cytokrom P450-isoenzymerna 2A6 och, i viss mån, 2C19 men den kliniska betydelsen av detta är okänd. Försiktighet ska därför iakttas vid samtidig administrering av letrozol och läkemedel vars nedbrytning huvudsakligen är beroende av dessa isoenzymer och vars terapeutiska bredd är liten (t.ex. fenytoin, klopidogrel).

## **4.6. Fertilitet, graviditet och amning**

### Perimenopausala kvinnor eller kvinnor som kan bli gravida

Letrozol ska endast användas till kvinnor med klart etablerad postmenopausal status (se avsnitt 4.4). Eftersom det finns rapporter om kvinnor som har fått tillbaka ovariell funktion under behandling med letrozol trots en klart postmenopausal status vid behandlingsstart, måste läkaren vid behov diskutera lämpliga preventivmetoder med patienten.

### Graviditet

Baserat på erfarenhet från människa, hos vilka enstaka fall av kongenitala missbildningar (labialfusion, tvetydiga genitalier) har förekommit, kan letrozol orsaka kongenitala missbildningar när det ges under graviditeten. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Letrozol är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3 och 5.3).

### Amning

Det är okänt om letrozol och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Letrozol är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

#### Fertilitet

Letrozol verkar farmakologiskt genom att via aromatashämning minska produktionen av östrogen. Hos premenopausala kvinnor leder hämning av östrogensyntesen till att nivåerna av gonadotropin (LH, FSH) ökar. Ökade FSH-nivåer stimulerar i sin tur follikeltillväxt och kan inducera ovulation.

#### **4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Letrozol Orion har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom trötthet och yrsel har observerats vid användning av letrozol och somnolens har rapporterats som mindre vanligt, rekommenderas försiktighet vid framförande av fordon och användning av maskiner.

#### **4.8. Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsfrekvenserna för letrozol baseras huvudsakligen på data från kliniska studier.

Biverkningar sågs hos upp till cirka en tredjedel av de patienter som behandlades med letrozol för metastaserad sjukdom och hos cirka 80 % av patienterna som fick adjuvant behandling eller förlängd adjuvant behandling. De flesta biverkningarna uppträdde under de första behandlingsveckorna.

De vanligast förekommande biverkningarna i kliniska studier var blodvallningar, hyperkolesterolemi, artralgi, trötthet, ökad svettning och illamående.

Övriga andra biverkningar som kan förekomma med letrozol är: skelettrelaterade biverkningar såsom benskörhet och/eller benfrakturer och kardiovaskulära biverkningar (inklusive cerebrovaskulära och tromboemboliska). Förekomsten av dessa biverkningar anges i tabell 1.

##### Biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvenserna för letrozol baseras huvudsakligen på data från kliniska studier.

Läkemedelsbiverkningarna i tabell 1 har rapporterats vid kliniska prövningar och efter försäljningsgodkännande av letrozol.

#### **Tabell 1**

Biverkningarna är rangordnade efter frekvens enligt följande:

Mycket vanliga	≥ 1/10
Vanliga	≥ 1/100 till < 1/10
Mindre vanliga	≥ 1/1 000 till < 1/100
Sällsynta	≥ 1/10 000 till < 1/1 000
Ingen känd frekvens	Kan inte beräknas från tillgängliga data

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningsfrekvens</b>	<b>Biverkning</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	Mindre vanliga	Urinvägsinfektion
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>	Mindre vanliga	Tumörsmärta <sup>1</sup>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Mindre vanliga	Leukopeni
<b>Immunsystemet</b>	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion
<b>Metabolism och nutrition</b>	Mycket vanliga	Hyperkolesterolemi
	Vanliga	Anorexi, ökad aptit
<b>Psykiska störningar</b>	Vanliga	Depression
	Mindre vanliga	Ängest (inklusive nervositet), irritabilitet

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningsfrekvens</b>	<b>Biverkning</b>
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Vanliga	Huvudvärk, yrsel
	Mindre vanliga	Sömnighet, sömnlöshet, minnesförsämring, dysestesi (inklusive parestesi, hypoestesi), smakförändring, cerebrovaskulär sjukdom, karpaltunnelsyndrom
<b>Ögon</b>	Mindre vanliga	Katarakt, ögonirritation, dimsyn
<b>Hjärtat</b>	Vanliga	Palpitationer <sup>1</sup>
	Mindre vanliga	Takykardi, ischemisk hjärtsjukdom (inklusive debut av eller förvärrad kärlkramp, kärlkramp som kräver kirurgi, hjärtinfarkt och hjärtmuskelsischemi)
<b>Blodkärl</b>	Mycket vanliga	Blodvallningar
	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Tromboflebit (inklusive ytlig och djup tromboflebit)
	Sällsynta	Lungemboli, arteriell trombos, cerebrovaskulär infarkt
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Mindre vanliga	Dyspné, hosta
<b>Mag-tarmkanalen</b>	Vanliga	Illamående, dyspepsi <sup>1</sup> , förstoppning, buksmärta, diarré, kräkning
	Mindre vanliga	Muntorrhet, stomatit <sup>1</sup>
<b>Lever och gallvägar</b>	Mindre vanliga	Förhöjda leverenzym, hyperbilirubinemi, gulsot
	Ingen känd frekvens	Hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Mycket vanliga	Ökad svettning
	Vanliga	Alopeci, hudutslag (inklusive erytemiskt, makulopapulöst, psoriasislignande och vesikulärt utslag), torr hud
	Mindre vanliga	Klåda, urtikaria
	Ingen känd frekvens	Angioödem, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme
<b>Muskulo-skeletala systemet och bindväven</b>	Mycket vanliga	Artralgi
	Vanliga	Myalgi, skelettsmärta <sup>1</sup> , osteoporos, frakturer, artrit
	Mindre vanliga	Tendinit
	Sällsynta	Senbristning
	Ingen känd frekvens	Triggerfinger
<b>Njurar och urinvägar</b>	Mindre vanliga	Ökad miktionsfrekvens
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Vanliga	Vaginalblödning
	Mindre vanliga	Vaginalflytning, vaginaltorrhet, bröstsmärta
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b>	Mycket vanliga	Trötthet (inklusive asteni, sjukdomskänsla)
	Vanliga	Perifert ödem, bröstsmärta
	Mindre vanliga	Generaliserat ödem, torra slemhinnor, törst, feber
<b>Undersökningar</b>	Vanliga	Viktökning
	Mindre vanliga	Viktnedgång

<sup>1</sup> Biverkningar som enbart rapporterats vid metastaserad sjukdom.

För vissa biverkningar har påtagliga skillnader i den rapporterade frekvensen observerats vid adjuvant behandling. Följande tabeller innehåller information om signifikanta skillnader vid monoterapi med letrozol kontra tamoxifen och vid sekventiell behandling med letrozol och tamoxifen:

**Tabell 2 Adjuvant behandling med letrozol i monoterapi mot tamoxifen i monoterapi - biverkningar med signifikanta skillnader**

	Letrozol, incidens		Tamoxifen, incidens	
	N = 2 448		N = 2 447	
	Under behandling (Median 5 år)	När som helst efter randomisering (Median 8 år)	Under behandling (Median 5 år)	När som helst efter randomisering (Median 8 år)
Benfraktur	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
Benskörhet	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
Tromboemboliska biverkningar	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Hjärtinfarkt	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Endometriell hyperplasi / endometrie cancer	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %

Obs: "Under behandling" inkluderar 30 dagar efter sista dosen. "När som helst" inkluderar uppföljningsperioden efter avslutad eller avbruten behandling.  
Skillnader baserades på riskkvoter och 95 % konfidensintervall.

**Tabell 3 Sekventiell behandling mot letrozol i monoterapi – biverkningar med signifikanta skillnader**

	Letrozol monoterapi	Letrozol -> tamoxifen	Tamoxifen -> Letrozol
	N = 1 535	N = 1 527	N = 1 541
	5 år	2 år-> 3 år	2 år-> 3 år
Benfrakturer	10,0 %	7,7 %*	9,7 %
Proliferativ endometriesjukdom	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Hyperkolesterolemi	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Blödning	37,6 %	41,7 %**	43,9 %**
Vaginalblödning	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**

\*Signifikant färre med letrozol i monoterapi  
\*\*Signifikant fler med letrozol i monoterapi  
Obs! Rapportperioden är behandlingstiden eller inom 30 dagar från avslutad behandling

### Beskrivning av valda biverkningar

#### Hjärtbiverkningar

Vid adjuvant behandling har följande biverkningar, utöver de data som presenteras i tabell 2, rapporterats för letrozol respektive tamoxifen (under en behandlingstid på 60 månader i median plus 30 dagar): kärlkramp som kräver kirurgi (1,0 % mot 1,0 %), hjärtsvikt (1,1 % mot 0,6 %), hypertoni (5,6 % mot 5,7 %), cerebrovasculär sjukdom/transient ischemisk attack (2,1 % mot 1,9 %).

Vid förlängd adjuvant behandling har följande biverkningar rapporterats för letrozol (behandlingstid 5 år i median) respektive placebo (behandlingstid 3 år i median): kärlkramp som kräver kirurgi (0,8 % mot 0,6 %), debut av, eller förvärrad, kärlkramp (1,4 % mot 1,0 %), hjärtinfarkt (1,0 % mot 0,7 %), tromboemboliska biverkningar \* (0,9 % mot 0,3 %), stroke/transitorisk ischemisk attack\* (1,5 % mot 0,8 %).

För biverkningar markerade med \* var skillnaden mellan de två behandlingsgrupperna statistiskt signifikant.

#### Skeletala biverkningar

Se tabell 2 för data om skelettrelaterade biverkningar vid adjuvant behandling.

Vid förlängd adjuvant behandling inträffade frakturer eller osteoporos hos signifikant fler patienter som behandlades med letrozol (benfrakturer 10,4 % och osteoporos 12,2 %) jämfört med placebo (5,8 % och 6,4 %). Behandlingstiden var i median 5 år för letrozol och 3 år för placebo.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9. Överdoser**

Enstaka fall av överdosering av letrozol har rapporterats. Det finns ingen känd behandling. Behandlingen bör vara symtomatisk och understödande.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1. Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrinterapi. Antihormoner och relaterade medel: aromatashämmare, ATC kod: L02BG04.

#### Farmakodynamiska effekter

I de fall där tillväxten av tumörvävnad är beroende av östrogener och där endokrin terapi används är elimination av östrogenmedierade tillväxtstimuli en förutsättning för tumörrespons. Hos postmenopausala kvinnor bildas östrogener huvudsakligen genom aktivitet av enzymet aromatas, som omvandlar androgener från binjuren, främst androstendion och testosteron, till östron och östradiol. Östrogensyntesen i perifer vävnad och i tumören kan därför undertryckas genom specifik hämning av enzymet aromatas.

Letrozol är en icke-steroid aromatashämmare. Letrozol hämmar enzymet aromatas genom kompetitiv bindning till hemgrupper i aromatascytkrom-P450, vilket resulterar i en minskning av östrogensyntesen i all vävnad där den förekommer.

Hos friska postmenopausala kvinnor reduceras serumnivåerna av östron och östradiol med 75 %, 78 % respektive 78 % från basvärdet efter enkeldoser av 0,1 mg, 0,5 mg och 2,5 mg letrozol. Maximal hämning uppnås inom 48-78 timmar.

Hos postmenopausala patienter med avancerad bröstcancer sjunker plasmakoncentrationerna av östradiol, östron och östronsulfat med 75-95 % av utgångsvärdet hos alla behandlade patienter efter dygnsdoser på 0,1 mg till 5 mg. Efter doser på 0,5 mg och högre ligger i många fall värdena på östron och östronsulfat under analysmetodernas detektionsgräns, vilket antyder att en kraftigare östrogenhämning uppnås med dessa doser. Östrogensuppressionen kvarstod under hela behandlingen hos samtliga patienter.

Letrozol hämmar mycket specifikt aromatasaktiviteten. Hämning av binjurens steroidsyntes har inte observerats. Inga kliniskt relevanta förändringar av plasmakoncentrationen av kortisol, aldosteron, 11-deoxikortisol, 17-hydroxiprogesteron eller ACTH, eller av plasmareninaktiviteten har observerats hos postmenopausala patienter som behandlats med dygnsdoser av 0,1 till 0,5 mg letrozol. Vid ACTH-stimulering utförd efter 6 och 12 veckors behandling med dagliga doser på 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg och 5 mg kunde ingen minskning av aldosteron- eller kortisolproduktionen påvisas. Substitution med glukokortikoider är följaktligen inte nödvändig.

Inga förändringar i plasmakoncentrationen av androgener (androstendion och testosteron) har observerats hos friska postmenopausala kvinnor efter engångsdos av 0,1 mg, 0,5 mg och 2,5 mg



letrozol. Detsamma gäller plasmakoncentrationen av androstendion hos postmenopausala patienter som dagligen behandlats med doser på 0,1- 5 mg. Detta indikerar att blockaden av östrogenbiosyntesen inte leder till ackumulering av androgena prekursorer. Plasmanivåerna av LH och FSH påverkas inte av letrozol, inte heller thyreoideafunktionen mätt med TSH, T4 och T3-upptag.

#### Adjuvant behandling

##### Studie BIG 1-98

BIG 1-98 var en dubbelblind multicenterstudie där över 8 000 postmenopausala kvinnor med tidig hormonreceptorpositiv bröstcancer randomiserades till någon av följande behandlingar:

- A. Tamoxifen under 5 år
- B. Letrozol under 5 år
- C. Tamoxifen under 2 år följt av letrozol under 3 år
- D. Letrozol under 2 år följt av tamoxifen under 3 år

Det primära effektmåttet var sjukdomsfri överlevnad (DFS). De sekundära effektmåtten var tid till fjärrmetastaser (TDM), fjärrmetastasfri överlevnad (DDFS), total överlevnad (OS), systemisk sjukdomsfri överlevnad (SDFS), invasiv kontralateral bröstcancer och tid till återfall i bröstcancer.

##### *Effektresultat vid en uppföljningstid på 26 respektive 60 månader i median*

Data i tabell 4 visar resultaten från den primära huvudanalysen baserat på data från monoterapigrupperna (A och B) samt data från de två grupper där byten skedde (C och D) med en behandlingstid på 24 månader i median och medianuppföljning på 26 månader och en behandlingstid på 32 månader i median och medianuppföljning på 60 månader.

5-års DFS-frekvens var 84 % för letrozol och 81,4 % för tamoxifen.

**Tabell 4 Primär huvudanalys: Sjukdomsfri och total överlevnad vid medianuppföljning i 26 månader och medianuppföljning i 60 månader (ITT-population)**

	Primär huvudanalys					
	Medianuppföljning 26 månader			Medianuppföljning 60 månader		
	letrozol N = 4 003	tamoxifen N = 4 007	HR <sup>1</sup> (95 % CI) <i>P-värde</i>	letrozol N = 4 003	tamoxifen N = 4 007	HR <sup>1</sup> (95 % CI) <i>P-värde</i>
<b>Sjukdomsfri överlevnad (primär) - händelser (protokolldefinition<sup>2</sup>)</b>	351	428	0,81 (0,70;0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77;0,96) 0,008
<b>Total överlevnad (sekundär) Antal dödsfall</b>	166	192	0,86 (0,70;1,06)	330	374	0,87 (0,75;1,01)

HR = hazard ratio; CI = konfidensintervall

<sup>1</sup> Log rank test, stratifierad för randomiseringsalternativ och användning av kemoterapi (ja/nej)

<sup>2</sup> DFS-händelser: lokalt-regionalt recidiv, fjärrmetastaser, invasiv kontralateral bröstcancer, annan primär malignitet (ej bröstcancer), icke cancerrelaterad död oavsett orsak

##### *Resultat vid monoterapi med en uppföljningstid på 96 månader i median (endast monoterapi armen)*

Långtidseffekten av letrozol i monoterapi jämfört med tamoxifen i monoterapi (mediantid för adjuvant behandling: 5 år) redovisas nedan, tabell 5.

**Tabell 5 Monoterapi-resultat: Sjukdomsfri och total överlevnad vid en medianuppföljning på 96 månader (ITT-population)**

	Letrozol N = 2 463	Tamoxifen N = 2 459	Hazard Ratio <sup>1</sup> (95 % CI)	<i>P-värde</i>
<b>Sjukdomsfri överlevnad (primärt)<sup>2</sup></b>	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01

<b>Tid till fjärrmetastaser (sekundärt)</b>	301	342	0,86 (0,74; 1,01)	0,06
<b>Total överlevnad (sekundärt) - dödsfall</b>	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
<b>Censurerad analys av DFS<sup>3</sup></b>	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
<b>Censurerad analys av OS<sup>3</sup></b>	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

<sup>1</sup> Log rank test, stratifierad för randomiseringsalternativ och användning av kemoterapi (ja/nej)

<sup>2</sup> DFS-händelser: lokalt-regionalt recidiv, fjärrmetastaser, invasiv kontralateral bröstcancer, annan primär malignitet (ej bröstcancer), icke cancerrelaterad död oavsett orsak

<sup>3</sup> Observationer i tamoxifengruppen censurerade vid tidpunkten för byte till letrozol.

#### Resultat vid sekventiell behandling (STA)

Analysen av sekventiell behandling (Sequential Treatments Analysis, STA) tar upp den andra primära frågeställningen i BIG 1-98, nämligen den om sekventiell behandling med tamoxifen och letrozol är bättre än monoterapi. Det fanns inga signifikanta skillnader i DFS, OS, SDFS eller DDFS från bytet med hänsyn till monoterapi (tabell 6).

**Tabell 6 Resultat för sjukdomsfri överlevnad vid sekventiell behandling med letrozol som initial endokrin terapi (STA-S)**

	N	Antal händelser <sup>1</sup>	Hazard Ratio <sup>2</sup>	(97,5 % konfidensintervall)	Cox modell P-värde
<b>Letrozol→Tamoxifen</b>	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
<b>Letrozol</b>	1464	249			

1 Protokolldefinition, inklusive annan icke bröstcancer primär malignitet, efter byte/efter två år

2 Justerat för användning av kemoterapi

Det fanns inga signifikanta skillnader i DFS, OS, SDFS eller DDFS i något av STA-resultaten från randomisering vid parvisa jämförelser (tabell 7).

**Tabell 7 Resultat för sjukdomsfri överlevnad vid sekventiell behandling (ITT STA) från randomisering (STA-R)**

	<b>Letrozol→Tamoxifen</b>	<b>Letrozol</b>
Antal patienter	1540	1546
Antal patienter med DFS-händelser (protokolldefinition)	330	319
Hazard ratio <sup>1</sup> (99 % CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	<b>Letrozol→Tamoxifen</b>	<b>Tamoxifen<sup>2</sup></b>
Antal patienter	1540	1548
Antal patienter med DFS-händelser (protokolldefinition)	330	353
Hazard ratio <sup>1</sup> (99 % CI)	0,92 (0,75; 1,12)	

<sup>1</sup> Justerat för användning av kemoterapi (ja/nej)

<sup>2</sup> 626 patienter (40 %) valde att byta från tamoxifen till letrozol efter studiens avblindning 2 005

#### Studie D2407

Studie D2407 är en öppen, randomiserad, multicenterstudie av säkerheten efter försäljningsgodkännande med syftet att jämföra effekterna av adjuvant behandling med letrozol och tamoxifen på bentätheten (BMD) och serumlipidprofiler. Totalt 262 patienter tilldelades antingen letrozol i 5 år eller tamoxifen 2 år följt av letrozol i 3 år.

Efter 24 månader sågs en statistiskt signifikant skillnad avseende primärt effektmått. Bentätheten i ländryggen (L2-L4) minskade med 4,1 % för letrozol och ökade med 0,3 % för tamoxifen (median).

Ingen patient med en normal bentäthet vid studiestart utvecklade osteoporos efter 2 års behandling och endast en patient med osteopeni vid studiestart (T-poäng -1,9) utvecklade osteoporos under behandlingsperioden (bedömning via central granskning).

Resultaten för total bentäthet i höft var jämförbara med de för ländryggen, men mindre uttalade.

Efter 2 år sågs ingen signifikant skillnad mellan behandlingarna avseende andel frakturer, 15 % för letrozol och 17 % för tamoxifen.

Medianvärden för kolesterolnivåer i tamoxifengruppen sjönk med 16 % efter 6 månader jämfört med utgångsvärdena och denna sänkning bibehölls vid senare besök fram till månad 24. I letrozolgruppen var de totala kolesterolnivåerna tämligen stabila över tid, vilket innebär en statistiskt signifikant skillnad till fördel för tamoxifen vid denna tidpunkt.

#### Förlängd adjuvant behandling (MA-17)

I en dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad multicenterstudie (MA-17) med fler än 5 100 postmenopausala kvinnor med primär bröstcancer där receptorstatus var positiv eller okänd, randomiserades patienterna, vilka hade slutförd adjuvant behandling med tamoxifen (4,5 till 6 år), till antingen letrozol eller placebo i 5 år.

Det primära effektmåttet var DFS, definierat som tiden för första händelse av lokalt-regionalt recidiv, fjärrmetastaser eller kontralateral bröstcancer.

Den första planerade interimanalysen utfördes vid en uppföljningstid på cirka 28 månader i median (25 % av patienterna följdes upp i minst 38 månader) och visade att letrozol signifikant minskade risken för återfall i bröstcancer med 42 % jämfört med placebo (HR 0,58, 95 % CI 0,45; 0,76,  $P = 0,00003$ ). Denna nytta till fördel för letrozol observerades oavsett nodal status. Det fanns ingen signifikant skillnad i total överlevnad: (letrozol 51 dödsfall; placebo 62; HR 0,82; 95 % CI 0,56, 1,19).

Efter den första interimanalysen avblindades studien och fortsatte med öppen studiedesign och patienter i placeboarmen fick gå över till letrozol i upp till 5 år. Över 60 % av de lämpliga patienterna (sjukdomsfria vid avblindning) valde att gå över till letrozol. I den slutliga analysen ingick 1 551 kvinnor som bytte från placebo till letrozol vid 31 månader i median (intervall 12-106 månader) efter avslutad adjuvant behandling med tamoxifen. Mediantiden för behandling med letrozol efter bytet var 40 månader.

Den slutliga analysen, med en medianuppföljning på 62 månader, bekräftar en signifikant minskning av risken för återfall i bröstcancer med letrozol.

**Tabell 8 Sjukdomsfri och total överlevnad (modifierad ITT population)**

	Medianuppföljning 28 månader			Medianuppföljning 62 månader <sup>1</sup>		
	Letrozol N = 2 582	Placebo N = 2 586	HR (95 % CI) <sup>2</sup> P-värde	Letrozol N = 2 582	Placebo N = 2 586	HR (95 % CI) <sup>2</sup> P-värde
<b>Sjukdomsfri överlevnad<sup>3</sup></b>						
Händelser	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-års DFS frekvens	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
<b>Sjukdomsfri överlevnad<sup>3</sup>, inklusive död oavsett orsak</b>						
Händelser	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-års DFS frekvens	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
fjärrmetastaser händelser	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70; 1,10)

<b>Total överlevnad</b>						
Dödsfall	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95; 1,36)
Dödsfall <sup>4</sup>	--	--	--	236 <sup>3</sup> (9,1 %)	170 <sup>6</sup> (6,6 %)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = hazard ratio; CI = konfidensintervall

<sup>1</sup> När studien avblindades 2 003 bytte 1 551 patienter i placebogruppen (60 % av de som vara lämpade för byte – dvs var sjukdomsfria) till letrozol vid i median 31 månader efter randomisering. Analysen som visas här tar inte hänsyn till den selektiva övergången.

<sup>2</sup> Stratifierat efter receptorstatus, nodal status och tidigare adjuvant kemoterapi.

<sup>3</sup> Protokolldefinition av DFS händelser: lokalt-regional återkomst, fjärrmetastaser eller kontralateral bröstcancer.

<sup>4</sup> Explorativ analys, censurerad uppföljning vid tidpunkten för byte (om så skedde) i placebogruppen.

<sup>5</sup> Median uppföljning 62 månader.

<sup>6</sup> Median uppföljning till byte (om så skedde) 37 månader.

I delstudien av bentäthet i MA-17, i vilken tillskott av kalcium och vitamin D gavs, var minskningarna av BMD jämfört med utgångsvärdet större med letrozol än med placebo. Den enda statistiskt signifikanta skillnaden observerades efter 2 år och avsåg total bentäthet i höft (medianminskning med letrozol 3,8 % mot 2,0 % med placebo).

I delstudien av lipider i MA-17 observerades inga signifikanta skillnader mellan letrozol och placebo vad avser totalt kolesterol eller någon lipidfraktion.

I den uppdaterade delstudien av livskvalitet observerades inga signifikanta skillnader mellan behandlingarna vad avser totalpoängen för den fysiska respektive den psykiska komponenten eller i någon del av SF-36-skalan. På MENQOL-skalan var det signifikant fler kvinnor i gruppen som fick letrozol än i placebogruppen som var mest besvärade (i allmänhet under det första behandlingsåret) av de symtom som beror på östrogenhämning – blodvällningar och vaginal torrhet. De symtom som besvärade de flesta patienterna i båda behandlingsgrupperna var muskelvärk, med en statistiskt signifikant skillnad till fördel för placebo.

#### Neuadjuvant behandling

En dubbelblind studie (P024) utfördes på 337 postmenopausala bröstcancerpatienter som randomiserades till antingen letrozol 2,5 mg i 4 månader eller tamoxifen i 4 månader. Vid studiestart hade alla patienter tumörstadium T2-T4c, N0-2, M0, ER och/eller PgR-positiv och ingen patient skulle ha lämpat sig för bröstbevarande kirurgi. Enligt klinisk bedömning var frekvensen av objektiv tumörrespons 55 % i gruppen som fick letrozol mot 36 % i tamoxifengruppen ( $P < 0,001$ ). Detta fynd bekräftades konsekvent vid ultraljudsundersökning (letrozol 35 % mot tamoxifen 25 %,  $P < 0,04$ ) och vid mammografi (letrozol 34 % mot tamoxifen 16 %,  $P < 0,001$ ). Totalt 45 % av patienterna i gruppen som fick letrozol mot 35 % av patienterna i tamoxifengruppen ( $P = 0,02$ ) genomgick bröstbevarande terapi. Vid klinisk bedömning under den 4 månader långa preoperativa behandlingstiden konstaterades sjukdomsprogression hos 12 % av patienterna som behandlades med letrozol och hos 17 % av patienterna som behandlades med tamoxifen.

#### Primärbehandling:

En kontrollerad dubbelblind studie utfördes för att jämföra letrozol (letrozol) 2,5 mg med tamoxifen 20 mg som primärbehandling av postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer. Hos 907 kvinnor var letrozol bättre än tamoxifen när det gäller tid till progression (primärt effektmått) och total objektiv tumörrespons, tid till behandlingssvikt och klinisk nytta.

Resultaten sammanfattas i tabell 9:

**Tabell 9 Resultat vid medianuppföljning på 32 månader**

Variabel	Statistik	Letrozol N = 453	Tamoxifen N = 454
<b>Tid till progression</b>	Median	9,4 månader	6,0 månader
	(95 % CI för median)	(8,9; 11,6 månader)	(5,4; 6,3 månader)
	Hazard ratio (HR)	0,72	
	(95 % CI för HR)	(0,62; 0,83)	
	<i>P</i>	< 0,0001	
<b>Objektiv responsandel (ORR)</b>	CR+PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95 % CI för frekvens)	(28; 36 %)	(17; 25 %)
	Odds ratio	1,78	
	(95 % CI för odds ratio)	(1,32; 2,40)	
	<i>P</i>	0,0002	

Tiden till progression var signifikant längre och tumörresponsen signifikant högre för letrozol oavsett om adjuvant antiöstrogener hade givits eller inte. Tiden till progression var signifikant längre för letrozol oberoende av huvudsaklig sjukdomslokalisering. Mediantiden till progression var 12,1 månader för letrozol och 6,4 månader för tamoxifen hos patienter med enbart mjukvävnadstumör samt 8,3 månader för letrozol och 4,6 månader för tamoxifen hos patienter med visceral metastaser.

Studiens cross-overdesign gjorde det möjligt för patienterna att vid progression av sjukdomen byta till den andra behandlingen, eller avbryta sin medverkan i studien. Omkring 50 % av patienterna bytte till den motsatta behandlingsarmen, och crossover-förfarandet var i stort sett slutfört inom 36 månader. Mediantiden till crossover var 17 månader (från letrozol till tamoxifen) och 13 månader (från tamoxifen till letrozol).

Behandling med letrozol som primärterapi för patienter med avancerad bröstcancer gav medianvärdet 34 månader för total överlevnad, jämfört med 30 månader för tamoxifen (logrank-test  $p$ -värde=0,53, ej signifikant). Att letrozol saknade fördelar vad avser total överlevnad kan förklaras med studiens crossover-design.

#### Sekundärbehandling:

Två välkontrollerade kliniska studier har genomförts där två doser letrozol (0,5 mg och 2,5 mg) jämfördes med megestrolacetat respektive aminoglutetimid hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer som tidigare behandlats med antiöstrogener.

Tid till progression sågs ingen signifikant skillnad mellan letrozol 2,5 mg och megestrolacetat ( $P=0,07$ ). Statistiskt signifikanta skillnader sågs till fördel för letrozol 2,5 mg jämfört med megestrolacetat vad gäller total tumörrespons (24 % mot 16 %,  $P=0,04$ ) och tid till behandlingssvikt ( $P=0,04$ ). Ingen signifikant skillnad i total överlevnad sågs mellan de två behandlingsarmarna ( $P=0,2$ ).

I den andra studien sågs ingen signifikant skillnad i behandlingssvar mellan letrozol 2,5 mg och aminoglutetimid ( $P=0,06$ ). Letrozol 2,5 mg var statistiskt överlägset aminoglutetimid avseende tid till progression ( $P=0,008$ ), tid till behandlingssvikt ( $P=0,003$ ) och total överlevnad ( $P=0,002$ ).

#### Bröstcancer hos män

Användning av letrozol hos män med bröstcancer har inte studerats.

## 5.2. Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Letrozol absorberas snabbt och fullständigt från magtarmkanalen (genomsnittlig absolut biotillgänglighet: 99,9 %). Absorptionshastigheten minskar något vid födointag (värdet för median  $t_{max}$  ökar från 1 timme till 2 timmar efter föda och genomsnittligt  $C_{max}$  sjunker från  $129 \pm 20,3$  nmol/l till  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l). AUC ändras dock inte. Denna ringa inverkan på absorptionen kan inte anses vara av klinisk betydelse och letrozol kan tas utan hänsyn till födointag.

### Distribution

Bindningen till plasmaprotein för letrozol är ca 60 % och sker huvudsakligen till albumin (55 %). Koncentrationen av letrozol i erytrocyterna är ungefär 80 % av den i plasma. Efter tillförsel av 2,5 mg  $^{14}C$ -märkt letrozol utgjordes ca 82 % av radioaktiviteten i plasma av oförändrad substans. Systemisk exponering för metaboliter är därför ringa. Letrozol distribueras snabbt och i stor utsträckning till vävnader. Distributionsvolymen är vid steady state ca  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

### Metabolism

Metaboliskt clearance med bildande av en farmakologiskt inaktiv karbinolmetabolit är den huvudsakliga eliminationsvägen för letrozol ( $Cl_m = 2,1$  l/tim) men den är relativt långsam jämfört med leverblodflödet (ca 90 l/tim). Man har funnit att isoenzymerna 3A4 och 2A6 i cytokrom-P450-systemet kan omvandla letrozol till denna metabolit. Bildandet av små mängder oidentifierade metaboliter och direkt utsöndring i urin och faeces spelar endast en liten roll i den totala elimineringen av letrozol. Inom 2 veckor efter administrering av 2,5 mg  $^{14}C$ -märkt letrozol till friska postmenopausala kvinnor återfanns  $88,2 \pm 7,6$  % av radioaktiviteten i urin och  $3,8 \pm 0,9$  % i faeces. Åtminstone 75 % av den radioaktivitet som återfanns i urin inom 216 timmar ( $84,7 \pm 7,8$  % av dosen) kunde hänföras till karbinol-metabolitens glukuronid, ca 9 % till två odefinierade metaboliter och 6 % till oförändrat letrozol.

### Eliminering

Den synbara terminala halveringstiden i plasma är ungefär 2 till 4 dagar. Efter dagligt intag av 2,5 mg nås steady-state inom 2 till 6 veckor. Den uppmätta plasmakoncentrationen vid steady-state är ungefär 7 gånger högre än efter en enkeldos på 2,5 mg, medan den är 1,5 till 2 gånger högre än de steady-statevärden som kunde förväntas av den uppmätta koncentrationen efter en enkeldos. Detta indikerar att farmakokinetiken av letrozol inte är helt linjär vid dagligt intag av 2,5 mg. Eftersom steady-statenivåerna förblir konstanta vid långtidsbehandling, kan man dra slutsatsen att kontinuerlig ackumulering av letrozol inte sker.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för letrozol var proportionell mot dosen efter orala engångsdoser upp till 10 mg (dosintervall: 0,01 till 30 mg) och efter dagliga doser upp till 1,0 mg (dosintervall: 0,1 till 5 mg). Efter en 30 mg oral engångsdos noterades en mer än proportionell ökning i AUC värde. Denna letrozol koncentration som är proportionellt sett större än dosökningen är sannolikt ett resultat av en mättnad av metaboliska elimineringsprocesser. Jämna nivåer uppnåddes efter 1 till 2 månader vid alla doseringsregimer som testades (0,1-5,0 mg dagligen)

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Ålder påverkade inte letrozols farmakokinetik.

#### *Nedsatt njurfunktion*

I en studie av 19 frivilliga med varierande njurfunktion (24 timmars kreatininclearance 9-116 ml/min) sågs ingen påverkan på letrozols farmakokinetik efter en engångsdos på 2,5 mg. I tillägg till studien ovan som utvärderade påverkan av nedsatt njurfunktion på letrozol, utfördes en kovariat analys på data från två pivotala studier (Studie AR/BC2 och studie AR/BC3). Inget statistiskt signifikant samband påvisades mellan beräknat kreatininclearance (CLcr) [Studie AR/BC2 intervall: 19 till 187 ml/min; Studie AR/BC3 intervall: 10 till 180 ml/min] och dalvärden av letrozol i plasma vid steady state

(C<sub>min</sub>). Vidare sågs inga tecken på en negativ effekt av letrozol på CL<sub>cr</sub> eller en försämring av njurfunktionen i data från studie AR/BC2 och AR/BC3 på metastaserande bröstcancer i andra linjen.

Därför krävs ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion (CL<sub>cr</sub> ≥ 10 ml/min). Begränsad information finns tillgänglig hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CL<sub>cr</sub> < 10 mL/min).

#### *Nedsatt leverfunktion*

I en liknande studie på personer med varierande leverfunktion var medelvärdet för AUC hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) 37 % högre än hos dem med normal leverfunktion, men fortfarande inom samma område som hos personer utan nedsatt leverfunktion. I en studie jämfördes letrozols farmakokinetik efter en peroral enkeldos till åtta män med levercirros och allvarlig leversjukdom (Child-Pugh C) med den hos friska frivilliga (N = 8). AUC och t<sub>1/2</sub> ökade med 95 respektive 187 %.

Letrozol bör därför ges med försiktighet och efter bedömning av potentiell risk/fördel till sådana patienter.

### **5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I ett antal olika prekliniska säkerhetsstudier på vedertagna djurslag har ingen evidens för lokal intolerans, systemisk eller organspecifik toxicitet framkommit.

Letrozol uppvisar låg akut toxicitet hos gnagare som exponerats för upp till 2 000 mg/kg. Hos hund orsakar letrozol måttliga toxiska symtom vid dosen 100 mg/kg.

I upprepade dos toxicitetsstudier på råttor och hund upp till 12 månader observerades huvudsakligen effekter som kan tillskrivas substansens farmakologiska effekt. ”NOAEL-level” var 0,3 mg/kg hos båda dessa djurslag.

Oral administrering av letrozol till honråttor resulterade i minskad frekvens av parning och graviditeter och ökning av preimplantatorisk förlust.

Varken *in vitro*- och *in vivo*-undersökningar av letrozols mutagena potential visade några tecken på gentoxicitet.

I en 104-veckors karcinogenicitetsstudie på råttor observerades inga behandlingsrelaterade tumörer hos hanråttor. Hos honråttor sågs en minskad förekomst av benigna och maligna mammatumörer vid alla dosnivåer.

I en 104-veckors karcinogenicitetsstudie på mus noterades inga behandlingsrelaterade tumörer hos hanmöss. Hos honmöss observerades en generell dosrelaterad ökning av incidensen av godartade granulosa-theca cell tumörer i äggstockarna vid alla testade doser av letrozol. Dessa tumörer ansågs vara relaterade till den farmakologiska inhiberingen av östrogensyntesen och kan bero på ökad LH till följd av minskningen av cirkulerande östrogen.

Letrozol var embryotoxiskt och fetotoxiskt hos dräktiga råttor och kaniner efter oral administrering vid kliniskt relevanta doser. Hos råttor som hade levande foster ökade incidensen av fetala missbildningar i form av välvd skalle och cervikal/central kotfusion. Hos kanin sågs ingen ökad incidens av fetala missbildningar. Det är inte känt om detta var en indirekt följd av de farmakologiska egenskaperna (hämning av östrogenbiosyntesen) eller en direkt läkemedelseffekt (se avsnitt 4.3 och 4.6).

De prekliniska observationerna var begränsade till dem som sammanhänger med letrozols farmakologiska effekt då den är den enda humana säkerhetsaspekt som kan belysas i djurexperiment.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1. Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

laktosmonohydrat  
mikrokristallin cellulosa  
natriumstärkelseglykolat  
hypromellos  
vattenfri kolloidal kiseldioxid  
magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Hypromellos  
titandioxid (E171)  
makrogol  
järnoxid gul (E172)  
järnoxid röd (E172)  
tatrazin aluminiumlack (E102)

### **6.2. Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3. Hållbarhet**

3 år.

### **6.4. Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar

### **6.5. Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PE/PVDC/aluminium blister.

30 och 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6. Anvisningar för användning och hantering samt destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

37945



**9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

29.5.2020