

Valmisteyhteenveto

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Letrozol Accord 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: letrotsoli.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg letrotsolia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 61,5 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti ilman merkintää kummallakaan puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Varhaisvaiheen hormonireseptoripositivisen, invasiivisen rintasyövän liittäminen postmenopausaalisilla naisilla.
- Varhaisvaiheen hormoniriippuvaisen, invasiivisen rintasyövän jatkettu liittäminen postmenopausaalisilla naisilla, jotka ovat saaneet aiempaa standardia liittämisohitoa tamoksifeenilla 5 vuoden ajan.
- 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 joita on aikaisemmin hoidettu antiestrogeneilla.
- Hormonireseptoripositivista, HER-2-negatiivista rintasyöpää sairastavien postmenopausaalisten naisten neoadjuvanttihoito, kun kemoterapia ei sovi eikä välitön leikkaus ole aiheellinen.

Tehoa ei ole osoitettu naisilla, joilla on hormonireseptorinegatiivinen rintasyöpä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Suositettu Letrozol Accord -annos on 2,5 mg kerran päivässä. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Potilailla, joilla rintasyöpä on edennyt tai etäpesäkkeinen, Letrozol Accord -hoitoa tulee jatkaa kunnes kasvaimen progressio on selvää.

Liitännäishoidossa ja jatkatussa liitännäishoidossa Letrozol Accord -valmistetta on käytettävä 5 vuoden ajan tai kunnes syöpä uusiutuu, riippuen siitä, kumpi tapahtuu ensin.

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

Neoadjuvanttihoitossa Letrozol Accord -hoitoa voidaan jatkaa 4–8 kk ajan, jotta kasvain pienenee mahdollisimman paljon. Jos vaste ei riitä, Letrozol Accord -hoito on lopetettava ja leikkaus suunniteltava ja/tai keskusteltava jatkohoitovaihtoehdoista potilaan kanssa.

Pediatriset potilaat

Letrozol Accord -valmistetta ei suositella käytettäväksi lasten eikä nuorten hoitoon. Letrozol Accord -valmisteen 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

Letrozol Accord -valmisteen annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla, kun kreatiniinipuhdistuma on ≥ 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

Letrozol Accord -valmisteen 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 Accord otetaan suun kautta, joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Unohtunut tabletti otetaan heti, kun potilas muistaa. Jos seuraavan annoksen aika on kuitenkin jo pian (2–3 tunnin kuluessa), unohtunut annos jätetään väliin ja potilas jatkaa tavanomaista annosaikataulua. Annosta ei saa kaksinkertaistaa, sillä päivittäistä suositeltua 2,5 mg:n annosta suurempien annosten on havaittu aiheuttavan suhteettoman suuren systeemisen altistuksen (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, LH-, FSH- ja/tai estradiolipitoisuudet on arvioitava ennen Letrozol Accord -hoidon aloittamista. Letrozol Accord -valmistetta saa käyttää vain postmenopausaalisten naisten hoitoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Letrozol Accord -valmistetta ei ole tutkittu riittävän monilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min. Mahdollinen hyöty-riskisuhde näillä potilailla tulee huolella harkita ennen Letrozol Accord -valmisteen 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

Letrozol Accord on potentti estrogeenipitoisuutta pienentävä lääke. Naisille, joilla on osteoporoosi ja/tai murtumia, tai joilla on kohonnut osteoporoosiriski, tulisi tehdä luun mineraalitiheyden mittaus ennen liittäishoidon tai jatkettua liittäishoidon aloittamista, ja heitä tulee seurata letrotsolihoiton aikana ja sen jälkeen. Osteoporoosin hoito tai ehkäisy tulee aloittaa tarvittaessa ja sitä tulee seurata huolellisesti. Liittäishoidossa 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 jänne repeämä

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

Muut varoitukset

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

Koska tabletissa on laktoosia, Letrozol Accord -valmistetta ei suositella potilaille, joilla harvinaisia perinnöllisiä ongelmia kuten galaktoosi-intoleranssi, vakava laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

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.

Letrozol Accord -valmisteen käytöstä yhdessä estrogeenien tai muiden syöpälääkkeiden (paitsi tamoksifeenin) kanssa ei toistaiseksi ole kliinistä kokemusta. Tamoksifeeni, muut antiestrogenit tai estrogeenia sisältävät valmisteet voivat heikentää letrotsolin farmakologista vaikutusta. Tamoksifeenin ja letrotsolin samanaikaisen käytön on myös osoitettu pienentävän huomattavasti plasman letrotsolipitoisuuksia. Letrotsolin samanaikaista käyttöä tamoksifeenin, muiden antiestrogenien tai estrogeenien kanssa on vältettävä.

In vitro letrotsoli estää sytokromi P-450:n isoentsyymiä 2A6 ja jonkin verran isoentsyymiä 2C19, mutta ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta. Näin ollen varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden eliminaatio riippuu pääasiassa näistä isoentsyymeistä ja joiden terapeuttinen indeksi on pieni (esim. fenytoiini, klopidogreeli).

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Perimenopausaaliset tai hedelmällisessä iässä olevat naiset

Letrozol Accord -valmistetta saa käyttää vain naisilla, joiden postmenopausaalinen status on todettu selvästi (ks. kohta 4.4). Letrotsolihoidon 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 häpyhuulten yhteenkasvaneisuutta, ulkoisten sukupuolielinten poikkeavaa rakennetta) letrotsolin epäillään aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Letrozol Accord on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö letrotsoli ja sen metaboliitit rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Letrozol Accord 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 koneiden käyttökykyyn

Letrozol Accord -valmisteeilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska letrotsolin käytön yhteydessä on havaittu väsymystä, heitehuimausta ja harvoin uneliaisuutta, suositetaan varovaisuutta autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä.

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 jatketussa 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 Letrozol Accord -hoidon aikana, ovat luustotapahtumat, kuten osteoporoosi ja/tai luunmurtumat, sekä sydän-verisuonitapahtumat (mm. aivoverenkierto- 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 letrotsoli -tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen:

Taulukko 1

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan, yleisimmät ensin, seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot	
Melko harvinainen:	Virtsatieinfektio
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)	
Melko harvinainen:	Kasvainkipu ¹
Veri ja imukudos:	
Melko harvinainen:	Leukopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen:	Hyperkolesterolemia
Yleinen:	Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Masennus
Melko harvinainen:	Ahdistuneisuus (mukaan lukien hermostuneisuus), ärtyneisyys
Hermosto	
Yleinen:	Päänsärky, huimaus
Melko harvinainen:	Uneliaisuus, unettomuus, muistihäiriöt, dysestesia (mukaan lukien parestesia, hypestesia), makuaihäiriöt, aivoverenkiertotapahtumat, rannekanavaoireyhtymä

Silmät	
Melko harvinainen	Kaihi, silmien ärtyminen, näön sumentuminen
Sydän	
Melko harvinainen:	Takykardia, iskeemiset sydäntapahtumat (mukaan lukien uusi tai pahentunut angina pectoris, leikkaushoitoa vaativa angina pectoris, sydäninfarkti ja sydänlihasiskemia)
Yleinen:	Sydämentykytys ¹
Verisuonisto	
Hyvin yleinen:	Kuumat aallot
Yleinen:	Hypertensio
Melko harvinainen:	Tromboflebiitti (mukaan lukien pinnalliset ja syvät laskimotromboflebiitit)
Harvinainen	Keuhkoembolia, valtimotukos, aivoinfarkti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen:	Dyspnea, yskä
Ruuansulatuselimistö	
Yleinen:	Pahoinvointi, ruoansulaturhäiriöt ¹ , ummetus, vatsakipu, ripuli, oksentelu
Melko harvinainen:	Suun kuivuminen, suutulehdus ¹
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	Maksaentsyymiarvojen nousu, hyperbilirubinemia, ikterus
Tuntematon	Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Lisääntynyt hikoilu
Yleinen:	Alopesia, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen, makulopapulaarinen, psoriasiforminen ja rakkulainen), kuiva iho
Melko harvinainen:	Kutina, nokkosihottuma
Tuntematon	Angioedeema, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erytema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Nivelsärky
Yleinen:	Lihaskipu, luukipu ¹ , osteoporoosi, luunmurtumat, niveltulehdus
Melko harvinainen	Jännetulehdus
Harvinainen	Jännerepeämä
Tuntematon:	Napsusormi
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen:	Tihentynyt virtsaamistarve
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen:	Emätinverenvuoto
Melko harvinainen:	Eritevuoto emättimestä, emättimen kuivuus, rintojen kipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Väsymys (astenia, huonovointisuus)
Yleinen:	Perifeerinen turvotus, rintakipu
Melko harvinainen:	Yleinen turvotus, limakalvojen kuivuminen, jano, kuume
Tutkimukset	
Yleinen:	Painon nousu
Melko harvinainen:	Painon lasku

¹ Ilmoitettu ainoastaan etäpesäkkeistä tautia sairastaneilla

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

Taulukko 2 Letrotsoli -liittämissähoito vs. tamoksifeeni ainoana hoitona – haittavaikutukset, joiden esiintyvyydessä merkitseviä eroja				
	Letrotsoli, ilmaantuvuus		Tamoksifeeni, ilmaantuvuus	
	N = 2 448		N = 2 447	
	Hoidon aikana (mediaani 5 v)	Milloin tahansa satunnaistamisen jälkeen (mediaani 8 v)	Hoidon aikana (mediaani 5 v)	Milloin tahansa satunnaistamisen jälkeen (mediaani 8 v)
Luunmurtuma	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.”Hoidon aikana” käsittää 30 vrk viimeisen annoksen jälkeen. ”Milloin tahansa” käsittää seurantajakson tutkimushoidon päättämisen tai keskeyttämisen jälkeen. Erot pohjautuvat riskisuhteisiin ja 95 %:n luottamusväleihin.				

Taulukko 3 Sekventiaalinen hoito vs. letrotsoliainoana hoitona – haittatapahtumat, joiden esiintyvyydessä merkitseviä eroja

	Letrotsoliainoana hoitona	Letrotsoli> tamoksifeeni	Tamoksifeeni >letrotsoli
	N = 1 535	N = 1 527	N = 1 541
	5 vuotta	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 %**
Emätinverenvuoto	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
* Merkitsevästi vähemmän kuin käytettäessä pelkkää letrotsolia. ** Merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä pelkkää letrotsolia. Huom. Raportointiaikaan kuuluu hoitoaika tai hoidon lopettamisen jälkeiset 30 vrk.			

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sydämeen kohdistuvat haittavaikutukset

Taulukossa 2 esitettyjen tietojen lisäksi liittännäishoidossa 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 %), aivoverenkiertohäiriö/TIA-kohtaus (2,1 % vs. 1,9 %).

Jatketussa liittännäishoidossa letrotsolin (hoidon mediaanikesto viisi vuotta) ja lumelääkkeen käytön yhteydessä (hoidon mediaanikesto kolme 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/TIA-kohtaus* (1,5 % vs. 0,8 %).

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

Luustoon kohdistuvat haittavaikutukset

Luustoon liittyvät turvallisuustiedot liittännäishoidossa, ks. taulukko 2.

Jatketun liittännäishoidon aikana luunmurtumia tai osteoporoosia ilmeni merkitsevästi useammin letrotsoli-ryhmässä (luunmurtumia 10,4 % ja osteoporoosia 12,2 %) kuin lumeryhmässä (luunmurtumia 5,8 % ja osteoporoosia 6,4 %). Hoidon mediaanikesto oli-letrotsoliryhmässä viisi vuotta ja lumeryhmässä kolme vuotta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yksittäisiä letrotsolin yliannostustapauksia on raportoitu.

Yliannostukseen ei tunneta spesifiä hoitoa; hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkkeaineet. Hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet:aromataasinestäjä, ATC-koodi: L02BG04.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Endokrinologisessa hoidossa estrogeenivälitteisen kasvustimulaation poistaminen on tuumorivasteen edellytys tapauksissa, joissa kasvainkudoksen kasvu riippuu estrogeenista. Postmenopausaalisilla naisilla estrogeeni muodostuu lähinnä aromataasientsyymin kautta. Se muuntaa lisämunuaisten androgeenit - lähinnä androsteenidionin ja testosteronin - estroniksi ja estradioliksi. Estrogeenin biosynteesi perifeerisissä kudoksissa ja itse syöpäkudoksessa voidaan niin ollen estää spesifisellä aromataasientsyymin estolla.

Letrotsoli on steroideihin kuulumaton aromataasin estäjä. Se estää aromataasientsyymiä sitoutumalla kilpailevasti aromataasi-sytokromi P450:n hemiiniin, jolloin estrogeenin biosynteesi vähenee kaikissa kudoksissa, missä sitä esiintyy.

Terveillä postmenopausaalisilla naisilla 0,1 mg:n letrotsolikerta-annos vähentää seerumin estroni- ja estradiolipitoisuutta 75 %, 0,5 mg:n annos 78 % ja 2,5 mg:n annos 78 % lähtötasosta. Maksimaalinen suppressio saadaan 48–78 tunnissa.

Postmenopausaalisilla potilailla, joilla on pitkälle edennyt rintasyöpä, 0,1–5 mg:n vuorokausiannokset pienensivät estradiolin, estronin ja estronisulfaatin pitoisuuksia plasmassa 75–95 % lähtötasosta kaikilla hoidetuilla potilailla. Annosten ollessa 0,5 mg tai yli, monet estronin ja estronisulfaatin arvot olivat alle määritysrajan, mikä osoittaa että näillä annoksilla saadaan suurempi estrogeenin esto. Tutkimuksissa estrogeenin esto säilyi koko hoidon ajan kaikilla potilailla.

Letrotsoli on erittäin spesifinen aromataasiaktiivisuuden estäjä. Lisämunuaisten steroidogeneesin heikkenemistä ei ole havaittu. Tutkimuksissa ei todettu kliinisesti merkityksellisiä muutoksia plasman kortisoli-, aldosteroni-, 11-deoksikortisoli-, 17-hydroksiprogesteroni- eikä ACTH-pitoisuuden eikä plasman reniiniaktiivisuuden osalta postmenopausaalisilla potilailla, jotka saivat letrotsolia 0,1-5 mg:n vuorokausiannoksina. Aldosteroni- tai kortisolituotannon heikkenemistä ei todettu ACTH-stimulaatiotestissä, joka tehtiin 6 ja 12 viikon 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 siten ole tarpeen.

Muutoksia ei havaittu plasman androgeenipitoisuuksissa (androsteenidioni ja testosteroni) terveillä postmenopausaalisilla naisilla 0,1 mg:n, 0,5 mg:n ja 2,5 mg:n letrotsolikerta-annoksen jälkeen, eikä plasman androsteenidionipitoisuuksissa

postmenopausaalilla potilailla, jotka saivat 0,1-5 mg vuorokaudessa. Tämä osoittaa, että estrogeenin biosynteesin salpaus ei aiheuta sen androgeenisten esiasteiden kertymistä. Letrotsoli ei vaikuta plasman LH- ja FSH-pitoisuuksiin eikä kilpirauhasen toimintaan arvioituna TSH:n, T4:n ja T3:n soluunoton perusteella.

Liitännäishoito

BIG 1-98-tutkimus

Kaksoissokkoutetussa BIG 1-98-monikeskustutkimuksessa yli 8000 postmenopausaalista naista, joilla oli hormonireseptoripositiiivinen varhaisvaiheen rintasyöpä, satunnaistettiin saamaan jotakin seuraavista hoidoista:

A. tamoksifeeni 5 vuotta, B. letrotsoli 5 vuotta, C. tamoksifeeni 2 vuotta, jonka jälkeen letrotsoli 3 vuotta, D. letrotsoli 2 vuotta, jonka jälkeen tamoksifeeni 3 vuotta.

Ensisijainen päätetapahtuma oli tautivapaa eloonjääminen (DFS). Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat aika systeemisten etäpesäkkeiden kehittymiseen (TDM), etäpesäkkeetön elossaolo (DDFS), kokonaiseloonjääminen (OS), elossaolo ilman systeemistä tautia (SDFS), invasiivinen toisen rinnan syöpä ja aika rintasyövän uusiutumiseen.

Tehotulokset 26 ja 60 kk 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.

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

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

Pääanalyysi						
	Seuranta-ajan mediaani 26 kk			Seuranta-ajan mediaani 60 kk		
	Letrotsoli N = 4003	Tamoksifeeni N = 4007	HR ¹ (95 % CI) p	Letrotsoli N = 4003	Tamoksifeeni N = 4007	HR ¹ (95 % CI) p
Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) - tapahtumat (tutkimussuunnitelman määritelmä ²)	351	428	0,81 (0,70 – 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77 – 0,96) 0,008
Kokonaiseloonjääminen (toissijainen) <u>Kuolemantapaukset</u>	166	192	0,86 (0,70 – 1,06)	330	374	0,87 (0,75 – 1,01)

Hazard Ratio, HR = riskisuhde; Confidence Interval, CI = luottamusväli

- ¹ Logrank-testi, ositettu satunnaistamisryhmän ja kemoterapian käytön (kyllä/ei) mukaan
- ² 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 kk 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 kokonaiseloönjääminen 96 kk mediaaniseuranta-ajan kohdalla (ITT-populaatio)

	Letrotsoli N = 1 535	Tamoksifeeni N = 2 459	Riskisuhde (HR)¹ (95 % CI)	P-arvo
Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) ²	626	698	0,87 (0,78–0,97)	0,01
Aika systeemiin etäpesäkkeisiin (toissijainen)	301	342	0,86 (0,74–1,01)	0,06
Kokonaiseloönjääminen (toissijainen) –kuolemat	393	436	0,89 (0,77–1,02)	0,08
Rajattu tautivapaan eloonjäämisen analyysi ³	626	649	0,83 (0,74–0,92)	
Rajattu kokonaiseloönjäämisen analyysi ³	393	416	0,81 (0,70–0,93)	

1 Logrank-testi, ositettu satunnaistamisryhmän ja kemoterapian käytön (kyllä/ei) mukaan
2 Tautivapaan eloonjäämiseen 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.
3 Tamoksifeeniryhmän havainnot on rajattu siihen, kun potilas päätettiin siirtää saamaan letrotsolihoitoa.

Sekventiaalisten hoitojen analyysi

Sekventiaalisten hoitojen analyysissä tarkasteltiin peräkkäisen tamoksifeeni- ja letrotsolihoidon mahdollista paremmuutta verrattuna monoterapiaan. Kyseessä oli BIG 1-98 -tutkimuksen toinen ensisijainen tutkimuskysymys. Toiseen hoitoon siirtymisen jälkeen tautivapaassa eloonjäämisessä (DFS), kokonaiseloönjäämisessä (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	Tapahtumia¹	Riskisuhde (HR)²	(97,5 % CI)	P-arvo, Coxin malli
--	----------	-------------------------------	------------------------------------	--------------------	----------------------------

[Letrotsoli →]Tamoksifeeni	1 460	254	1,03	(0,84–1,26)	0,72
Letrotsoli	1 464	249			

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

2 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 eloonjäämisen (ITT-populaatio)

	Letrotsoli → tamoksifeeni	Letrotsoli
Potilaiden lukumäärä	1 540	1 546
Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)	330	319
Riskisuhde (HR) ¹ (99 % CI)	1,04 (0,85–1,27)	
	Letrotsoli → tamoksifeeni	Tamoksifeeni²
Rajattu tautivapaan eloonjäämisen analyysi ³	1 540	1 548
Rajattu kokonaiseloonjäämisen analyysi ³	330	353
Riskisuhde (HR) ¹ (99 % CI)	0,92 (0,75–1,12)	

¹Korjattu kemoterapian käytön mukaan (kyllä/ei)

² 624 potilasta (40 %) siirtyi letrotsolihoitoon, kun tamoksifeeniryhmän sokkoutus oli purettu vuonna 2005

D2407-tutkimus

D2407-tutkimus oli myyntiluvan myöntämisen jälkeinen, avoin, satunnaistettu monikeskus-turvallisuustutkimus, jossa verrattiin letrotsolilla ja tamoksifeenilla toteutettavan liitännäishoidon vaikutusta luuntiheyteen ja seerumin lipidiprofiiliin. Yhteensä 262 potilasta satunnaistettiin saamaan joko letrotsolia viiden vuoden ajan tai tamoksifeenia kahden vuoden ajan ja sen jälkeen letrotsolia kolmen vuoden ajan.

24 kk 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 kahden 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 pienenevät kuuden hoitokuukauden jälkeen 16 % lähtötilanteeseen nähden, ja tämä muutos säilyi seuraavilla käynneillä 24 kk 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 reseptoristatuksesta positiivista tai tuntematonta primaaria rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, jotka olivat saaneet tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun (4,5–6 vuotta). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko letrotsolia tai lumelääkettä viiden 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 % prosenttia potilaista oli seurattu vähintään 38 kk). Analyysin mukaan letrotsoli pienensi rintasyövän uusiutumisriskiä merkitsevästi 42 % verrattuna lumelääkkeeseen (riskisuhde 0,58, 95 % luottamusväli 0,45–0,76, $p=0,00003$).

Letrotsolin hyöty havaittiin imusolmukestatuksesta riippumatta.

Kokonaiseloonjäämisessä ei havaittu merkitsevää eroa (letrotsoli-ryhmässä 51 ja lumeryhmässä 62 kuolemantapausta, riskisuhde 0,82, 95 % luottamusväli 0,56–1,19).

Tästä syystä tutkimuksen sokkoutus purettiin ensimmäisen välianalyysin jälkeen, jolloin tutkimusta jatkettiin avoimena, ja lumeryhmän potilaat saivat halutessaan vaihtaa letrotsoli-hoitoon enintään viiden vuoden ajaksi. Yli 60 % soveltuvista (sokkouttamishetkellä tautivapaista) potilaista käytti mahdollisuutta siirtyä letrotsoli-hoitoon. Lopulliseen analyysiin sisältyi 1 551 naista, jotka olivat siirtyneet lumelääkkeestä letrotsoli-hoitoon 31 kk kohdalla (mediaani, vaihteluväli 12–106 kk) suorittuaan tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun. Vaihdon jälkeisen letrotsolihoitoon mediaanikesto oli 40 kk. Lopullinen analyysi tehtiin, kun seuranta-ajan mediaani oli 62 kuukautta. Analyysi vahvisti, että letrotsolihoito pienensi merkitsevästi rintasyövän uusiutumisen riskiä.

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

	Seuranta-ajan mediaani 28 kk			Seuranta-ajan mediaani 62 kk		
	Letrotsoli N = 2582	Lumelääke N = 2586	HR (95 % CI) ² p-arvo	Letrotsoli N = 2582	Lumelääke N = 2586	HR (95 % CI) ² p-arvo
Tautivapaa eloonjääminen³ Tapahtumat	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 v tautivapaa eloonjääminen (DFS)	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Tautivapaa elossaolo³, myös kuolemantapaukset syystä riippumatta						
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 v tautivapaa eloonjääminen (DFS)	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Kaukaiset 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)
Kokonaiseloönjääminen						
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 ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1 %)	170 ⁶ (6,6 %)	0,78 (0,64– 0,96)

HR = riskisuhde; CI = luottamusväli

¹ Kun tutkimuksen sokkoutus purettiin vuonna 2003, lumeryhmään 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.

² Ositettu reseptoristatuksen, imusolmukestatuksen ja aiemman liitännäiskemoterapian mukaan.

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

⁴ Eksploratiivinen analyysi, lumeryhmän seuranta-aika mahdollisella hoidonvaihtoehdellä rajattuna.

⁵ Seuranta-ajan mediaani 62 kk.

⁶ Seuranta-ajan mediaani mahdolliseen hoidonvaihtohetkeen asti 37 kk.

MA-17-luosto-osatutkimuksessa, jossa annettiin samanaikaisesti kalsiumia ja D-vitamiinia, luuntiheys pieneni lähtötilanteeseen nähden enemmän

letrotsolihoidolla kuin lumehoidolla. Ainoa tilastollisesti merkitsevä ero havaittiin koko lonkan luuntiheydessä kahden vuoden kohdalla (letrotsoliryhmässä mediaanipienenemä oli 3,8 % ja lumeryhmässä 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 letrotsoliryhmän kuin lumeryhmän naiset ilmoittivat estrogeenivajeesta johtuvat oireet (kuumat aallot ja emättimen kuivuus) MENQOL-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 neljän 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 mammo grafiassa (letrotsoli 34 % vs. tamoksifeeni 16 %, $p<0,001$). Rinnan säästävä leikkaushoito toteutui yhteensä 45 %:lla letrotsoliryhmän potilaista ja 35 %:lla tamoksifeeniryhmän potilaista ($p=0,02$). Neljän kuukauden pituisen leikkausta edeltävän hoitajakson aikana tauti eteni kliinisen arvion mukaan 12 %:lla letrotsoli-ryhmän potilaista ja 17 %:lla tamoksifeeniryhmän potilaista.

Ensilinjan hoito

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

Tulokset esitetään yhteenvetona taulukossa 9:

Taulukko 9 Tulokset 32 kk seurannan kohdalla (mediaani)

Muuttuja	Tilastollinen arviointi	Letrozole Accord n = 453	Tamoksifeeni n = 454
Aika taudin etenemiseen	Mediaani (mediaanin 95 % CI) Riskisuhde (HR) (riskisuhteen 95 % CI) p	9,4 kk (8,9–11,6 kk)	6,0 kk (5,4–6,3 kk) 0,78 (0,62–0,83) <0,0001
Objektiivinen vaste	Täydellinen/osittainen vaste	145 (32 %)	95 (21 %)

CR+ PR (vasteen 95 % CI)	(28–36 %)	(17–25 %)
Ristitulosuhde (OR) (ristitulosuhteen 95 % CI)		1,78 (1,32–2,40)
p		0,0002

Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkitsevästi pidempi ja hoitovaste merkitsevästi suurempi letrotsolihoidolla riippumatta siitä, oliko liittänohoitona käytetty antiestrogeenia. Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkitsevästi pidempi letrotsolihoidolla 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 (letrotsolihoidosta tamoksifeeniin) ja 13 kk (tamoksifeenista letrotsolihoitoon).

Käytettäessä letrotsoli-valmistetta pitkälle edenneen rintasyövän ensisijaishoidossa kokonaiseloönjäämisen mediaani oli 34 kk, kun vertailuarvo tamoksifeenilla oli 30 kk (logrank-testi $p=0,53$, ei merkitsevä). Letrotsolihoidon kokonaiseloönjäämishyödyn puuttuminen saattaa johtua vaihtovuoroisesta (crossover) tutkimusasetelmästä.

Toisen linjan hoito

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

2,5 mg letrotsoliannoksen ja megestroliasetaatin välillä ei ollut merkitsevää eroa ajassa taudin etenemiseen ($p=0,07$). Letrotsoli 2,5 mg oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin megestroliasetaatti objektiivisessa kokonaistuumorivasteessa (24 % vs. 16 %, $p=0,04$) ja ajassa hoidon epäonnistumiseen ($p=0,04$). Kokonaiseloönjäämisessä ei havaittu merkitsevää 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 kokonaiseloönjäämisessä ($p=0,002$).

Miesten rintasyöpä

Letrozol Accord-valmisteen käyttöä miesten rintasyövän hoidossa ei ole tutkittu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Letrotsoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti mahasuolikanavasta (keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus: 99,9 %). Ruoka hidastaa hiukan imeytymistä (mediaani-

t_{\max} : 1 tunti tyhjään mahaan ja 2 tuntia syönnin yhteydessä; keskiarvo- C_{\max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l tyhjään mahaan ja $98,7 \pm 18,6$ nmol/l syönnin yhteydessä), mutta imeytyvä kokonaismäärä (AUC-arvo) ei muutu. Tätä vähäistä imeytymisnopeuden muutosta ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä, ja siksi letrotsoli voidaan ottaa ruokailuajoista riippumatta.

Jakaantuminen

Letrotsoli sitoutuu plasman proteiineihin 60-prosenttisesti, pääasiassa albumiiniin (55 %). Letrotsolin pitoisuus punasoluissa on noin 80 % pitoisuudesta plasmassa. Annettaessa 2,5 mg ^{14}C -merkittyä letrotsolia noin 82 % radioaktiivisuudesta plasmassa oli peräisin muuttumattomasta yhdisteestä. Näin ollen systeeminen metaboliittitilastus on vähäinen. Letrotsoli jakaantuu nopeasti ja laajalti kudoksiin. Sen näennäinen vakaan tilan jakaantumistilavuus 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 hidaskannan perfuusionopeuteen (n. 90 l/h) nähden. Tutkimuksissa sytokromi P450:n isoentsyymit 3A4 ja 2A6 kykenivät muuntamaan letrotsolia täksi metaboliitiksi. Vähäisempien tunnistamattomien metaboliittien muodostus sekä suora munuaisteitse ja ulosteeseen tapahtuva erittyminen ovat merkitykseltään vähäisiä letrotsolin kokonaiseliminaatiossa. Kahden viikon kuluessa ^{14}C -merkityn 2,5 mg:n letrotsoliannoksen antamisesta terveille postmenopausaalisille vapaaehtoisille $88,2 \pm 7,6$ % radioaktiivisuudesta todettiin 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 letrotsolistä.

Eliminaatio

Näennäinen terminaalinen eliminaatiopuoliintumisaika plasmassa on noin 2 vuorokautta. Annettaessa letrotsolia 2,5 mg päivässä vakaa tila saadaan 2-6 viikossa. Pitoisuudet plasmassa vakaassa tilassa ovat noin 7 kertaa suuremmat kuin 2,5 mg:n kerta-annoksen jälkeen mitatut, ja 1,5-2 kertaa suuremmat kuin kerta-annoksen antamisen jälkeen saatujen pitoisuuksien perusteella ennustetut vakaan tilan pitoisuudet, mikä osoittaa letrotsolin farmakokinetiikan olevan jonkin verran epälineaarinen annettaessa 2,5 mg vuorokaudessa. Koska vakaan tilan pitoisuudet pysyvät samoina ajan kuluessa, voidaan päätellä, ettei jatkuvassa annostelussa tapahdu letrotsolin kertymistä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Letrotsolin farmakokinetiikka oli suhteessa annokseen enintään 10 mg:n (annosvaihtelu: 0,01–30 mg) suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen ja enintään 1,0 mg:n (annosvaihtelu: 0,1–5 mg) päivittäisen annoksen jälkeen. AUC-arvon suureneminen oli hieman suhteettoman suurta annokseen nähden suun kautta otetun 30 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Annokseen nähden suhteettoman suuri altistus johtuu todennäköisesti metabolisten eliminaatioprosessien kyllästyneisyydestä. Vakaat tilat saavutettiin 1–2 hoitokuukauden jälkeen kaikilla tutkituilla annoksilla (0,1–5,0 mg/vrk).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Äällä ei ollut vaikutusta letrotsolin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 19 munuaistoiminnaltaan erilaista vapaaehtoista koehenkilöä (24 tunnin kreatiniinipuhdistuma 9-116 ml/min), ei todettu vaikutusta letrotsolin farmakokinetiikkaan, kun käytettiin 2,5 mg:n kerta-annosta.

Edellä mainitun tutkimuksen lisäksi, jossa arvioitiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta letrotsoliin, tehtiin kovariaattianalyysi kahden avaintutkimuksen (AR/BC2- ja AR/BC3-tutkimukset) tiedoista. Laskettu kreatiniinipuhdistuma (CLcr) [AR/BC2-tutkimus: 19–187 ml/min; AR/BC3-tutkimus: 10–180 ml/min] ei osoittanut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä letrotsolin plasman minimipitoisuuksien välillä vakaassa tilassa (C_{min}). AR/BC2- ja AR/BC3-tutkimusten tiedot toisen linjan metastaattisesta rintasyövästä eivät myöskään osoittaneet, että letrotsoli vaikuttaisi haitallisesti CLcr:ään tai munuaisten vajaatoimintaan.

Siksi annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa (CLcr ≥ 10 ml/min) sairastaville potilaille. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CLcr < 10 ml/min) sairastavista potilaista on vain hyvin vähän tietoa.

Maksan vajaatoiminta

Samankaltaisessa maksatoiminnaltaan erilaisilla koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa keskimääräinen AUC-arvo kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (Child-Pugh B) oli 37 % suurempi kuin normaaleilla koehenkilöillä, mutta kuitenkin samalla vaihtelualueella kuin koehenkilöillä, joiden maksan toiminta ei ollut heikentynyt. Tutkimuksessa, jossa verrattiin oraalisen letrotsolikerta-annoksen farmakokinetiikkaa kahdeksalla maksakirroosia ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) sairastavalla miehellä oraalisen letrotsolikerta-annoksen farmakokinetiikkaan terveillä vapaaehtoisilla (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

Eri prekliinisissä, tavanomaisilla koe-eläinlajeilla tehdyissä turvallisuustutkimuksissa ei havaittu systeemistä toksisuutta eikä kohde-elintoksisuutta.

Letrotsoli aiheutti vähäistä akuuttia toksisuutta jysijöille, joiden altistus enimmillään 2000 mg/kg. Koirille letrotsoli aiheutti kohtalaista toksisuutta annostasolla 100 mg/kg.

Toistoannosta käyttäen tehdyissä enimmillään 12 kuukautta kestäneissä toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla tärkeimpien löydösten voidaan katsoa johtuneen aineen farmakologisesta vaikutuksesta. Haitaton taso oli 0,3 mg/kg kummallakin lajilla.

Naarasrotille suun kautta annettu letrotsoli vähensi parittelu- ja tiineyysuhteita ja lisäsi alkioiden menehtymisiä.

In vitro ja *in vivo* tehdyissä letrotsolin mutageenisuutta selvittäneissä tutkimuksissa ei havaittu viitteitä genotoksisuudesta.

Rotilla tehdyssä 104 viikon karsinogeenisuustutkimuksessa urosrotilla ei havaittu lääkkeestä johtuvia kasvaimia. Naarasrotilla hyvänlaatuisten ja pahanlaatuisten nisän kasvaimien ilmaantuvuus väheni kaikilla letrotsolin annostasoilla.

Hiiirillä tehdyssä 104 viikon karsinogeenisuustutkimuksessa uroshiirillä ei havaittu lääkkeestä johtuvia kasvaimia. Naarashiirillä havaittiin yleensä annoksesta johtuvaa hyvänlaatuisten munasarjan granuloosa-teekasolukasvainten ilmaantuvuuden lisääntymistä kaikilla tutkituilla letrotsoliannoksilla. Näiden kasvainten katsottiin liittyvän estrogeenisynteesin farmakologiseen estoon, mikä voi johtua LH:n lisääntymisestä kiertävän estrogeenin vähetessä.

Letrotsoli oli alkio- ja sikiötoksinen 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, johtuiko se epäsuorasti letrotsolin farmakologisista ominaisuuksista (estrogeenin synteesin estämisestä) vai suoraan lääkkeen varsinaisesta vaikutuksesta (ks. suositus kohdissa 4.3 ja 4.6).

Prekliiniset havainnot rajoittuvat tunnustettuun farmakologiseen vaikutukseen liittyviin havaintoihin, mikä on ainoa eläintutkimusten perusteella johdettu turvallisuuteen liittyvä huolenaihe valmistetta ihmisellä käytettäessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Hypromelloosi

mikrokiteinen selluloosa

Natriumitärkkelysglykolaatti

Kolloidinen vedetön piioksidi

Magnesiumstearaatti

Päällyste (Opadry 03B82927 keltainen)

Hypromelloosi

Titaanidioksidi

Keltainen rautaoksidi

Makrogoli

Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/PVC-PVdC -läpipainopakkaukset

Pakkauskoot: 10 tablettia, 14 tablettia, 28 tablettia, 30 tablettia, 50 tablettia, 60 tablettia, 84 tablettia, 90 tablettia, 98 tablettia, 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24953

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.03.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.06.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.09.2019