

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Letrolan 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Letrotsoli.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg letrotsolia.

Tabletissa on 61,5 mg laktoosimonohydraattia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valmisteen kuvaus. Keltainen, kaksoiskupera tabletti. Toisella puolella merkintä L900 ja toisella puolella merkintä 2.5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Varhaisvaiheen hormonireseptoripositivisen, invasiivisen rintasyövän liitännäishoito postmenopausaalisilla naisilla.
- Hormoniriippuvaisen, invasiivisen rintasyövän jatkettu liitännäishoito postmenopausaalisilla naisilla, jotka ovat aiemmin saaneet viiden 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.
- Hormonireseptoripositivista, HER-2-negatiivista rintasyöpää sairastavien postmenopausaalisten naisten neoadjuvanttihoito, kun kemoterapia ei sovi eikä välitön leikkaus ole aiheellinen.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

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

Jos rintasyöpä on pitkälle edennyt tai etäpesäkkeinen, letrotsoli-hoitoa tulee jatkaa kunnes syöpä etenee.

Liitännäishoidossa ja jatkettussa liitännäishoidossa letrotsolia 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).

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

Pediatriset potilaat

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

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Annosta 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

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

Letrolan otetaan suun kautta, joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

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 letrotsoli-hoidon aloittamista. Letrotsolia saa käyttää vain postmenopausaalisten naisten hoitoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Letrotsolia ei ole tutkittu riittävän monilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min. Mahdollinen hyöty-riskisuhde näille potilaille tulee huolella harkita ennen letrotsolin käyttöä.

Maksan vajaatoiminta

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

Luuvaikutukset

Letrotsoli on potentti estrogeenipitoisuutta pienentävä lääke. Naisille, joilla on osteoporoosi ja/tai murtumia, tai joilla on kohonnut osteoporoosiriski, tulisi tehdä luun mineraalitiheyden mittaaminen ennen liitännäishoidon tai jatkettua liitännäishoidon aloittamista ja tilannetta on seurattava letrotsolihoion aikana ja sen jälkeen. Osteoporoosin hoito tai ehkäisy aloitetaan tarvittaessa ja huolellinen seuranta on tarpeen.

Litännäishoidossa 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 affisoituneessa jänteessä (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).

Koska tabletissa on laktoosia, letrotsolia ei suositella potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi vaikea laktaasipuutos 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.

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 käytön on myös osoitettu pienentävän huomattavasti plasman letrotsolipitoisuuksia. Letrotsolin samanaikaista käyttöä tamoksifeenin, muiden antiestrogeenien tai estrogeenien kanssa on vältettävä.

In vitro letrotsoli estää sytokromi P-450-isoentsyymiä 2A6 ja jonkin verran isoentsyymiä 2C19, mutta ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta. Näin ollen varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä samanaikaisesti lääkkeitä, joiden metabolia 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

Letrotsolia saa käyttää vain naisilla, joiden postmenopausaalinen status on todettu selvästi (ks. kohta 4.4). Letrotsoli-hoidon 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).

Letrotsoli on kontraindisoitu 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.

Letrotsoli on vasta-aiheista imetyksen 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

Letrotsolilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Letrotsolin käytön yhteydessä on havaittu väsymystä, heitehuimausta ja 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 letrotsoli-hoitoa saaneista potilaista enintään noin yhdellä kolmasosalla etäpesäkkeisessä taudissa ja noin 80 %:lla liittäishoidossa ja jatkatussa liittäishoidossa. Valtaosa haittavaikutuksista ilmeni muutamien ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

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

Muita merkittäviä haittavaikutuksia, joita saattaa esiintyä letrotsoli-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 letrotsolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen:

Taulukko 1

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan; useimmin esiintyvät on mainittu ensin käyttäen seuraavaa käytäntöä: *hyvin yleinen* ($\geq 10\%$), *yleinen* ($\geq 1\%$, $< 10\%$), *melko harvinainen* ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), *harvinainen* ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), *hyvin harvinainen* ($< 0,01\%$) *tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot	
Melko harvinaiset:	Virtsatietulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Melko harvinaiset:	Kasvainkipu ¹
Veri ja imukudos	
Melko harvinaiset:	Leukopenia

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Anafylaktinen reaktio

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleiset: Hyperkolesterolemia

Yleiset: Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen,

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: Masennus

Melko harvinaiset: Ahdistuneisuus (mukaan lukien hermostuneisuus), ärtyneisyys

Hermosto

Yleiset: Päänsärky, heitehuimaus

Melko harvinaiset: Uneliaisuus, unettomuus, muistihäiriöt, dysestesia (mukaan lukien parestesia, hypestesia), makuhäiriöt, aivoverenkiertotapahtumat

Silmät

Melko harvinaiset: Kaihi, silmien ärtyminen, näön hämärtyminen

Sydän

Melko harvinaiset: Takykardia, iskeemiset sydäntapahtumat (mukaan lukien uusi tai pahentunut angina pectoris, leikkaushoitoa vaativa angina pectoris, sydäninfarkti ja sydänlihaskemia)

Yleiset: Sydämentykytys¹

Verisuonisto

Hyvin yleiset: Kuumat aallot

Yleiset: Hypertensio

Melko harvinaiset: Tromboflebiitti (mukaan lukien pinnalliset ja syvät laskimotromboflebiitit),

Harvinaiset: Keuhkoembolia, valtimotromboosi, aivoinfarkti

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: Hengenahdistus, yskä

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: Pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt¹, ummetus, vatsakipu, ripuli, oksentelu

Melko harvinaiset: Suun kuivuus, suutulehdus¹

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: Maksaentsyymiarvojen nousu, hyperbilirubinemia, ikterus

Tuntematon: Maksatulehdus

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleiset: Lisääntynyt hikoilu

Yleiset: Alopecia, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen, makulopapulaarinen, psoriforminen ja rakkulainen ihottuma), kuiva iho

Melko harvinaiset: Kutina, nokkosihottuma

Tuntematon: Angioedeema, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleiset: Nivelkipu

Yleiset: Lihaskipu, luukipu¹, osteoporoosi, luunmurtumat, niveltulehdus

Melko harvinainen: Jännetulehdus

Harvinainen: Jännerepeämä

Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset:	Tihentynyt virtsaamistarve
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleiset:	Verenvuoto emättimestä
Melko harvinaiset:	Eritevuoto emättimestä, emättimen kuivuus, rintojen kipu
Yleisoinnereet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset:	Väsymys (mukaan lukien heikkous, huonovointisuus)
Yleiset:	Ääreisosien turvotus, rintakipu
Melko harvinaiset:	Yleinen turvotus, limakalvojen kuivuminen, jano, kuume
Tutkimukset	
Yleiset:	Painonnousu
Melko harvinaiset:	Painon lasku

¹ Imoitettu ainoastaan etäpesäkkeistä tautia sairastaneilla

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

Taulukko 2 letrotsoli- liitännäis hoito vs. tamoksifeeni ainoana hoitona – haittavaikutukset, joiden esiintyvyydessä merkitseviä eroja

	Letrotsoli, ilmaantuvuus	Tamoksifeeni, ilmaantuvuus
Luunmurtumat	10,1 % (13,8 %)	7,1 % (10,5 %)
Osteoporoosi	5,1 % (5,1 %)	2,7 % (2,7 %)
Tromboemboliatapahtumat	2,1 % (2,9 %)	3,6 % (4,5 %)
Sydäninfarktit	1,0 % (1,5 %)	0,5 % (1,0 %)
Endometriumin hyperplasia/syöpä	0,2 % (0,4 %)	2,3 % (2,9 %)
Huom. Hoidon mediaanikesto oli 60 kk. Raportointiaikaan kuuluu hoitajakso ja hoidon lopettamisen jälkeiset 30 vrk. Suluissa olevat prosentit viittaavat tapahtuman yleisyyteen milloin tahansa satunnaistamisen jälkeen, myös tutkimuslääkityksen lopettamisen jälkeen. Seuranta-ajan mediaani oli 73 kk.		

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

	Letrotsoli ainoana hoitona	Letrotsoli -> tamoksifeeni	Tamoksifeeni -> letrotsoli
Luunmurtumat	9,9 %	7,6 %*	9,6 %
Endometriumin proliferatiiviset häiriöt	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Hyperkolesterolemia	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Kuumat aallot	37,7 %	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 %), aivoverenkiertohäiriö/TIA-kohtaus (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/TIA-kohtaus* (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 letrotsoli-ryhmässä (luunmurtumia 10,4 % ja osteoporoosia 12,2 %) kuin lumeryhmässä (luunmurtumia 5,8 % ja osteoporoosia 6,4 %). Hoidon mediaanikesto oli letrotsoli-ryhmässä 5 vuotta ja lumeryhmässä 3 vuotta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yksittäisiä letrotsolin yliannostustapauksia on raportoitu.

Spesifistä yliannostuksen hoitoa ei tunneta; hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

Postmenopausaalisilla potilailla, joilla on pitkälle edennyt rintasyöpä, 0,1-5 mg:n vuorokausiannokset alentavat estradiolin, estronin ja estronisulfaatin pitoisuuksia plasmassa 75-95 % lähtötasosta kaikilla potilailla. Annosten ollessa 0,5 mg tai yli, monet estronin ja estronisulfaatin arvot ovat 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, 0,25, 0,5, 1, 2,5 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, 0,5 ja 2,5 mg:n letrotsolikerta-annoksen jälkeen, eikä plasman androsteenidionipitoisuuksissa postmenopausaalisilla 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 n, T4:n ja T3:n soluunoton perusteella.

Litännäishoito

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 (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.

Tehokkuustulokset 26 ja 60 kk seuranta-ajan (mediaani) kohdalla

Ensisijaisen ydinanalyysin 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 letrotsoli-ryhmässä 84 % ja tamoksifeeniryhmässä 81,4 %.

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

	Pääanalyysi					
	Seuranta-ajan mediaani 26 kk			Seuranta-ajan mediaani 60 kk		
	Letrotsoli N= 4003	Tamoksi- feeni N = 4 007	HR ¹ (95 % CI) p	Letrotsoli N=4003	Tamoksi- feeni N = 4 007	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
Kokonaiseloönjääminen (toissijainen)	166	192	0,86	330	374	0,87
Kuolemantapaukset			(0,70,			(0,75,1,01)
			1,06)			

HR = riskisuhde; 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 73 kk mediaaniseuranta-ajan kohdalla (vain monoterapiaryhmät)

Taulukossa 5 esitetään päivitetty monoterapiaryhmien analyysi pelkän letrotsoli-hoidon pitkäaikaistehosta verrattuna pelkkään tamoksifeeniin (liitännäishoidon mediaanikesto: 5 v)

Taulukko 5 Monoterapiaryhmien analyysi: Tautivapaa eloonjääminen ja kokonaiseloönjääminen 73 kk mediaaniseuranta-ajan kohdalla (ITT-populaatio)

	Letrotsoli N=2 463	Tamoksifeeni N=2 459	Riskisuhde ¹ (95 % CI)	p-arvo
Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) ²	509	565	0,88 (0,78-0,99)	0,03
Aika systeemisiin etäpesäkkeisiin (toissijainen)	257	298	0,85 (0,72-1,00)	0,045
Kokonaiseloönjääminen (toissijainen) - kuolemat	303	343	0,87 (0,75-1,02)	0,08
Rajattu tautivapaan eloonjäämisen analyysi ³	509	543	0,85 (0,75-0,96)	
Rajattu kokonaiseloönjäämisen analyysi ³	303	338	0,82 (0,70-0,96)	

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 letrotsolihoitojen 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	Tapahtumia ¹	Riskisuhde ²	(97,5 %) luottamusväli	p-arvo Coxin malli
[Letrotsoli →] Tamoksifeeni	1460	160	0,92	(0,72-1,17)	0,42
Letrotsoli	1463	178			

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), kokonaiseloönjäämisessä (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
Potilaiden lukumäärä	1 540	1 546
Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)	236	248
Riskisuhde ¹ (99 % CI)	0,96 (0,76-1,21)	
	Letrotsoli → tamoksifeeni	Tamoksifeeni ²
Potilaiden lukumäärä	1 540	1 548
Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)	236	269
Riskisuhde ¹ (99 % CI)	0,87 (0,69-1,09)	

¹ Korjattu 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 monikeskusturvallisuustutkimus, jossa verrattiin letrotsolilla ja tamoksifeenilla toteutettavan liitännäishoidon 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 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 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 pienenevät 6 hoitokuukauden jälkeen 16 % lähtötalanteeseen 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, lumelääkekontrolloituun monikeskustutkimukseen (MA-17) osallistui yli 5100 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 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 % potilaista oli seurattu vähintään 38 kk). Analyysin mukaan letrotsoli pienensi rintasyövän uusiutumiseriskää merkitsevästi 42 % verrattuna lumelääkkeeseen (riskisuhde 0,58; 95 % luottamusväli 0,45-0,76, $p = 0,00003$). Letrotsolin hyöty havaittiin imusolmukestatuksesta riippumatta. Kokonaiseloönjäämisessä 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 5 v. 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) suoritettauan tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun. Vaihdon jälkeisen letrotsoli-hoidon mediaanikesto oli 40 kk.

Lopullinen analyysi, joka suoritettiin 62 kk:n mediaaniseuranta-ajan jälkeen, vahvisti rintasyövän uusiutumiseriskin merkitsevästi pienenevän letrotsolihoitoon siirtymisen avulla.

Taulukko 8 Tautivapaa elossaolo ja kokonaiseloönjääminen (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	92 (3,6 %)	155 (6,0 %)	0,58 (0,45 – 0,76)	209 (8,1 %)	286 (11,1 %)	0,75 (0,63 – 0,89)
Tapahtumat			0,00003			
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	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0,61 (0,44 – 0,84)	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70 – 1,10)
Tapahtumat						
Kokonaiseloönjääminen	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						
Kuolemat ⁴	--	--	--	236 ⁵	170 ⁶	0,78

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 liittämisskemoterapian 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 hoidonvaihtoehden asti 37 kk.

MA-17-luusto-osatutkimuksessa, jossa annettiin samanaikaisesti kalsiumia ja D-vitamiinia, luuntiheys pieni lähtötilanteeseen nähden enemmän letrotsoli-hoidolla kuin lumehoidolla. Ainoa tilastollisesti merkitsevä ero havaittiin koko lonkan luuntiheydessä 2 v 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 letrotsoli- 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 letrotsoli-hoitoa tai tamoksifeenia 4 kk ajan. Lähtötilanteessa kaikkien potilaiden kasvainluokitus oli T2–T4c, N0–2, M0. Kasvaimet olivat ER- ja/tai PgRpositiivisia, eikä yksikään potilas soveltunut rinnan säästävään leikkaukseen. Kliinisen arvion perusteella 55 % letrotsoli-ryhmästä 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 letrotsoli-ryhmän potilaista ja 35 %:lla tamoksifeeniryhmän potilaista ($p = 0,02$). 4 kk 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 letrotsoli 2,5 mg:aa tamoksifeeni 20 mg:aan ensilinjan hoitona postmenopausaalisille naisille, joilla oli pitkälle edennyt rintasyöpä. Tässä 907 naisen aineistossa letrotsoli oli tehokkaampi kuin tamoksifeeni, kun tarkasteltiin aikaa taudin etenemiseen (ensisijainen päätapahtuma), objektiivista kokonaishoitovastetta, aikaa hoidon epäonnistumiseen (treatment failure) ja kliinistä hyötyä.

Tulokset taulukossa 9:

Taulukko 9. Tulokset seuranta-ajan mediaanin ollessa 32 kuukautta

Muuttuja	Tilastollinen arviointi	letrotsoli	tamoksifeeni
----------	-------------------------	------------	--------------

		n = 453	n = 454
Etenemättömyysaika	mediaani	9,4 kuukautta	6,0 kuukautta
	(mediaanin 95 % luottamusväli)	(8,9-11,6 kuukautta)	(5,4-6,3 kuukautta)
	riski (hazard ratio)		0,72
	(riskin 95 % luottamusväli)		(0,62-0,83)
	p		< 0,0001
Objektiivinen hoitovaste	CR + PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	vasteen osuuden 95 % luottamusväli	(28-36 %)	(17-25 %)
	riskisuhde (odds ratio)		1,78
	(riskisuhteen 95 % luottamusväli)		(1,32-2,40)
	p		0,0002

Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkitsevästi pidempi ja hoitovasteen osuus oli merkitsevästi suurempi letrotsolilla riippumatta siitä, oliko liittänoishoitona annettu antiestrogenia. Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkitsevästi pidempi letrotsolihoitolla riippumatta taudin pääasiallisesta sijainnista. Etenemiseen kuluneen ajan mediaani oli letrotsoli-ryhmässä 12,1 kk ja tamoksifeeniryhmässä 6,4 kk, jos tauti sijaitsi ainoastaan pehmytkudoksessa, ja letrotsoli-ryhmässä 8,3 kk ja tamoksifeeniryhmässä 4,6 kk, jos potilaalla oli sisäelinmetastaaseja.

Tutkimus oli suunniteltu siten, että potilaiden oli mahdollista vaihtaa lääkitystä (crossover) taudin edetessä tai keskeyttää tutkimus. Noin 50 % potilaista vaihtoi toiseen hoitoryhmään, ja vaihdot tehtiin käytännössä 36 kuukauden kuluessa. Mediaaniajat ristikkäisvaihtoon olivat 17 kuukautta (letrotsolista tamoksifeeniin) ja 13 kuukautta (tamoksifeenista letrotsoliin).

Käytettäessä letrotsolia ensilinjan hoitona pitkälle edenneen rintasyövän hoidossa kokonaiseloonjäämisen mediaani oli 34 kuukautta, vertailuarvo tamoksifeenilla oli 30 kuukautta (logrank-testi $p = 0,53$, ei merkitsevä). Kokonaiseloonjäämisedun puuttuminen letrotsolille saattaa johtua ristikkäisvaihto (crossover) tutkimusasetelmasta.

Toisen linjan hoito

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

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 lopettamiseen ($p = 0,04$). Kokonaiseloonjääminen ei merkitsevästi eronnut kahden hoitoryhmän välillä ($p = 0,2$).

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

Miesten rintasyöpä

Letrotsolin käyttöä miesten rintasyövän hoidossa ei ole tutkittu.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Letrotsoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti maha-suolikanavasta (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 letrotsolin annostelussa ei tarvitse ottaa ruokailuaikoja huomioon.

Jakaantuminen

Letrotsoli sitoutuu plasman proteiineihin 60-prosenttisesti, pääasiassa albumiiniin (55 %). Letrotsolin pitoisuus punasoluissa on noin 80 % pitoisuudesta plasmassa. Annettaessa 2,5 mg ¹⁴C-merkittyä letrotsolia noin 82 % radioaktiivisuudesta plasmassa oli peräisin muuttumattomasta yhdisteestä. Näin ollen systeeminen metaboliittiaistutus 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 hidas maksan 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 kokonaiseliminaatioissa. Kahden viikon kuluessa ¹⁴C-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 letrotsolista.

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.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Ikä ei vaikuttanut 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.

Maksan vajaatoiminta

Samankaltaisessa tutkimuksessa maksatoiminnaltaan erilaisilla koehenkilöillä 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 turvallisuustutkimuksissa tavanomaisilla koe-eläinlajeilla ei havaittu systeemistä toksisuutta eikä elintoksisuutta.

Letrotsoli aiheutti vähäistä akuuttia toksisuutta jysijöille, jotka saivat 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 johtuneen aineen farmakologisesta vaikutuksesta. Haitaton taso oli 0,3 mg/kg kummallakin lajilla.

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.

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 yhteenluutumisen. 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 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
mikrokiteinen selluloosa (E460)
esigelatinoitu maissitärkkelys
natriumitärkkelysglykolaatti
magnesiumstearaatti (E572)
vedetön kolloidinen piidioksidi (551)

Kalvopäällyste:

makrogoli (PEG 8000)
talkki (E553b)
hypromelloosi (E464)
titaanidioksidi (E 171)
keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100 tablettia. Läpipainopakkaus (PVC/alumiini)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisiä käyttö- ja käsittelyohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Avansor Pharma Oy, Tekniikantie 14, 02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24042

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.07.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Letrolan 2,5 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Letrozol

En filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg letrozol.

En tablett innehåller 61,5 mg laktosmonohydrat. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Tablettens utseende: Gul bikonvex tablett. Märkt L900 på den ena sidan och 2.5 på den andra.

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 hormonreceptor negativ bröstcancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre patienter

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

Hos patienter med avancerad eller metastaserad cancer 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 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 krävs hos patienter med njurinsufficiens och kreatininclearance ≥ 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

Letrolan ska tas peroralt och kan tas med eller utan mat.

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 postmenopausal 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 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).

Eftersom tablettorna innehåller laktos bör patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd inte använda letrozol: galaktosintolerans, allvarlig laktasbrist eller glukos-galaktosmalaabsorption.

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 iaktas vid samtidig administrering av letrozol och läkemedel vars nedbrytning huvudsakligen är beroende av dessa isoenzymer och vars terapeutiska bredd är smal (t.ex. fenytin, klopidogrel).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Perimenopausal 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 (labiafusion, 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 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 osteoporos 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, med de vanligast förekommande först, enligt följande: *mycket vanliga* ($\geq 1/10$), *vanliga* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *mindre vanliga* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *sällsynta* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), *mycket sällsynta* ($< 1/10000$), *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer:	
Mindre vanliga:	Urinvägsinfektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Mindre vanliga:	Tumörsmärta ₁
Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga:	Leukopeni
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens:	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Hyperkolesterolemi
Vanliga:	Minskad aptit, ökad aptit

Psykiska störningar

Vanliga: Depression
Mindre vanliga: Ängest (inklusive nervositet), irritabilitet

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, yrsel
Mindre vanliga: Sömnighet, sömnlöshet, minnesförsämring, dysestesi (inklusive parestesi, hypoestesi), dysgeusi, cerebrovaskulär sjukdom

Ögon

Mindre vanliga: Katarakt, ögonirritation, dimsyn

Hjärtat

Vanliga: Takykardi, ischemisk hjärtsjukdom (inklusive debut av eller förvärrad angina pectoris, angina pectoris som kräver kirurgi, hjärtinfarkt och ischemi)
Mindre vanliga: Palpitationer¹

Blodkärl

Mycket vanliga: Blodvallning
Vanliga: Hypertoni
Mindre vanliga: Tromboflebit (inklusive ytlig och djup tromboflebit)
Sällsynta: Lungemboli, arteriell trombos, cerebrovaskulär infarkt

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné, hosta

Mag-tarmkanalen

Vanliga: Illamående, dyspepsi¹, förstoppning, buksmärta, diarré, kräkning
Mindre vanliga: Muntorrhet, stomatit¹

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Förhöjda leverenzymmer, hyperbilirubinemi, gulsot
Ingen känd frekvens: Hepatit

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: Hyperhidros
Vanliga: Alopeci, hudutslag (inklusive erytemiskt, makulopapulöst, psoriasisliknande och vesikulärt utslag), torr hud
Mindre vanliga: Klåda, urtikaria
Ingen känd frekvens: Angioödem, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme

Muskulo-skeletala systemet och bindväven

Mycket vanliga: Artralgi
Vanliga: Myalgi, skelettsmärta¹, osteoporos, benfrakturer, artrit
Mindre vanliga: Tendinit

Sällsynta:	Senbristning
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Pollakisuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	Vaginalblödning
Mindre vanliga:	Vaginalflytning, vaginal torrhet, bröstsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet (inklusive asteni, sjukdomskänsla)
Vanliga:	Perifert ödem, bröstsmärta
Mindre vanliga:	Generaliserat ödem, torra slemhinnor, törst, feber
Undersökningar	
Vanliga:	Viktökning
Mindre vanliga:	Viktminskning

¹ 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
Benfraktur	10,1 % (13,8 %)	7,1 % (10,5 %)
Osteoporos	5,1 % (5,1 %)	2,7 % (2,7 %)
Tromboemboliska biverkningar	2,1 % (2,9 %)	3,6 % (4,5 %)
Hjärtinfarkt	1,0 % (1,5 %)	0,5 % (1,0 %)
Endometriell hyperplasi/ endometrie cancer	0,2 % (0,4 %)	2,3 % (2,9 %)

Obs: Mediandurationen för behandlingen var 60 månader. Rapporteringsperioden inkluderar 30 dagar efter den sista dosen.
Procenttalen inom parentes anger händelsens frekvens när som helst efter randomiseringen, även efter avslutad behandling. Medianen för uppföljningsperioden var 73 månader.

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

	Letrozol	Letrozol -> tamoxifen	Tamoxifen -> letrozol
Benfrakturer	9,9 %	7,6 %*	9,6 %
Proliferativ endometriesjukdom	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Hyperkolesterolemi	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*

Blodvallningar	37,7 %	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

Hjärtat

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): angina pectoris 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): angina pectoris som kräver kirurgi (0,8% mot 0,6%), debut av, eller förvärrad, angina pectoris (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 systemet

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

Vid förlängd adjuvant behandling inträffade benfrakturer 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 (se detaljer nedan).

webbplats: 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 av överdosering. Behandlingen bör vara symtomatisk och understödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrin terapi. Antihormoner och liknande medel: aromatashämmare.
ATC kod: L02BG04

Farmakodynamiska effekter

I de fall där tillväxten av tumörvävnad är beroende av östrogen 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 hem i aromatascytokrom-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% 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 östrogenhämmning uppnås med dessa doser. Östrogen suppressionen kvarstod under hela behandlingen hos samtliga patienter.

Letrozol hämmar mycket specifikt aromatas aktiviteten. 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.

Effekten 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)

	Huvudanalys					
	Medianuppföljning 26 månader			Medianuppföljning 60 månader		
	Letrozol N= 4003	Tamoxifen N = 4 007	HR ¹ (95 % CI)	Letrozol N=4003	Tamoxifen N = 4 007	HR ¹ (95 % CI)
Sjukdomsfri överlevnad (primär) – händelser (protokolldefinitioner)	351	428	0,81 (0,70-0,93)	585	664	0,86 (0,77-0,96)
Total överlevnad (sekundär)	166	192	0,86	330	374	0,87
Antal dödsfall			(0,70, 1,06)			(0,75,1,01)

HR = hazard ratio; CI = konfidensintervall

¹ Logrank test, stratifierad för randomiseringsalternativ och användning av kemoterapi (ja/nej)

² 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 73 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 73 månader (ITT-population)

	Letrozol N=2 463	Tamoxifen N=2 459	Hazard Ratio ¹ (95 % CI)	p-värde
Sjukdomsfri överlevnad (primärt) ²	509	565	0,88 (0,78-0,99)	0,03
Tid till fjärrmetastaser (sekundärt)	257	298	0,85 (0,72-1,00)	0,045
Total överlevnad (sekundärt) - dödsfall	303	343	0,87 (0,75-1,02)	0,08
Censurerad analys av DFS ³	509	543	0,85 (0,75-0,96)	
Censurerad analys av OS ³	303	338	0,82 (0,70-0,96)	

¹ Logrank test, stratifierad för randomiseringsalternativ och användning av kemoterapi (ja/nej)

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

³ 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 ¹	Hazard Ratio ²	(97,5 % konfidensintervall)	Cox modell P-värde
Letrozol → Tamoxifen	1460	160	0,92	(0,72-1,17)	0,42
Letrozol	1463	178			

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)

	Letrozol → tamoxifen	Letrozol
Antal patienter	1 540	1 546
Antal patienter med DFS-händelser (protokolldefinition)	236	248
Hazard ratio ¹ (99% CI)	0,96 (0,76-1,21)	
	Letrozol → tamoxifen	Tamoxifen ²
Antal patienter	1 540	1 548
Antal patienter med DFS-händelser (protokolldefinition)	236	269
Hazard ratio ¹ (99% CI)	0,87 (0,69-1,09)	

¹ Justerat för användning av kemoterapi (ja/nej)

² 624 patienter (40%) valde att byta från tamoxifen till letrozol efter studiens avblindning 2005

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.

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

Medianvärden för totala 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 som genomfördes efter den 62 månader långa medianuppföljningsperioden fastställde en signifikant minskad risk för återfall i bröstcancer som ett resultat av letrozol-behandlingen.

Tabell 8 Sjukdomsfri och total överlevnad (modifierad ITT population)

	Medianuppföljning 28 månader			Medianuppföljning 62 månader ¹		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² p-värde	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² p-arvo
Sjukdomsfri överlevnad³	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)
Händelser						
4-års DFS frekvens	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Sjukdomsfri överlevnad inklusive död oavsett orsak						
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 DFS frekvens	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Fjärrmetastaser	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0,61 (0,44 – 0,84)	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70 – 1,10)
Händelser						
Totalöverlevnad	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						
Dödsfall ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1 %)	170 ⁶ (6,6 %)	0,78 (0,64 – 0,96)

HR = hazard ratio; CI = konfidensintervall

¹ När studien avblindades 2003 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.

² Stratifierat efter receptorstatus, nodal status och tidigare adjuvant kemoterapi.

³ Protokolldefinition av DFS händelser: lokalt-regionalt återkomst, fjärrmetastaser eller kontralateral bröstcancer.

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

⁵ Median uppföljning 62 månader.

⁶ 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 – blodvallningar och vaginal torrhet. De symtom som besvärade de flesta patienterna i båda behandlingsgrupperna var muskelsmärk, 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 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
Tid till progression	median (95 % CI för median) Hazard ratio (HR)	9,4 månader (8,9-11,6 månader)	6,0 månader (5,4-6,3 månader) 0,72

	(95 % CI för HR)		(0,62-0,83)
	p		< 0,0001
Objektiv tumörrespons	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)
	p		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 metastas.

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.

Avseende 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 + 20,3 nmol/l till 98,7 + 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 erythrocyterna är ungefär 80% av den i plasma. Efter tillförelse av 2,5 mg ¹⁴C-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 + 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 ¹⁴C-märkt letrozol till friska postmenopausala kvinnor återfanns 88,2 + 7,6% av radioaktiviteten i urin och 3,8 + 0,9% i faeces. Åtminstone 75% av den radioaktivitet som återfanns i urin inom 216 timmar (84,7 + 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-state-nivåerna förblir konstanta vid långtidsbehandling, kan man dra slutsatsen att kontinuerlig ackumulation av letrozol inte sker.

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 letrozol efter en engångsdos på 2,5 mg.

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_{1/2} 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 råtta 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.

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

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

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 (hämmning 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

Tablettens kärna:

laktosmonohydrat
mikrokristallin cellulosa (E460)
majsstärkelse, pregelatiniserad
natriumstärkeleseglykolat
magnesiumstearat (E572)
vattenfri kolloidal kiseldioxid (551)

Dragering:

makrogol (PEG 8000)
talk (E553b)
hypromellos (E464)
titandioxid (E 171)
gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminium genomtrycksförpackning med 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 eller 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktio

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Avansor Pharma Oy, Teknikvägen 14, 02150 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24042

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

16.07.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.11.2020