

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 liittämisshoito postmenopausaalisilla naisilla.
- Varhaisvaiheen hormoniriippuvaisen, invasiivisen rintasyövän jatkettu liittämisshoito postmenopausaalisilla naisilla, jotka ovat saaneet aiempaa standardia liittämisshoitoa 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

Suosittu 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.

Liittämisshoidossa ja jatkatussa liittämisshoidossa 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).

Neoadjuvanttihoidossa 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 mittaaminen 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 jännerepeämiä (harvinaisia) voi esiintyä. Potilaita on seurattava tarkkaan ja asianmukaiset hoitotoimet (esim. immobilisaatio) on aloitettava affisioituneessa jännteessä (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-imemymishäiriö.

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 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: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. fenytolamiini, klopidogreeli).

4.6 Hedelmällisyys, 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). Letrotsolihoiton aikana on ilmoitettu munasarjatoiminnan elpymistä huolimatta selkeästä postmenopausaalisesta statuksesta hoidon alussa, joten asianmukaisesta raskauden ehkäisystä on keskusteltava tarvittaessa.

Raskaus

Ihmisillä havaittuihin vaikutuksiin perustuen (yksittäistapauksina on havaittu 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 -valmisteella 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 liittäishoidossa ja jatkatussa liittäishoidossa. 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 polyytit)
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), makuaistihäiriöt, 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 virtsatie	
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 liitännäishoidossa kuin muulloin. Seuraavissa taulukoissa on tietoja merkitsevistä eroista, kun letrotsolihoitoa 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	
	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 %
Tromboemboliatapahumat	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Sydäninfarkti	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Endometriumin hyperplasia/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 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 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 %), aivohalvauksen/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-letrotsoliryhmässä viisi vuotta ja lumeryhmässä kolme vuotta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

4.9 Yliannostus

Yksittäisiä letrotsolin yliannostustapauksia on raportoitu.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkeaineet. Hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet:aromataasinessäjä, 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. Se muuntaa lisämunuaisten androgeenit - lähinnä androsteenidionin ja testosteronin - estroniksi 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 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 määrittäysrajan, 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 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 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 hormonireseptoriposiitivinen 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 letrotsolihoiton pitkäaikaistehosta verrattuna pelkkään tamoksifeeniin (liitännäishoidon mediaanikesto: 5 v)

Taulukko 5 Monoterapiaryhmien analyysi: Tautivapaa eloonjääminen ja kokonaiseloönjääminen 96 kk mediaanisuranta-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 eloönjäämisen 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 uusiutumisen, 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 letrotsolihoiton 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 (HR) ²	(97,5 % CI)	P-arvo, Coxi 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), kokonaiseloönjäämisessä (OS), eloonjäämisessä ilman systeemistä tautia (SDFS) ja etäpesäkkeettömässä eloonjäämisessä (DDFS) ei ollut merkitseviä eroja (taulukko 7).

Taulukko 7 Sekventiaalisien hoitojen analyysit satunnaisamisesta: tautivapaa eloonjääminen (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)

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

D2407-tutkimus

D2407-tutkimus oli myyntiluvan myöntämisen jälkeinen, avoin, satunnaistettu monikeskusturvallisuustutkimus, jossa verrattiin letrotsolilla ja tamoksifeenilla toteutettavan 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 luumurtumien 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 liittämisshoito (MA-17)

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun monikeskustutkimukseen (MA-17) osallistui yli 5 100 reseptoristatuksestaan positiivista tai tuntematonta primaaria rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, jotka olivat saaneet tamoksifeeniliittämisshoidon 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 uusiutumiseriskiä 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 letrotsolihoitoon enintään viiden vuoden ajaksi. Yli 60 % soveltuvista (sokkouttamishetkellä tautivapaista) potilaista käytti mahdollisuutta siirtyä letrotsolihoitoon. Lopulliseen analyysiin sisältyi 1 551 naista, jotka olivat siirtyneet lumelääkkeestä letrotsolihoitoon 31 kk kohdalla (mediaani, vaihteluväli 12–106 kk) suoritettuaan tamoksifeeniliittämisshoidon loppuun. Vaihdon jälkeisen letrotsolihoiton 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)
Kokonaiseloonjääminen Kuolemat		62 (2,4 %)	0,82			1,13

Kuolemat ⁴	51 (2,0 %)	--	(0,56– 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	(0,95– 1,36)
	--	--	--	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 liittäiskemoterapian mukaan.

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

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

⁵ Seuranta-ajan mediaani 62 kk.

⁶ Seuranta-ajan mediaani mahdolliseen hoidonvaihtohetkeen asti 37 kk.

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

Neoadjuvanttahoito

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 mammografiassa (letrotsoli 34 % vs. tamoksifeeni 16 %, $p<0,001$). Rinnan säästävä leikkaushoito toteutui yhteensä 45 %:lla letrotsoliryhmän potilaista ja 35 %:lla tamoksifeeniryhmän potilaista ($p=0,02$). Neljän kuukauden pituisen leikkausta edeltävän hoitojakson 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 päätetapahtuma) sekä objektiivista kokonaisvastetta, aikaa hoidon epäonnistumiseen ja kliinistä hyötyä.

Tulokset esitetään yhteenvedona 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 CR+ PR (vasteen 95 % CI) Ristitulossuhde (OR) (ristitulossuhteen 95 % CI) p	145 (32 %) (28–36 %)	95 (21 %) (17–25 %) 1,78 (1,32–2,40) 0,0002

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

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

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

Toisen linjan hoito

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

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 ($p=0,04$). Kokonaiseloonjäämisessä 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 kokonaiseloonjäämisessä ($p=0,002$).

Miesten rintasyöpä

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

5.2 Farmakokineetiikka

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 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 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 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 farmakokineetiikan 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 farmakokineetiikka 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

Iällä ei ollut vaikutusta letrotsolin farmakokineetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 19 munuaistoiminnaltaan erilaista vapaaehtoista koehenkilöä (24 tunnin kreatiniinipuhdistuma 9-116 ml/min), ei todettu vaikutusta letrotsolin farmakokineetiikkaan, 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 (CL_{Cr}) [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 CL_{Cr}:ään tai munuaisten vajaatoimintaan.

Siksi annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa (CL_{Cr} ≥ 10 ml/min) sairastaville potilaille. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (CL_{Cr} < 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 jyrksijöille, 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 yhteenluutumisen. 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
Natriumtärkkelysglykolaatti
Kolloidinen vedetön pioksidi
Magnesiumstearaatti

Päällyste (Opadry 03B82927 keltainen)

Hypromelloosi
Titaanidioksidi
Keltainen rautaoksidi
Makrogoli
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Alumiini/PVC-PVdC -läpipainopakkaukset

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

Kaikkia pakkaus kokoja 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(T)

24953

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.03.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.06.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.03.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Letrozol Accord 2,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans: letrozol.

En filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg letrozol.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 61,5 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Gul, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, omärkt på båda sidor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Effekt har inte påvisats hos patienter med negativ hormonreceptorstatus.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre patienter

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

Hos patienter med avancerad eller metastaserad cancer bör behandlingen med Letrozol Accord pågå tills tumörprogression påvisas.

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

Pediatrik population

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

Nedsatt njurfunktion

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

Administreringssätt

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Menopausal status

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

Nedsatt njurfunktion

Letrozol Accord 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 Accord ges.

Nedsatt leverfunktion

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

Effekter på benvävnad

Letrozol Accord är ett potent östrogensänkande preparat. Kvinnor med tidigare frakturer och/eller osteoporos eller med ökad risk för osteoporos ska få en vederbörlig benthetsutvärdering 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 Letroxol Accord 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 de sällsynta ärftliga tillstånden galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption inte använda Letrozol Accord.

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.

Klinisk erfarenhet saknas ännu av behandling med Letrozol Accord i kombination med östrogener eller andra anticancerläkemedel än tamoxifen. Tamoxifen, andra antiöstrogener eller östrogeninnehållande behandlingar kan minska letrozols farmakologiska verkan. Det har dessutom visats att samtidig administrering av tamoxifen och letrozol leder till betydligt sänkta plasmakoncentrationer av letrozol. Samtidig administrering av letrozol och tamoxifen, andra antiöstrogener eller östrogener bör undvikas.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Perimenopausal kvinnor eller kvinnor som kan bli gravida

Letrozol Accord 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 Accord orsaka kongenitala missbildningar när det ges under graviditeten. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Letrozol Accord 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 Accord 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 Accord har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom trötthet och yrsel har observerats vid användning av Letrozol Accord och somnolens har rapporterats som mindre vanligt, rekommenderas försiktighet vid framförande av fordon och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsfrekvenserna för letrozol baseras huvudsakligen på data från kliniska studier.

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

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

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

Biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvenserna för letrozol baseras huvudsakligen på data från kliniska studier.

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

Tabell 1

Biverkningarna är rangordnade efter frekvens, med den vanligast förekommande först, enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), 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:	Anorexi, ökad aptit
Psykiska störningar	
Vanliga:	Depression.
Mindre vanliga:	Ångest (inklusive nervositet), irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Huvudvärk, yrsel.
Mindre vanliga:	Sömnighet, sömnlöshet, minnesförsämring, dysestesi (inklusive parestesi, hypoestesi), smakförändring, cerebrovaskulär sjukdom, karpaltunnelsyndrom
Ögon	
Mindre vanliga:	Katarakt, ögonirritation, dimsyn
Hjärtat	
Mindre vanliga:	Takykardi, ischemisk hjärtsjukdom (inklusive debut av eller förvärrad kärlkramp, kärlkramp som kräver kirurgi, hjärtinfarkt och myokardiell ischemi)
Vanliga:	Palpitationer ¹
Blodkärl	
Mycket vanliga:	Blodvallningar
Vanliga:	Hypertoni
Mindre vanliga:	Tromboflebit (inklusive ytlig och djup tromboflebit)
Sällsynta:	Lungemboli, arteriell trombos, cerebrovaskulär infarkt
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	Dyspné, hosta
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Illamående, dyspepsi ¹ , förstoppning, buksmärta, diarré, kräkning
Mindre vanliga:	Muntorrhet, stomatit ¹
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	Förhöjda leverenzym, hyperbilirubinemi, gulsot
Ingen känd frekvens:	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Ökad svettning
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
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga:	Artralgi
Vanliga:	Myalgi, skelettsmärta ¹ , osteoporos, frakturer, artrit
Mindre vanliga	Tendinit
Sällsynta	Senbristning
Ingen känd frekvens:	Triggerfinger

Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Ökad miktionsfrekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	Vaginalblödning
Mindre vanliga:	Vaginalflytning, vaginaltorrhet, smärta i bröstet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
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	
	n=2 448		n=2 447	
	Under behandling (median 5 år)	När som helst efter randomisering (median 8 år)	Under behandling (median 5 år)	När som helst efter randomisering (median 8 år)
Benfraktur	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
Osteoporos	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
Tromboemboliska biverkningar	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Hjärtinfarkt	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Endometriell hyperplasi/ endometrieccancer	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %
Obs! Kategorin <i>Under behandling</i> innefattar 30 dagar efter den senaste dosen. Kategorin <i>När som helst efter randomisering</i> inkluderar uppföljningsperiod efter fullföljande av eller avbrytande av studiebehandlingen. Skillnader baserades på riskkvoter (HR) och 95 % konfidensintervall.				

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

	Letrozol monoterapi	Letrozol – >tamoxifen	Tamoxifen – >letrozol
	n=1 535	n=1 527	n=1 541
	5 år	2 år->3 år	2 år->3 år
Benfrakturer	10,0 %	7,7 %*	9,7 %
Proliferativ endometrisjukdom	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Hyperkolesterolemi	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Blodvallningar	37,6 %	41,7 %**	43,9 %**
Vaginalblödning	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
* Signifikant färre än med letrozol i monoterapi ** Signifikant fler än 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): kärlkramp som kräver kirurgi (1,0% mot 1,0%), hjärtsvikt (1,1% mot 0,6%), hypertoni (5,6% mot 5,7%), cerebrovaskulär sjukdom/transient ischemisk attack (2,1% mot 1,9%).

Vid förlängd adjuvant behandling har följande biverkningar rapporterats för letrozol (behandlingstid 5 år i median) respektive placebo (behandlingstid 3 år i median): kärlkramp som kräver kirurgi (0,8% mot 0,6%), nydebuterad eller förvärrad kärlkramp (1,4% mot 1,0%), hjärtinfarkt (1,0% mot 0,7%), tromboemboliska biverkningar* (0,9% mot 0,3%), stroke/transient 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 frakturer eller osteoporos hos signifikant fler patienter som behandlades med letrozol (benfrakturer 10,4% och osteoporos 12,2%) jämfört med placebo (5,8% och 6,4%). Behandlingstiden var i median 5 år för letrozol och 3 år för placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Isolerade fall av överdos av letrozoltabletter har rapporterats.

Det finns ingen känd behandling. Behandlingen bör vara symtomatisk och understödande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrin terapi. Antihormoner och relaterade 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 östrogen huvudsakligen genom enzymet aromatas aktivitet, som omvandlar androgener från binjuren, främst androstendion och testosteron, till östron och östradiol. Östrogensyntesen i perifera vävnader och i tumören kan därför undertryckas genom specifik hämning av enzymet aromatas.

Letrozol är en icke-steroid aromatashämmare. Letrozol hämmar enzymet aromatas genom kompetitiv bindning till hemgrupper i aromatas cytokrom-P450, vilket resulterar i en minskning av östrogensyntesen i all vävnad där denna 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 minskade plasmakoncentrationerna av östradiol, östron och östronsulfat med 75-95 % av utgångsvärdet efter dygnsdoser på 0,1 mg till 5 mg. Efter doser på 0,5 mg och högre låg i många fall värdena på östron och östronsulfat under analysmetodernas detektionsgräns, vilket antyder att en kraftigare östrogenhämmning uppnås med dessa doser. Östrogensuppressionen kvarstod under hela behandlingen hos samtliga dessa patienter.

Letrozol hämmar aromatasaktiviteten mycket specifikt. 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 någon minskning av aldosteron- eller kortisolproduktionen inte påvisas. Substitution med gluko- eller mineralkortikokoider är följaktligen inte nödvändig.

Inga förändringar i plasmakoncentrationen av androgener (androstendion och testosteron) har observerats hos friska postmenopausala kvinnor efter enkeldoser 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 mg till 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 sköldkörtelfunktionen mätt med TSH, T4 och T3-upptagstest.

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)

	Primär huvudanalys					
	Medianuppföljning 26 månader			Medianuppföljning 60 månader		
	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% CI) <i>P</i>	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% CI) <i>P</i>
Sjukdomsfri överlevnad (primär) – händelser (protokolldefinition ²)	351	428	0,81 (0,70;0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77;0,96) 0,008
Total överlevnad (sekundär)	166	192	0,86 (0,70;1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)
Antal dödsfall						

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 medianuppföljning på 96 månader (endast monoterapiarmen)

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

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

	Letrozol n=1 535	Tamoxifen n=2 459	HR¹ (95 % CI)	P-värde
Sjukdomsfri överlevnad (primärt) ²	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
Tid till fjärrmetastaser (sekundärt)	301	342	0,86 (0,74; 1,01)	0,06
Total överlevnad (sekundärt) – dödsfall	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
Censurerad analys av DFS ³	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Censurerad analys av OS ³	393	416	0,81 (0,70; 0,93)	

¹ Logranktest, 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 händelser¹	HR²	(97,5 % konfiden- intervall)	Cox- modell P-värde
[Letrozol→]Tamoxifen	1 460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Letrozol	1 464	249			

¹ Protokolldefinition, inklusive annan primär malignitet (ej bröstcancer), 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)	330	319
HR ¹ (99 % CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozole → Tamoxifen	Tamoxifen²
Censurerad analys av DFS ³	1 540	1 548
Censurerad analys av OS ³	330	353
HR ¹ (99 % CI)	0,92 (0,75; 1,12)	

¹ Justerat för användning av kemoterapi (ja/nej)

² 626 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 i 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 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 dem för ländryggen, men mindre uttalade.

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

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

Förlängd adjuvant behandling (MA-17)

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

Det primära effektmåttet var DFS, definierat som tiden för första händelse av lokalt-regionalt recidiv,

fjärrmetastaser eller kontralateral bröstcancer.

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

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

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

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

	Medianuppföljning 28 månader			Medianuppföljning 62 månader		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95 % CI) ² P-värde	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95 % CI)
Sjukdomsfri överlevnad³						
Händelser	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45; 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63; 0,89)
4-års DFS-frekvens	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
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-års DFS-frekvens	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Fjärrmetastaser						
Händelser	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70; 1,10)
Total överlevnad						
Dödsfall	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Dödsfall 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 placebogrupper (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: loko-regional återkomst, fjärrmetastaser eller kontralateral bröstcancer.

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

⁵ Medianuppföljning 62 månader

⁶ Medianuppföljning 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 placebogrupper som var mest besvärade (i allmänhet under det första behandlingsåret) av de symtom som beror på östrogenhämning – blodvällningar och vaginal torrhet. De symtom som besvärade de flesta patienterna i båda behandlingsgrupperna var muskelvärk, med en statistiskt signifikant skillnad till fördel för placebo.

Neuadjuvant behandling

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

Primärbehandling

En kontrollerad dubbelblind studie utfördes för att jämföra letrozol 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) (95% CI för HR) <i>P</i>	9,4 månader (8,9; 11,6 månader)	6,0 månader (5,4, 6,3 månader) 0,72 (0,62; 0,83) <0,0001
Objektiv tumörrespons	CR+PR (95% CI för frekvens) Odds ratio (95% CI för odds ratio) <i>P</i>	145 (32%) (28; 36%)	95 (21%) (17, 25%) 1,78 (1,32; 2,40) 0,0002

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

Studiens crossover-design 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 mag-tarmkanalen (medelvärde för absolut biotillgänglighet 99,9%). Absorptionshastigheten minskar något vid födointag (värdet för median t_{max} ökar från 1 timme till 2 timmar efter föda; och genomsnittligt C_{max} sjunker från $129 \pm 20,3$ nmol/l till

98,7 ± 18,6 nmol/l). AUC ändras dock inte. Denna ringa inverkan på absorptionen kan ej anses vara av klinisk betydelse och letrozol kan tas utan hänsyn till födointag.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden för letrozol är ca 60% och sker huvudsakligen till albumin (55%). Koncentrationen av letrozol i erytrocyterna är ungefär 80% av plasmakoncentrationen. Efter tillförsel av 2,5 mg ¹⁴C-märkt letrozol utgjordes ca 82% av radioaktiviteten i plasma av oförändrad substans. Den systemiska exponeringen för metaboliter är därför ringa. Letrozol distribueras snabbt och i stor omfattning till vävnader. Distributionsvolymen vid steady state är ca 1,87 ± 0,47 l/kg.

Metabolism

Metabolisk clearance med bildande av en farmakologiskt inaktiv karbinolmetabolit är den huvudsakliga eliminationsvägen för letrozol ($Cl_m=2,1$ l/tim). Denna väg är dock relativt långsam jämfört med leverblodflödet (ca 90 l/tim). Isoenzymerna 3A4 och 2A6 i cytokrom-P450-systemet har befunnits kunna 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 eliminationen 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

Apparent halveringstid i plasma är ungefär 2 dagar. Efter daglig administration 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, samt 1,5 till 2 gånger högre än de steady-statevärden som kunde förväntas av den uppmätta koncentrationen efter en enkeldos. Detta indikerar att farmakokinetiken av letrozol inte är helt linjär vid dagligt intag av 2,5 mg. Eftersom steady-statenivåerna förblir konstanta vid långtidsbehandling, kan slutsatsen dras att kontinuerlig ackumulation av letrozol ej sker.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för letrozol var dosproportionell efter orala engångsdoser upp till 10 mg (dosintervall: 0,01–30 mg) och efter dagliga doser upp till 1,0 mg (dosintervall: 0,1–5 mg). Efter en peroral engångsdos på 30 mg sågs en viss ökning av AUC-värdet proportionellt mot dosen. Dosöverproportionaliteten beror sannolikt på mättnad av den metaboliska elimineringen. Steady state-nivåer uppnåddes efter 1-2 månader med alla doseringsscheman som testades (0,1–5,0 mg dagligen).

Särskilda populationer

Äldre

Åldern påverkar inte farmakokinetiken av letrozol.

Nedsatt njurfunktion

I en studie omfattande 19 frivilliga försökspersoner med varierande njurfunktion (24 timmars kreatininclearance 9–116 ml/min) sågs ingen påverkan på farmakokinetiken av letrozol efter en enkeldos av 2,5 mg. Utöver studien ovan som utvärderade påverkan av nedsatt njurfunktion på letrozol utfördes en kovariatanalys på data från två pivotala studier (studie AR/BC2 och studie AR/BC3). Inget statistiskt signifikant samband påvisades mellan beräknat kreatininclearance (CLcr) [Studie AR/BC2, intervall: 19–187 ml/min; Studie AR/BC3, intervall: 10–180 ml/min] och dalvärden av letrozol i plasma vid steady state (C_{min}). Vidare sågs inga tecken på en negativ effekt av letrozol på CLcr eller en försämring av njurfunktionen i data från studie AR/BC2 och studie AR/BC3 på metastaserande bröstcancer i andra linjen.

Därför krävs ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion ($CLcr \geq 10$ ml/min). Begränsad information finns tillgänglig hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($CLcr < 10$ ml/min).

Nedsatt leverfunktion

I en liknande studie på personer med varierande leverfunktion var medelvärdet för AUC hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) 37% högre än hos personer med normal leverfunktion, men fortfarande inom samma område som hos personer utan nedsatt leverfunktion. I en studie där letrozols farmakokinetik hos åtta män med levercirros och allvarlig leversjukdom (Child-Pugh C) jämfördes med den hos friska frivilliga (N=8) efter administration av en peroral singeldos, steg AUC och $t_{1/2}$ 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 hållpunkter för systemisk eller organspecifik toxicitet ej framkommit.

Letrozol uppvisar låg akut toxicitet hos gnagare som exponerats för upp till 2000 mg/kg. Hos hund orsakar letrozol måttliga toxiska symtom vid dosen 100 mg/kg.

I kroniska toxicitetsstudier på råttor och hund under upp till 12 månader observerades huvudsakligen effekter som kan tillskrivas substansens farmakologiska effekt. Ingen-biverkan-nivån (no-adverse-effect-level) var 0,3 mg/kg hos båda dessa djurslag.

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

Ingen gentoxicitet har påvisats i mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*.

I en karcinogenicitetsstudie omfattande 104 veckor observerades inga behandlings-relaterade tumörer hos hanråttor. Hos honråttor sågs en minskad förekomst av benigna och maligna mammatumörer vid alla dosnivåer.

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

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

De prekliniska observationerna begränsades till sådana som sammanhänger med letrozols farmakologiska effekt, då denna är den enda humana säkerhetsaspekten som kan beläggas i djurexperiment.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnor:

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Hypromellos (E464)

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Natriumstärkelseglykolat
Vattenfri kolloidal kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Dragering (Opadry 03B82927 gul)

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Järnoxid, gul (E172)
Makrogol
Talk (E553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/PVC-PVdC-blister

Förpackningsstorlekar: 10 tabletter, 14 tabletter, 28 tabletter, 30 tabletter, 50 tabletter, 60 tabletter, 84 tabletter, 90 tabletter, 98 tabletter, 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga speciella anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24953

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.03.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 30.06.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.03.2022