

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Letrozol ratiopharm 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg letrotsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 62,0 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Keltainen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Varhaisvaiheen hormonireseptoriposiitiivisen, invasiivisen rintasyövän liitännäishoito postmenopausaalisilla naisilla.
- Hormoniriippuva isen, invasiivisen rintasyövän jatkettu liitännäishoito postmenopausaalisilla naisilla, jotka ovat aiemmin saaneet viiden vuoden ajan tavanomaista tamoksifeeniliitännäishoitoa.
- Pitkälle edenneen, hormoniriippuva isen 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.
- Hormonireseptoriposiitiivista, HER-2-negatiivista rintasyöpää sairastavien postmenopausaalisten naisten neoadjuvanttihoito, kun kemoterapia ei sovi eikä välitön leikkaus ole aiheellinen.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Suositeltu letrotsoliannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Jos rintasyöpä on pitkälle edennyt tai etäpesäkkeinen, letrotsolihoitoa on jatkettava, kunnes syövän etenemisestä on selviä merkkejä.

Liitännäishoidossa ja jatkettussa liitännäishoidossa letrotsolivalmistetta on käytettävä viiden vuoden ajan tai kunnes syöpä uusiutuu, riippuen siitä, kumpi näistä tapahtuu ensin.

Liitännäishoidossa voidaan harkita myös sekventiaalista hoito-ohjelmaa (letrotsolia kahden vuoden ajan, ja sen jälkeen tamoksifeenia kolmen vuoden ajan) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

Pediatriset potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

Letrotsoliannostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla, kun kreatiniini-puhdistuma on ≥ 10 ml/min. Munuaisten vajaatoimintatapauksista, joissa kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min, ei ole riittävästi tietoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

Letrozol ratiopharm 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit otetaan suun kautta, joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Menopausaalinen status

Jos potilaan menopausaalinen status on epävarma, LH-, FSH- ja/tai estradiolipitoisuudet on arvioitava ennen letrotsolihoiton aloittamista. Letrotsolia saa käyttää vain postmenopausaalisten naisten hoitoon.

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Jännetulehdus ja jännerepeämä

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

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 CYP2A6-isoentsyymin toimintaa ja kohtalaisesti myös 2C19-isoentsyymin toimintaa, mutta ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta. Näin ollen varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden eliminaatio tapahtuu pääasiassa näiden isoentsyymien välityksellä, ja joiden terapeutinen leveys on pieni (esim. fenytoiini, klopidogreeli).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Perimenopausaaliset naiset ja naiset, jotka voivat saada lapsia

Letrotsolia 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

epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Letrotsolin käyttö 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 pois sulkea.

Letrotsolin käyttö 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

Letrotsolilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Letrotsolin käytön yhteydessä on havaittu väsymystä, heitehuimausta ja melko harvoin uneliaisuutta, joten ajamisen ja koneiden käytön suhteen suositellaan varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Letrotsolin haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat pääasiassa kliinisissä tutkimuksissa kerättyihin tietoihin.

Haittavaikutuksia esiintyi letrotsolihoitoa saaneista potilaista enintään noin kolmasosalla etäpesäkkeistä tautia sairastavista ja noin 80 %:lla liitännäishoidossa ja jatkettussa liitännäishoidossa. 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 letrotsolihoidon aikana, ovat luustotapahtumat, kuten osteoporoosi ja/tai luunmurtumat, sekä sydän-verisuonitapahtumat (mm. aivoverenkierto- ja tromboemboliatapahtumat). Näiden haittavaikutusten esiintyvyydet on kuvattu taulukossa 1.

Taulukoitu luettelo 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).

<i>Infektiot</i>	
Melko harvinaiset:	virtsatietulehdukset

<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>	
Melko harvinaiset:	kasvainkipu ¹
<i>Veri ja imukudos</i>	
Melko harvinaiset:	leukopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Yleisyys tuntematon:	anafylaktiset reaktiot
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	
Hyvin yleiset:	hyperkolesterolemia
Yleiset:	ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Yleiset:	masennus
Melko harvinaiset:	ahdistuneisuus (mukaan lukien hermostuneisuus), ärtyneisyys
<i>Hermosto</i>	
Yleiset:	päänsärky, heitehuimaus
Melko harvinaiset:	uneliaisuus, unettomuus, muistihäiriöt, dysestesia (mukaan lukien parestesia, hypestesia), dysgeusia, aivoverenkiertotapahtumat, karpaalikanavaoireyhtymä
<i>Silmät</i>	
Melko harvinaiset:	kaihi, silmien ärsytys, näön hämärtyminen
<i>Sydän</i>	
Yleiset:	sydämentykytys ¹
Melko harvinaiset:	takykardia, iskeemiset sydäntapahtumat (mukaan lukien uusi tai pahentunut <i>angina pectoris</i> , leikkauhoitoa vaativa <i>angina pectoris</i> , sydäninfarkti ja sydänlihasiskemia)
<i>Verisuonisto</i>	
Hyvin yleiset:	kuumat aallot
Yleiset:	hypertensio
Melko harvinaiset:	tromboflebiitti (mukaan lukien pinnalliset ja syvät laskimotromboflebiitit)
Harvinaiset:	keuhkoemboliat, valtimotromboosi, aivoinfarkti
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Melko harvinaiset:	hengenahdistus, yskä
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleiset:	pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt ¹ , ummetus, vatsakipu, ripuli, oksentelu
Melko harvinaiset:	suun kuivuus, suutulehdus ¹
<i>Maksa ja sappi</i>	
Melko harvinaiset:	maksaentsyymiarvojen nousu, hyperbilirubinemia, ikterus
Yleisyys tuntematon:	maksatulehdus
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Hyvin yleiset:	hyperhidroosi
Yleiset:	alopesia, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen, makulopapulaarinen, psoriforminen ja rakkulainen), kuiva iho
Melko harvinaiset:	kutina, nokkosihottuma
Yleisyys tuntematon:	angioedeema, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, <i>erythema multiforme</i>
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Hyvin yleiset:	nivelkipu
Yleiset:	lihaskipu, luukipu ¹ , osteoporoosi, luunmurtumat, niveltulehdus
Melko harvinaiset:	jännetulehdus
Harvinaiset:	jännerepeämä
Yleisyys tuntematon:	napsusormisuus
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	

Melko harvinaiset:	pollakiuria
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
Yleiset:	verenvuoto emättimestä
Melko harvinaiset:	eritevuoto emättimestä, emättimen kuivuus, rintojen kipu
<i>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleiset:	väsymys (mukaan lukien astenia, huonovointisuus)
Yleiset:	ääreisosien turvotus, rintakipu
Melko harvinaiset:	yleinen turvotus, limakalvojen kuivuminen, jano, kuume
<i>Tutkimukset</i>	
Yleiset:	painon nousu
Melko harvinaiset:	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 letrotsolia verrataan tamoksifeenimonoterapiaan tai sekventiaaiseen letrotsoli- ja tamoksifeenihoitoon.

Taulukko 2 Letrotsoliliitännäishoito vs. tamoksifeenimonoterapia – haittavaikutukset, joiden esiintyvyydessä on merkitseviä eroja

	Letrotsoli, ilmaantuvuus		Tamoksifeeni, ilmaantuvuus	
	n = 2 448		n = 2 447	
	Hoidon aikana (mediaani 5 vuotta)	Milloin tahansa satunnaistamisen jälkeen (mediaani 8 vuotta)	Hoidon aikana (mediaani 5 vuotta)	Milloin tahansa satunnaistamisen jälkeen (mediaani 8 vuotta)
Luunmurtumat	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
Osteoporoosi	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
Tromboemboliset tapahtumat	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Sydäninfarktit	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Endometriumhyperplasia / syöpä	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %

Huom! Ajanjaksoon "hoidon aikana" sisältyy 30 vrk:n jakso viimeisen annoksen jälkeen. Termiin "milloin tahansa" sisältyy seurantajakso tutkimuslääkityksen päättymisen tai keskeyttämisen jälkeen. Erot perustuvat riskisuhteisiin ja 95 %:n luottamusväleihin.

Taulukko 3 Sekventiaalinen hoito vs. letrotsolimoterapia – haittatapahtumat, joiden esiintyvyydessä on merkitseviä eroja

	letrotsoli-monoterapia	letrotsoli -> tamoksifeeni	tamoksifeeni -> letrotsoli
	n = 1 535	n = 1 527	n = 1 541
	5 vuotta	2 vuotta -> 3 vuotta	2 vuotta -> 3 vuotta
Luunmurtumat	10,0 %	7,7 %	9,7 %
Kohdun limakalvon proliferatiiviset häiriöt	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**

Hyperkolesterolemia	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Kuumat aallot	37,6 %	41,7 %**	43,9 %**
Verenvuodot emättimestä	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
* Merkitsevästi vähemmän kuin letrotsolimonoterapian yhteydessä ** Merkitsevästi enemmän kuin letrotsolimonoterapian yhteydessä Huom! Raportointiaikaan kuului hoitajakso ja hoidon lopettamisen jälkeiset 30 vuorokautta.			

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sydämeen liittyvät haittavaikutukset

Taulukossa 2 esitettyjen tietojen lisäksi liitännäishoidossa on ilmoitettu seuraavia haittatapahtumia (hoidon mediaanikesto 60 kuukautta + 30 vuorokautta): 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 liitännäishoidossa letrotsolin (hoidon mediaanikesto viisi vuotta) ja lumelääkkeen (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 %), tromboembolinen tapahtuma* (0,9 % vs. 0,3 %), aivohalvaus/TIA-kohtaus* (1,5 % vs. 0,8 %).

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

Luustoon liittyvät haittavaikutukset

Luustoon liittyvät turvallisuustiedot liitännäishoidossa, ks. taulukko 2.

Jatketun liitännäishoidon 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 viisi vuotta ja lumeryhmässä kolme vuotta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yksittäisiä letrotsoliyliannostustapauksia on raportoitu.

Spesifistä yliannostuksen hoitoa ei tunneta. Hoidon on oltava 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

Endokrinologiassa hoidossa tuumorivasteen saavuttaminen edellyttää estrogeenivälitteisen kasvustimulaation poistamista, kun kasvainkudoksen kasvu riippuu estrogeenista. Postmenopausaalisilla naisilla estrogeeni muodostuu lähinnä aromataasientsyymin välityksellä. Aromataasi muuntaa lisämunuaisen androgeenit – lähinnä androsteenidionin ja testosteronin – estroniksi ja estradioliksi. Spesifisellä aromataasin estolla voidaan siis saavuttaa estrogeenisynteesin suppressio ääreiskudoksissa ja itse syöpäkudoksessa.

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

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

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

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

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

Liitännäishoito

BIG 1-98-tutkimus

Kaksoissokkoutetussa BIG 1-98-monikeskustutkimuksessa yli 8 000 postmenopausaalista naista, joilla oli hormoneireseptoriposiivinen varhaisvaiheen rintasyöpä, satunnaistettiin saamaan jotakin seuraavista hoidoista:

- A. tamoksifeeni viiden vuoden ajan,
- B. letrotsoli viiden vuoden ajan,
- C. tamoksifeeni kahden vuoden ajan, minkä jälkeen letrotsoli kolmen vuoden ajan,
- D. letrotsoli kahden vuoden ajan, minkä jälkeen tamoksifeeni kolmen 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.

Tehotulokset 26 ja 60 kuukauden 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 kuukautta ja seuranta-ajan mediaani 26 kuukautta, sekä kun hoidon mediaanikesto oli 32 kuukautta ja seuranta-ajan mediaani 60 kuukautta.

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

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

Pääanalyysi						
	Seuranta-ajan mediaani 26 kk			Seuranta-ajan mediaani 60 kk		
	Letrotsoli n = 4 003	Tamoksifeeni n = 4 007	HR ¹ (95 % CI) P	Letrotsoli n = 4 003	Tamoksifeeni n = 4 007	HR ¹ (95 % CI) P
Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) - tapahtumat (tutkimus-suunnitelman määritelmä ²)	351	428	0,81 (0,70-0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77-0,96) 0,008
Kokonaiseloonjääminen (toissijainen) - tapahtuma Kuolemantapaukset	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 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen (vain monoterapiaryhmät)

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

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

	Letrotsoli n = 2 463	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 systeemisiin etäpesäkkeisiin (toissijainen) kuolemat	301	342	0,86 (0,74-1,01)	0,06
kokonaiselossaolo (toissijainen päätetapahtuma) – kuolemantapausten määrä	393	436	0,89 (0,77-1,02)	0,08
rajattu tautivapaan eloonjäämisen analyysi ³	626	649	0,83 (0,74-0,92)	
rajattu kokonaiseloonjäämisen analyysi ³	393	419	0,81	

			(0,70-0,93)	
--	--	--	-------------	--

¹ Logrank-testi, ositettu satunnaistamisryhmän ja kemoterapian käytön (kyllä/ei) mukaan

² Tautivapaan eloonjäämisen 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 peräkkäisten tamoksifeeni- ja letrotsolihoitojen mahdollista paremmuutta verrattuna monoterapiaan. Kyseessä oli BIG 1-98 -tutkimuksen toinen ensisijainen tutkimuskysymys. Toiseen hoitoon siirtymisen jälkeen tautivapaassa eloonjäämisessä (DFS), kokonaiseloonjäämisessä (OS), elossaolossa ilman systeemistä tautia (SDFS) ja etäpesäkkeettömässä elossaolossa ei ollut merkitseviä eroja verrattuna monoterapiaan (taulukko 6).

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

	n	Tapahtumien lkm ¹	Riskisuhde (HR) ²	(97,5 % CI)	p-arvo Coxin malli
[Letrotsoli ->] Tamoksifeeni	1 460	254	1,03	(0,84-1,26)	0,72
Letrotsoli	1 464	249			

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

² Korjattu kemoterapian käytön mukaan

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

Taulukko 7 Sekventiaalisten hoitojen analyysi satunnaistamisesta: 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	Tamoksifeeni ²
Potilaiden lukumäärä	1 540	1 548
Potilaat, joilla on tautivapaan elossaolon (DSF) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)	330	353
Riskisuhde (HR) ¹ (99 % CI)	0,92 (0,75 - 1,12)	
¹ Korjattu kemoterapian käytön mukaan (kyllä/ei)		
² 626 potilaista (40 %) siirtyi letrotsolihoitoon, kun tamoksifeeniryhmän sokkoutus oli purettu vuonna 2005		

Tutkimus-D2407

Tutkimus-D2407 on myyntiluvan myöntämisen jälkeen suoritettu, 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 kuukauden kohdalla todettiin ensisijaisen päätemuuttujan osalta tilastollisesti merkitsevä ero: lannerangan (L2-L4) luuntiheys pieneni letrotsoliryhmässä 4,1 % (mediaani) ja suureni tamoksifeeniryhmässä 0,3 % (mediaani).

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

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

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

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

Jatkettu adjuvanttihoito (MA-17)

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

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

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

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

Lopullinen analyysi, joka suoritettiin 62 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen, vahvisti rintasyövän uusiutumiskäyttöä merkitsevästi pienentämisen letrotsolihoitoon avulla.

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

	Seuranta-ajan mediaani 28 kk ¹			Seuranta-ajan mediaani 62 kk		
	Letrotsoli n = 2 582	Lumelääke n = 2 586	HR (95 % CI) ² p-arvo	Letrotsoli n = 2 582	Lumelääke n = 2 586	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)
Neljän vuoden tautivapaa eloonjääminen	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Tautivapaa elossolo³, 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)
Viiden vuoden tautivapaa eloonjääminen	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	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56-1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95-1,36)
Kuolemat ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1 %)	170 ⁶ (6,6 %)	0,78 (0,64-0,96)

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

¹ Kun tutkimuksen sokkoutus purettiin vuonna 2003, lumelääkeryhmään satunnaistetuista potilaista 1 551 (60 % vaihtoon soveltuneista, eli tautivapaista potilaista) siirtyi letrotsolihoitoon 31 kuukauden (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 hoitovaihtoehdellä rajattuna

⁵ Seuranta-ajan mediaani 62 kuukautta.

⁶ Seuranta-ajan mediaani mahdolliseen hoidonvaihtohetkeen asti 37 kuukautta.

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

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

Elämänlaatuosatutkimuksen päivitettyissä tuloksissa eri hoitojen välillä ei ollut merkitseviä eroja fyysisen eikä psyykkisen osa-alueen kokonaispisteissä eikä SF-36-asteikon missään osapisteissä. Merkitsevästi useammat letrotsoli- kuin lumeryhmän naiset ilmoittivat estrogeenivajeesta johtuvia oireitaan (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 letrotsolia 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 % letrotsoliryhmän potilaista ja 36 % tamoksifeeniryhmän potilaista 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 hoitajakson aikana tauti eteni kliinisen arvion mukaan 12 %:lla letrotsoliryhmän potilaista ja 17 %:lla tamoksifeeniryhmän potilaista.

Ensilinjan hoito

Kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa verrattiin 2,5 mg letrotsolia ja 20 mg tamoksifeenia 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), sekä objektiivista kokonaisvastetta, aikaa hoidon epäonnistumiseen ja kliinistä hyötyä.

Tulokset esitetään yhteenvedona taulukossa 9.

Taulukko 9: Tulokset 32 kuukauden seurannan kohdalla (mediaani)

Muuttuja	Tilastollinen arviointi	Letrotsoli n = 453	Tamoksifeeni n = 454
Aika taudin etenemiseen	mediaani	9,4 kk	6,0 kk
	(mediaanin 95 % CI)	(8,9–11,6 kk)	(5,4–6,3 kk)
	riskisuhde (HR)	0,72	
	(riskisuhteen 95 % CI)	(0,62–0,83)	
	<i>P</i>	< 0,0001	
Objektiivinen hoitovaste (ORR)	täydellinen/osittainen vaste CR+PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(vasteen 95 % CI)	(28–36 %)	(17–25 %)
	ristitulosuhde (OR)	1,78	
	(ristitulosuhteen 95 % CI)	(1,32–2,40)	
	<i>P</i>	0,0002	

Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkittävästi pidempi ja hoitovaste merkittävästi suurempi letrotsolihoitolla riippumatta siitä, oliko liitännäishoitona käytetty antiestrogeenia. Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkittävästi pidempi letrotsolihoitolla riippumatta taudin pääasiallisesta sijainnista. Etenemiseen kuluneen ajan mediaani oli letrotsoliryhmässä 12,1 kuukautta ja tamoksifeeniryhmässä 6,4 kuukautta, jos tauti sijaitsi ainoastaan pehmytkudoksessa, ja letrotsoliryhmässä 8,3 kuukautta ja tamoksifeeniryhmässä 4,6 kuukautta, 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 kuukauden kuluessa. Toiseen hoitoon siirtymiseen kuluneet mediaaniajat olivat 17 kuukautta (letrotsolihoitosta tamoksifeeniin) ja 13 kuukautta (tamoksifeenista letrotsolihoitoon).

Käytettäessä letrotsolia pitkälle edenneen rintasyövän ensisijaishoidossa kokonaiseloonjäämisen mediaani oli 34 kuukautta, kun vertailuarvo tamoksifeenilla oli 30 kuukautta (logrank-testi $p = 0,53$, ei merkittävä). Letrotsolin kokonaiseloonjäämishyödyn puuttuminen saattaa johtua vaihtovuoroisesta (crossover) tutkimusasetelmästä.

Toisen linjan hoito

Kahdessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin potilaina oli aiemmin antiestrogeeneilla hoidettuja, pitkälle edennyt 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 merkittävää eroa ajassa taudin etenemiseen ($p = 0,07$). Letrotsoli 2,5 mg oli tilastollisesti merkittävästi parempi kuin megestroliasetaatti objektiivisessa

kokonaistuumorivasteessa (24 % vs. 16 %, $p = 0,04$) ja ajassa hoidon epäonnistumiseen ($p = 0,04$).

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 aminoglutetimidin ajassa taudin etenemiseen ($p = 0,008$), ajassa hoidon epäonnistumiseen ($p = 0,003$) ja kokonais-eloonjäämisessä ($p = 0,002$).

Miesten rintasyöpä

Letrotsolin käyttöä miesten rintasyövän hoidossa ei ole tutkittu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Letrotsoli sitoutuu plasman proteiineihin noin 60-prosenttisesti, pääasiassa albumiiniin (55 %). Letrotsolin pitoisuus punasoluissa on noin 80 % sen pitoisuudesta plasmassa. 2,5 mg ^{14}C -merkityn letrotsoliannoksen jälkeen noin 82 % plasman radioaktiivisuudesta oli kanta-aineen muodossa. Systeeminen metaboliittialtistus on siis pieni. Letrotsoli jakaantuu kudoksiin nopeasti ja suuressa määrin. 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 verenkiertoon (n. 90 l/h) nähden. CYP3A4- ja CYP2A6- isoentsyymien on havaittu pystyvän muuttamaan letrotsolia kyseiseksi metaboliitiksi. Vähäisempien, tunnistamattomien metaboliittien muodostus sekä suora munuaisteitse ja ulosteeseen tapahtuva eliminaatio ovat merkitykseltään vähäisiä letrotsolin kokonaiseliminaatiossa. Kahden viikon kuluessa ^{14}C -merkityn 2,5 mg letrotsoliannoksen antamisesta terveille postmenopausaalille koehenkilöille $88,2 \pm 7,6$ % radioaktiivisuudesta havaittiin virtsassa ja $3,8 \pm 0,9$ % ulosteessa. Vähintään 75 % virtsaan 216 tunnin kuluessa erittyneestä radioaktiivisuudesta ($84,7 \pm 7,8$ % annoksesta) oli peräisin karbinolimetaboliitin glukuronidista, noin 9 % kahdesta tunnistamattomasta metaboliitista ja 6 % muuttumattomasta letrotsolista.

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Letrotsolin farmakokinetiikan on todettu olevan lineaarinen suhteessa annoskokoan aina 10 mg:n suun kautta otettuihin kerta-annoksiin saakka (annosväli: 0,01–30 mg). Myös päivittäin suun kautta otettujen annosten farmakokinetiikka oli lineaarinen aina 1,0 mg:n annoksiin asti (annosväli: 0,1 – 5 mg). 30 mg:n suun kautta otetun kerta-annoksen jälkeen havaittiin annoskokoan nähden hieman odotettua suurempaa AUC-arvoa. Tämä annoksen kasvuun nähden suurempi AUC-arvon nousu johtuu todennäköisesti metabolisen eliminaatioreitin saturoitumisesta. Vakaat pitoisuustasot saavutettiin 1 - 2 kuukauden hoidon jälkeen kaikilla tutkituilla annostasoilla (0,1 - 5,0 mg/vrk).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Ikä ei vaikuttanut letrotsolin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

Rotilla tehdyssä, 104 viikkoa kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa urosrotilla ei havaittu lääkkeestä johtuvia kasvaimia. Naarasrotilla hyvän- ja pahanlaatuisten nisäkasvainten ilmaantuvuus pieneni kaikilla letrotsoliannostasoilla.

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumitärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Hypromelloosi
Hydroksipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti
Talkki
Puu villansiemenöljy
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

48 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/Al-läpipainopakkaus

Pakkauskoot:

10, 28, 30, 98 tai 100 (10 x 10) kalvopäällysteistä tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28180

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.9.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.4.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.5.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Letrozol ratiopharm 2,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg letrozol.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 62 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Gul, rund och bikonvex tablett.

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 status, som tidigare har behandlats med antiöstroger.
- Neo-adjuvant 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 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).

Neo-adjuvant 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.

Pediatrisk population

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av letrozol krävs hos patienter med njurinsufficiens och kreatininclearance på minst 10 ml/min. Det finns inte tillräckligt med data tillgängligt vid nedsatt njurfunktion när kreatininclearance är lägre än 10 ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Letrozol ratiopharm 2,5 mg filmdragerade tabletter ska tas peroralt och kan tas med eller utan mat.

Om patienten glömmet bort en dos, ska hen ta den så fort som glömskan upptäckts. Om det redan strax är dags för nästa dos (inom 2–3 timmar), ska den bortglömda dosen lämnas bort och patienten återgå till normal och regelbunden dosering igen fr.o.m. följande dos. Dubbel dos får inte tas, eftersom dygnsdoser som överskrider den rekommenderade dosen på 2,5 mg konstaterats öka den systemiska exponeringen i förhållandevis mer än själva dosökningen (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 en 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 utförd med bendensiometer innan adjuvant eller förlängd adjuvant behandling påbörjas, samt regelbundet följas upp under och efter behandlingen med letrozol avseende utveckling av osteoporos. 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 senrupturer

Tendinit och senrupturer är möjliga (sällsynta). Patienterna ska följas noggrant och adekvata åtgärder (t.ex. immobilisering) vidtas för de senor som drabbats (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).

Hjälpämnen

Laktos

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolismen av letrozol medieras delvis av CYP2A6 och CYP3A4. Cimetidin, en svag, ospecifik hämmare av CYP450, påverkade inte plasmakoncentrationen 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 CYP2A6-isoenzymen och, i viss mån, 2C19, men den kliniska betydelsen av detta är okänd. Försiktighet ska därför iakttas vid samtidig administrering av 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 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 klar 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, avvikande yttre könsorgan) 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 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 produktion av östrogen. Hos premenopausala kvinnor leder en 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 en mindre 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 högst cirka en tredjedel av patienterna 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 betydande biverkningar som kan förekomma med letrozol är skelettrelaterade biverkningar, såsom benskörhet och/eller benfrakturer, och kardiovaskulära biverkningar (inklusive cerebrovaskulära och tromboemboliska händelser). 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 marknadsintroduktion av letrozol.

Tabell 1

Biverkningarna är rangordnade efter frekvens, med den vanligast förekommande först, enligt följande definitioner: 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).

<i>Infektioner och infestationer</i>	
Mindre vanliga:	urinvägsinfektion
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>	
Mindre vanliga:	tumörsmärta ¹
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Mindre vanliga:	leukopeni
<i>Immunsystemet</i>	

Ingen känd frekvens:	anafylaktisk reaktion
<i>Metabolism och nutrition</i>	
Mycket vanliga:	hyperkolesterolemi
Vanliga:	aptitlöshet, ökad aptit
<i>Psykiska störningar</i>	
Vanliga:	depression
Mindre vanliga:	ångest (inklusive nervositet), irritabilitet
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga:	huvudvärk, yrsel
Mindre vanliga:	sömnighet, sömnlöshet, minnesstörning, dysestesi (inklusive parestesi, hypoestesi), smakförändring, cerebrovaskulära händelser, karpaltunnelsyndrom
<i>Ogon</i>	
Mindre vanliga:	katarakt, ögonirritation, dimsyn
<i>Hjärtat</i>	
Vanliga:	palpitationer ¹
Mindre vanliga:	takykardi, ischemiska hjärthändelser (inklusive debut av eller förvärrad <i>angina pectoris</i> , <i>angina pectoris</i> som kräver kirurgi, hjärtinfarkt och myokardiell ischemi)
<i>Blodkärl</i>	
Mycket vanliga:	blodvallningar
Vanliga:	hypertoni
Mindre vanliga:	tromboflebit (inklusive ytlig och djup tromboflebit)
Sällsynta:	lungemboli, arteriell trombos, cerebrovaskulär infarkt
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Mindre vanliga:	dyspné, hosta
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga:	illamående, dyspepsi ¹ , förstoppning, buksmärta, diarré, kräkning
Mindre vanliga:	muntorrhet, stomatit ¹
<i>Lever och gallvägar</i>	
Mindre vanliga:	förhöjda leverenzymmer, hyperbilirubinemi, gulsot
Ingen känd frekvens:	hepatit
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
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, <i>erythema multiforme</i>
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
Mycket vanliga:	artralgi
Vanliga:	myalgi, skelettsmärta ¹ , osteoporos, frakturer, artrit
Mindre vanliga:	tendinit
Sällsynta:	senruptur
Ingen känd frekvens:	triggerfinger
<i>Njurar och urinvägar</i>	
Mindre vanliga:	pollakiuri
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
Vanliga:	vaginal blödning
Mindre vanliga:	vaginal flytning, vaginal torrhet, smärta i bröstet
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i>	
Mycket vanliga:	trötthet (inklusive asteni, sjukdomskänsla)

Vanliga:	perifert ödem, bröstsmärta
Mindre vanliga:	generaliserat ödem, torra slemhinnor, törst, feber
<i>Undersökningar</i>	
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 i incidensen

	Letrozol, incidens		Tamoxifen, incidens	
	n = 2 448		n = 2 447	
	Under pågående behandling (median: 5 år)	När som helst efter randomiseringen (median:8 år)	Under pågående behandling (median: 5 år)	När som helst efter randomiseringen (median:8 år)
Benfraktur	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
Osteoporos	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
Tromboemboliska händelser	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Hjärtinfarkt	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Endometriell hyperplasi/cancer	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %

Obs! Termen ”under pågående behandling” inkluderar en period på 30 dygn efter den sista dosen. Termen ”när som helst efter randomiseringen” inkluderar uppföljningsperioden efter att behandlingen med prövningsmedicineringen slutförts eller avbrutits.
Skillnaderna baserar sig på riskkvoter och ett konfidensintervall på 95 %.

Tabell 3 Sekventiell behandling jämfört mot letrozol i monoterapi - biverkningar med signifikanta skillnader i incidensen

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

* Signifikant färre än med letrozol i monoterapi
** Signifikant fler än med letrozol i monoterapi
Obs! Rapporteringsperioden inkluderar själva behandlingstiden och 30 dygn efter avslutad behandling.

Beskrivning av valda biverkningar

Hjärtrelaterade biverkningar

Vid adjuvant behandling har följande biverkningar, utöver de data som presenteras i tabell 2, rapporterats (under en behandlingstid på 60 månader i median plus 30 dygn): *angina pectoris* som kräver kirurgi (letrozol 1,0 % mot tamoxifen 1,0 %), hjärtsvikt (1,1 % mot 0,6 %), hypertoni (5,6 % mot 5,7 %), cerebrovaskulär störning/TIA (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 (letrozol 0,8 % mot placebo 0,6 %), nydebuterad eller förvärrad *angina pectoris* (1,4 % mot 1,0 %), hjärtinfarkt (1,0 % mot 0,7 %), tromboemboliska händelser* (0,9 % mot 0,3 %), stroke/TIA (transient ischemisk attack)* (1,5 % mot 0,8 %).

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

Skelettrelaterade biverkningar

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: www.fimea.fi
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 specifik behandling för överdosering. Behandlingen bör vara symtomatisk och understödande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Farmakodynamisk effekt

I de fall där tillväxten av tumörvävnad är beroende av östrogener och där endokrin terapi används är eliminering 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 själva cancertumören kan därför undertryckas genom specifik hämning av enzymet aromatas.

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

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

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

Letrozol hämmar mycket specifikt aromatasaktiviteten. Hämmning 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 på 0,1 till 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 observerades ingen minskning av aldosteron- eller kortisolproduktionen. Substitution med glukokortikoider är följaktligen inte nödvändig.

Inga förändringar i plasmakoncentrationen av androgener (androstendion och testosteron) har observerats hos friska postmenopausala kvinnor efter en engångsdos på 0,1 mg, 0,5 mg eller 2,5 mg letrozol. Detsamma gäller plasmakoncentrationen av androstendion hos postmenopausala patienter som dagligen behandlats med doser på 0,1 till 5 mg. Dessa fynd indikerar att blockaden av östrogenbiosyntesen inte leder till ackumulering av androgena prekursorer. Plasmanivåerna av LH och FSH påverkas inte av letrozol, och inte heller tyreoidfunktionen 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 Huvudanalys: Sjukdomsfri och total överlevnad vid medianuppföljning i 26 månader och medianuppföljning på 60 månader (ITT population)

Huvudanalys						
	Medianuppföljning 26 månader			Medianuppföljning 60 månader		
	Letrozol n = 4 003	Tamoxifen n = 4 007	HR ¹ (95 % CI) P	Letrozol n = 4 003	Tamoxifen n = 4 007	HR ¹ (95 % CI) P
Sjukdomsfri överlevnad	351	428	0,81 (0,70 - 0,93)	585	664	0,86 (0,77 - 0,96)

(primär) - händelser (enl. protokolldefinition ²)			0,003			0,008
Total överlevnad (sekundär) Antal dödsfall	166	192	0,86 (0,70 - 1,06)	330	374	0,87 (0,75 - 1,01)

HR = hazard ratio (riskkvot); 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 utan tidigare cancerhändelser.

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 i tabell 5.

Tabell 5 Analys av monoterapiresultaten: Sjukdomsfri och total överlevnad vid en medianuppföljning på 96 månader (ITT population)

	Letrozol	Tamoxifen N=2459	Hazard Ratio ¹ (95 % CI)	p-värde
Sjukdomsfri överlevnad (primär) ²	626	698	0,87 (0,78–0,97)	0,01
Tid till fjärrmetastaser (sekundär) - dödsfall	301	342	0,86 (0,74–1,01)	0,06
Total överlevnad (sekundär) – antal 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	419	0,81 (0,70–0,93)	

¹ Logrank test, stratifierad efter 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 utan tidigare cancerhändelser.

³ Observationer i tamoxifengruppen censurerade vid tidpunkten för beslut om 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 initialt endokrin terapi (population som fick sekventiell behandling)

	n	Antal händelser ¹	Hazard Ratio ²	97,5 % CI	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 som inte är bröstcancer, efter byte/efter mer än 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 (enligt protokolldefinition)	330	319
Hazard ratio ¹ (99 % CI)	1,04 (0,85 - 1,27)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen²
Antal patienter	1 540	1 548
Antal patienter med DFS-händelser (enligt protokolldefinition)	330	353
Hazard ratio ¹ (99 % CI)	0,92 (0,75 - 1,12)	
¹ Justerat för användning av kemoterapi (ja/nej)		
² 626 patienter (40 %) böt från tamoxifen till letrozol efter studiens avblindning år 2005		

Studie D2407

Studie D2407 är en öppen, randomiserad multicenterstudie av säkerheten efter försäljningsgodkännandet med syftet att jämföra effekterna av adjuvant behandling med letrozol och tamoxifen på bentäthet (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 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 vid central granskning).

Resultaten för total bentäthet i höften var jämförbara med dem för ländryggen, men mindre uttalade.

Ingen signifikant skillnad sågs mellan behandlingarna avseende andelen frakturer: 15 % för letrozolgruppen och 17 % för tamoxifengruppen.

Medianvärdet för total kolesterolnivån i tamoxifengruppen sjönk med 16 % efter 6 månader jämfört med utgångsvärdet, 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 förmån 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 efter tidpunkten för randomiseringen.

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).

Resultaten ledde till en avblindning av studien efter den första interimanalysen, och studien fortsatte sedan med öppen studiedesign där patienterna i placeboarmen fick gå över till letrozol i upp till 5 år om de så önskade. 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 till 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 ¹			Medianuppföljning 62 månader		
	Letrozol n = 2 582	Placebo n = 2 586	HR (95 % CI) ² p-värde	Letrozol n = 2 582	Placebo n = 2 586	HR (95 % CI) ² p-värde
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 överlevnad³, 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 (riskkvot); CI = konfidensintervall

¹ När studien avblindades år 2003 bytte 1 551 patienter i placebogruppen (60 % av dem som var 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 placebogruppen.

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 höften (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 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 besvärade (i allmänhet under det första behandlingsåret) av de symptom som beror på östrogenhämning - blodvällningar och vaginal torrhet. Det symptom som besvärade de flesta patienterna i båda behandlingsgrupperna var muskelvärk, med en statistiskt signifikant skillnad till fördel för placebo.

Neoadjuvant behandling

En dubbelblind studie (P024) utfördes på 337 postmenopausala bröstcancerpatienter som randomiserades till antingen letrozol 2,5 mg 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 kirurgisk behandling. 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 en medianuppföljning på 32 månader

Variabel	Statistisk utvärdering	Letrozol n = 453	Tamoxifen n = 454
Tid till progression	median	9,4 månader	6,0 månader
	(95 % CI för median)	(8,9–11,6 månader)	(5,4–6,3 månader)
	hazard ratio (HR)	0,72	
	(95 % CI för HR)	(0,62–0,83)	
	p	< 0,0001	
Objektiv tumörrespons (ORR)	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 var 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, och 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.

Mediantiderna 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) jämförts 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 $129 \pm 20,3$ nmol/l till $98,7 \pm 18,6$ nmol/l). Absorptionsprocenten (AUC) ändras dock inte. Denna ringa inverkan på absorptionen anses ej vara av klinisk betydelse, och letrozol kan därmed tas utan hänsyn till födointag.

Distribution

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

Metabolism

Metaboliskt clearance med bildande av en farmakologiskt inaktiv karbinolmetabolit är den huvudsakliga elimineringsvägen 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 CYP3A4 och CYP2A6 kan omvandla letrozol till denna metabolit. Bildandet av små mängder oidentifierade metaboliter och direkt utsöndring via njurar och i faeces spelar endast en liten roll i den totala elimineringen av letrozol. Inom 2 veckor efter administrering av 2,5 mg ^{14}C -märkt letrozol till friska postmenopausala försökspersoner återfanns $88,2 \pm 7,6$ % av radioaktiviteten i urin och $3,8 \pm 0,9$ % i faeces. Åtminstone 75 % av den radioaktivitet som återfanns i urinen inom 216 timmar ($84,7 \pm 7,8$ % av dosen) kunde hänföras till karbinolmetabolitens glukuronid, ca 9 % till två odefinierade metaboliter och 6 % till oförändrat letrozol.

Eliminering

Den synbara terminala halveringstiden i plasma är ungefär 2 - 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 ett dagligt intag av 2,5 mg. Eftersom steady-statenivåerna förblir konstanta vid långtidsbehandling, kan man dra slutsatsen att ackumulation av letrozol inte sker vid kontinuerlig behandling.

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Särskilda populationer

Äldre patienter

Åldern påverkar inte letrozols farmakokinetik.

Nedsatt njurfunktion

I en studie hos 19 frivilliga försökspersoner med varierande grad av nedsatt njurfunktion (24 timmars kreatininclearance 9 - 116 ml/min) sågs ingen påverkan på letrozols farmakokinetik efter en engångsdos på 2,5 mg. I tillägg till denna studie som utvärderade påverkan av nedsatt njurfunktion på letrozol, utfördes en kovariat analys på data från två pivotala studier (Studie AR/BC2 och studie AR/BC3). Inget statistiskt signifikant samband påvisades mellan beräknat kreatininclearance (Cl_{cr}) [Studie AR/BC2 intervall: 19 till 187 ml/min; Studie AR/BC3 intervall: 10 till 180 ml/min] och dalvärden av letrozol i plasma vid steady state (C_{min}). Vidare sågs inga tecken på en negativ effekt av letrozol på Cl_{cr} eller en försämring av njurfunktionen i data från studie AR/BC2 och AR/BC3 på metastaserande bröstcancer i andra linjen. Därmed krävs ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion ($Cl_{cr} \geq 10$ ml/min). Den tillgängliga informationen gällande patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($Cl_{cr} < 10$ ml/min) är dock bristfällig.

Nedsatt leverfunktion

I en liknande studie hos personer med varierande leverfunktionsnedsättning, var medelvärdet för AUC hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) 37 % högre än hos dem med normal leverfunktion, men värdet låg fortfarande inom samma intervall som hos personer utan nedsatt leverfunktion. I en studie som jämförde letrozols farmakokinetik efter en peroral enkeldos till åtta män med levercirros och allvarlig leversjukdom (Child-Pugh klass C) med den hos friska frivilliga ($n = 8$), ökade 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 ingen evidens för systemisk eller organspecifik toxicitet framkommit.

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

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

Oral administrering av letrozol till honråttor resulterade i en minskad frekvens av parning och dräktigheter, samt en ökning av de pre-implantatoriska förlusterna.

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Hypromellos
Hydroxietylcellulosa
Magnesiumstearat
Talk
Bomullsfröolja
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

48 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Al-blister

Förpackningsstorlekar:

10, 28, 30, 98 och 100 (10 x 10) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28180

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.9.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 23.4.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.5.2020