

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Letrozol STADA 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg letrotsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 62,0 mg laktoosimonohydraattia ja 0,40 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Varhaisvaiheen hormonireseptoripositiivisen, invasiivisen rintasyövän adjuvanttihoito postmenopausaalisille naisille
- hormoniriippuvaisen, invasiivisen rintasyövän jatkettu adjuvanttihoito postmenopausaalisille naisille, jotka ovat saaneet aiempaa standardiadjuvanttihoitoa tamoksifeenilla 5 vuoden ajan
- pitkälle edenneen hormoniriippuvaisen rintasyövän hoito postmenopausaalisille naisille, jotka eivät ole aiemmin saaneet rintasyöpään lääkehoitoa
- pitkälle edenneen rintasyövän hoito luonnollisessa tai keinotekoisesti aiheutetussa postmenopausaalivaiheessa oleville naisille, joiden sairaus on uusiutunut tai etenee ja joita on aikaisemmin hoidettu antiestrogeneilla
- hormonireseptoripositiivista, 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

Suositteltu letrotsoliannos on 2,5 mg kerran päivässä. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä hoidettaessa.

Jos rintasyöpä on pitkälle edennyt tai etäpesäkkeinen, Letrozol Stada -hoitoa on jatkettava, kunnes syöpä etenee.

Liitännäishoidossa ja jatkatussa liitännäishoidossa Letrozol Stada -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).

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

Pediatriset potilaat

Letrozol Stada -valmistetta ei suositella käytettäväksi lasten eikä nuorten hoitoon. Letrozol Stada -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja enintään 17 vuoden ikäisten nuorten hoiossa ei ole osoitettu. Saatavilla on vain rajallisesti tietoa. Ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Jos potilas unohtaa annoksen, hänen on otettava se heti huomattessaan unohtuksensa. Jos kuitenkin on jo melkein seuraavan annoksen aika (2-3 tunnin kuluessa), on unohtunut annos jätettävä ottamatta ja potilaan palattava normaaliin säännölliseen ottoaikatauluunsa 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 varotoimet

Menopausaalinen status

Jos potilaan menopausaalinen status on epävarma, LH-, FSH- ja/tai estradiolipitoisuus on arvioitava ennen letrotsolihoiosn aloittamista. Letrotsolia saa käyttää vain postmenopausaalisten naisten hoiosn.

Munuaisten vajaatoiminta

Letrotsolia ei ole tutkittu riittävän monilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min. Näiden potilaiden mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkoin ennen letrotsolin käyttöä.

Maksan vajaatoiminta

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

Vaikutukset luustoon

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 seurattavaan letrotsolihoiosn aikana ja sen jälkeen.

Osteoporoosin hoito tai ehkäisy aloitetaan tarvittaessa, ja huolellinen seuranta on tarpeen. Liitännäishoidossa voidaan harkita myös sekventiaalista hoito-ohjelmaa (letrotsoli 2 vuoden ajan ja sen jälkeen tamoksifeeni 3 vuoden ajan) potilaan turvallisuusprofiilista riippuen (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.1).

Jännetulehdus ja jännerepeämä

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

Muut varoitukset

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

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 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 terapeuttinen 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). Letrotsolihoidon aikana on ilmoitettu munasarjatoiminnan elpymistä huolimatta selkeästi postmenopausaalisesta statuksesta hoidon alussa, joten asianmukaisesta raskauden ehkäisystä on keskusteltava tarvittaessa.

Raskaus

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

Letrotsoli on 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.

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Letrotsolilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska letrotsolin käytön yhteydessä on havaittu väsymystä ja heitehuimausta sekä melko harvoin uneliaisuutta, autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on noudatettava 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 listaus haittavaikutuksista

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

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

Taulukko 1

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaisessa järjestyksessä, yleisin ensimmäiseksi, seuraavan jaottelun mukaan: 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 harvinaiset:	Virtsatietulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Melko harvinaiset:	Kasvainkipu ¹
Veri ja imukudos	
Melko harvinaiset:	Leukopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon:	Anafylaktinen reaktio

Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset:	Hyperkolesterolemia
Yleiset:	Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt	
Yleiset:	Masennus
Melko harvinaiset:	Ahdistuneisuus (mukaan lukien hermostuneisuus), ärtyneisyys
Hermosto	
Yleiset:	Päänsärky, heitehuimaus
Melko harvinaiset:	Uneliaisuus, unettomuus, muistihäiriöt, dysestesia (mukaan lukien parestesia, hypestesia), makuhäiriöt, aivoverenkiertotapahtumat, rannekanavaoireyhtymä
Silmät	
Melko harvinaiset:	Kaihi, silmien ärtyminen, näön hämärtyminen
Sydän	
Yleiset:	Sydämentykytys ¹ ,
Melko harvinaiset:	Takykardia, iskeemiset sydäntapahtumat (mukaan lukien uusi tai pahentunut angina pectoris, leikkaushoitoa vaativa angina pectoris, sydäninfarkti ja sydänlihasiskemia)
Verisuonisto	
Hyvin yleiset:	Kuumat aallot
Yleiset:	Hypertensio
Melko harvinaiset:	Tromboflebiitti (mukaan lukien pinnalliset ja syvät laskimotromboflebiitit)
Harvinaiset:	Keuhkoembolia, valtimotromboosi, aivoinfarkti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinaiset:	Hengenahdistus, yskä
Ruoansulatuselimistö	
Yleiset:	Pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt ¹ , ummetus, vatsakipu, ripuli, oksentelu
Melko harvinaiset:	Suun kuivuus, suutulehdus ¹
Maksa ja sappi	
Melko harvinaiset:	Maksaentsyymiarvojen nousu, hyperbilirubinemia, ikterus
Tunteeton:	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleiset:	Lisääntynyt hikoilu
Yleiset:	Alopesia, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen, makulopapulaarinen, psoriforminen ja rakkulainen), kuiva iho
Melko harvinaiset:	Kutina, nokkosihottuma
Tunteeton:	Angioedeema, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleiset:	Nivelkipu
Yleiset:	Lihaskipu, luukipu ¹ , osteoporoosi, luunmurtumat, niveltulehdus
Melko harvinaiset:	Jännetulehdus
Harvinaiset:	Jännerepeämä
Tunteeton:	Napsusormisuus
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset:	Tihentynyt virtsaamistarve
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleiset:	Verenvuoto emättimestä
Melko harvinaiset:	Eritevuoto emättimestä, emättimen kuivuus, rintojen kipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset:	Väsymys (mukaan lukien astenia, huonovointisuus)
Yleiset:	Ääreisosien turvotus, rintakipu
Melko harvinaiset:	Yleinen turvotus, limakalvojen kuivuminen, jano, kuume
Tutkimukset	
Yleiset:	Painonnousu

Melko harvinaiset:	Painon lasku
--------------------	--------------

¹ Ilmoitettu ainoastaan etäpesäkkeistä tautia sairastaneilla

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

Taulukko 2 Letrotsoliliittämissä hoito vs. tamoksifeeni ainoana hoitona – haittavaikutukset, joiden esiintyvyydessä merkitseviä eroja

	Letrotsoli, ilmaantuvuus		Tamoksifeeni, ilmaantuvuus	
	N = 2448		N = 2447	
	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 %
Tromboemboliatapahtumat	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Sydäninfarktit	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Endometriumihyperplasia/syöpä	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %

Huom. Ajanjaksoon ”hoidon aikana” sisältyy 30 vrk:n jakso viimeisen annoksen jälkeen. Termiin ”milloin tahansa” kuuluu seurantajakso tutkimuslääkitysjakson loppumisen tai sen keskeyttämisen jälkeen.

Erot perustuvat riskisuhteisiin sekä 95 %:n luottamusväleihin.

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

	Letrotsoli ainoana hoitona	Letrotsoli -> tamoksifeeni	Tamoksifeeni -> letrotsoli
	N = 1535	N = 1527	N = 1541
	5 vuotta	2 vuotta -> 3 vuotta	2 vuotta -> 3 vuotta
Luunmurtumat	10,0 %	7,7 %	9,7 %
Endometriumihyperplasia	0,7 %	3,4 %	1,7 %
Hyperkolesterolemia	52,5 %	44,2 %	40,8 %
Kuumat aallot	37,6 %	41,7 %	43,9 %
Verenvuoto emättimestä	6,3 %	9,6 %	12,7 %

* Merkitsevästi vähemmän kuin käytettäessä pelkkää letrotsolia
 ** Merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä pelkkää letrotsolia
 Huom. Raportointiaikaan kuuluu hoitoaika ja hoidon lopettamisen jälkeiset 30 vrk.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sydämeen kohdistuvat haittavaikutukset

Taulukossa 2 esitettyjen tietojen lisäksi liittämissä hoidossa 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 liittämissä hoidossa letrotsolin (hoidon mediaanikesto 5 vuotta) ja lumelääkkeen käytön yhteydessä (hoidon mediaanikesto 3 vuotta) on ilmoitettu seuraavia haittatapahtumia: leikkaushoitoa vaativa angina

pectoris (letrotsoli 0,8 % vs. lume 0,6 %), uusi tai pahentunut angina pectoris (1,4 % vs. 1,0 %), sydäninfarkti (1,0 % vs. 0,7 %), tromboemboliatapahtuma* (0,9 % vs. 0,3 %), aivohalvaus/TIA-kohtaus* (1,5 % vs. 0,8 %).

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

Luustoon kohdistuvat haittavaikutukset

Luustoon liittyvät turvallisuustiedot liitännäishoidossa, ks. taulukko 2.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yksittäisiä letrotsolin yliannostustapauksia 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

Endokrinologisessa hoidossa estrogeenivälitteisen kasvustimulaation poistaminen on tuumorivasteen edellytys tapauksissa, joissa kasvainkudoksen kasvu on estrogeenista riippuvainen. Postmenopausaalisilla naisilla estrogeeni muodostuu lähinnä aromataasientsyymien kautta. Aromataasientsyymi muuntaa lisämunuaisen 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, joissa sitä esiintyy.

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

Postmenopausaalisilla potilailla, joilla on pitkälle edennyt rintasyöpä, 0,1–5 mg:n vuorokausiannokset

alentavat estradiolin, estronin ja estronisulfaatin pitoisuuksia plasmassa 75–95 % lähtötasosta kaikilla hoitoa saaneilla potilailla. Annosten ollessa 0,5 mg tai suurempia, monet estronin ja estronisulfaatin arvot olivat alle määrittäysrajan, mikä osoittaa, että näillä annoksilla saadaan suurempi estrogeenin esto. Tutkimuksissa estrogeenin esto säilyi kaikilla potilailla koko hoidon ajan.

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 havaittu ACTH-stimulaatiotestissä, joka tehtiin 6 ja 12 viikon kuluttua 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.

Terveiden postmenopausaalisten naisten plasman androgeenipitoisuuksissa (androsteenidioni ja testosteroni) ei havaittu muutoksia 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 potilaan plasman LH- ja FSH-pitoisuuksiin eikä kilpirauhasen toimintaan TSH:n, T4:n ja T3:n soluunoton perusteella.

Adjuvanttihoito

BIG 1-98 -tutkimus

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

A. tamoksifeeni 5 vuoden ajan, B. letrotsoli 5 vuoden ajan, C. tamoksifeeni 2 vuoden ajan, minkä jälkeen letrotsoli 3 vuoden ajan, D. letrotsoli 2 vuoden ajan, minkä jälkeen tamoksifeeni 3 vuoden ajan.

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

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

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

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

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

	Pääanalyysi					
	Seuranta-ajan mediaani 26 kk			Seuranta-ajan mediaani 60 kk		
	Letrotsoli N = 4003	Tamoksi- feeni N = 4007	HR ¹ (95 % CI) P	Letrotsoli N = 4003	Tamok- sifeeni 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) Kuolemantapaukset	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)
--	-----	-----	----------------------	-----	-----	----------------------

HR = riskisuhde; CI = luottamusväli

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

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

Tulokset 96 kk mediaaniseuranta-ajan kohdalla (vain monoterapiaryhmät)

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

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

	Letrotsoli N = 2463	Tamoksifeeni N = 2459	Riskisuhde ¹ (95 %:n luottamusväli)	P-arvo
Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) ²	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
Aika systeemisiin etäpesäkkeisiin (toissijainen)	301	342	0,86 (0,74; 1,01)	0,06
Kokonaiseloonjääminen (toissijainen) - kuolemat	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
Rajattu tautivapaan eloonjäämisen analyysi ³	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Rajattu kokonaiseloonjäämisen analyysi ³	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

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

² Tautivapaan eloonjäämiseen tapahtumat: paikallinen/alueellinen uusiutuminen, systeemiset etäpesäkkeet, invasiivinen toisen rinnan syöpä, toisen primaarikasvaimen kehittyminen muualle kuin rintaan, mistä tahansa syystä johtunut kuolema, johon ei liittynyt aiempaa syöpätapahtumaa.

³ Tamoksifeeniryhmän havainnot on rajattu siihen, kun potilas päätettiin siirtää saamaan letrotsolihoitoa

Sekventiaalisten hoitojen analyysi

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

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

	N	Tapahtumia ¹	Riskisuhde ²	(97,5 %) luottamusväli	P-arvo Coxin malli
[Letrotsoli→] tamoksifeeni	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Letrotsoli	1460	249			

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

² Korjattu kemoterapian käytön mukaan

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

Taulukko 7 Sekventiaalisten hoitojen analyysit satunnaistamisesta: tautivapaa eloonjäämisen (ITT-populaatio)

	Letrotsoli → tamoksifeeni	Letrotsoli
Potilaiden lukumäärä	1540	1546
Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)	330	319
Riskisuhde ¹ (99 % CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrotsoli → tamoksifeeni	Tamoksifeeni²
Potilaiden lukumäärä	1540	1548
Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)	330	353
Riskisuhde ¹ (99 % CI)	0,92 (0,75; 1,12)	

¹ Korjattu 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 5 vuoden ajan tai tamoksifeenia 2 vuoden ajan ja sen jälkeen letrotsolia 3 vuoden ajan.

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

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

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

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

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

Jatkettu liitännäishoito (MA-17)

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun monikeskustutkimukseen (MA-17) osallistui yli 5100 reseptoristatukseltaan positiivista tai tuntematonta primaaria rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, jotka olivat saaneet tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun (4,5–6 vuotta). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko letrotsolia tai lumelääkettä 5 vuoden ajan.

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

Ensimmäinen suunniteltu välianalyysi tehtiin, kun seuranta-ajan mediaani oli noin 28 kk (25 % potilaista oli seurattu vähintään 38 kk). Analyysin mukaan letrotsoli pienensi rintasyövän uusiutumisriskiä merkitsevät 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 (letrotsoliryhmässä 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 5 v ajaksi. Yli 60 % soveltuvista (sokkouttamishetkellä tautivapaista) potilaista käytti mahdollisuutta siirtyä letrotsolihoitoon. Lopulliseen analyysiin sisältyi 1551 naista, jotka olivat siirtyneet lumelääkkeestä letrotsoliin 31 kk kohdalla (mediaani, vaihteluväli 12–106 kk) suorittuaan tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun. Vaihdon jälkeisen letrotsolihoitoon mediaanikesto oli 40 kk.

Lopullinen analyysi osoitti letrotsolin pienentävän merkitsevästi riskiä sairastua uudelleen rintasyöpään, kun seuranta-ajan mediaani oli 62 kuukautta.

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

	Seuranta-ajan mediaani 28 kk ¹			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	51 (2 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95; 1,36)
Kuolemat ⁴				236 ⁵ (9,1 %)	170 ⁶ (6,6 %)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = riskisuhde; CI = luottamusväli

¹ Kun tutkimuksen sokkoutus purettiin vuonna 2003, lumeryhmään satunnaistetuista potilaista 1551 (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 liittännäiskemoterapian mukaan.

³ Tutkimussuunnitelman määritelmän mukaiset tautivapaan eloonjäämisen tapahtumat:

paikallinen/alueellinen uusiutuminen, systeeminen etäpesäke tai toisen rinnan syöpä.

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

⁵ Seuranta-ajan mediaani 62 kk.

⁶ Seuranta-ajan mediaani mahdolliseen hoidonvaihtoehdetkeen asti 37 kk.

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

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

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

Neoadjuvanttihoito

Kaksoissokkoutettuun P024-tutkimukseen osallistui 337 postmenopausaalista rintasyöpäpotilasta, jotka satunnaistettiin saamaan joko 2,5 mg letrotsolia tai tamoksifeenia 4 kk ajan. Lähtötilanteessa kaikkien potilaiden kasvainluokitus oli T2–T4c, N0–2, M0. Kasvaimet olivat ER- ja/tai PgRpositiivisia, eikä yksikään potilas soveltunut rinnan säästävään leikkaukseen. Kliinisen arvion perusteella 55 % letrotsoliryhmästä ja 36 % tamoksifeeniryhmästä saavutti objektiivisen vasteen ($P < 0,001$). Tämä löydös vahvistui johdonmukaisesti kaikukuvauksessa (letrotsoli 35 % vs. tamoksifeeni 25 %, $P = 0,04$) ja mammografiassa (letrotsoli 34 % vs. tamoksifeeni 16 %, $P < 0,001$). Rinnan säästävä leikkaushoito toteutui yhteensä 45 %:lla letrotsoliryhmän potilaista ja 35 %:lla tamoksifeeniryhmän potilaista ($P = 0,02$). 4 kk 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 postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli pitkälle edennyt rintasyöpä. Tässä 907 naisen aineistossa letrotsoli oli tehokkaampi kuin tamoksifeeni, kun tarkasteltiin aikaa taudin etenemiseen (ensisijainen päätapahtuma), sekä objektiivista kokonaisvastetta, aikaa hoidon epäonnistumiseen ja kliinistä hyötyä.

Tulokset esitetään yhteenvedona taulukossa 9:

Taulukko 9. Tulokset 32 kk 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)	
	P-arvo	< 0,0001	
Objektiivinen hoitovaste	Täydellinen/osittainen vaste	145 (32 %)	95 (21 %)

(ORR)	CR+PR		
	(vasteen 95 % CI)	(28, 36 %)	(17, 25 %)
	Ristitulossuhde (OR)	1,78	
	(Ristitulossuhteen 95 % CI)	(1,32; 2,40)	
	<i>P</i> -arvo	0,0002	

Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkitsevästi pidempi ja hoitovaste merkitsevästi suurempi letrotsolihoitolla riippumatta siitä, oliko liitännäishoitona käytetty antiestrogeenia. 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 sijaitti ainoastaan pehmytkudoksessa, ja letrotsoliryhmässä 8,3 kk ja tamoksifeeniryhmässä 4,6 kk, jos potilaalla oli sisäelinmetastaaseja.

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

Käytettäessä letrotsolia pitkälle edenneen rintasyövän ensisijaishoidossa kokonaiseloönjäämisen mediaani oli 34 kk, kun vertailuarvo tamoksifeenilla oli 30 kk (logrank-testi $P = 0,53$, ei merkitsevä). Letrotsolin kokonaiseloönjäämishyödyn 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 ($P = 0,04$). Kokonaiseloönjäämisessä ei havaittu merkitsevää eroa kahden hoitoryhmän välillä ($P = 0,2$).

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

Miesten rintasyöpä

Letrotsolin käyttöä miesten rintasyövän hoidossa ei ole tutkittu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Letrotsoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti maha-suolikanavasta (keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus: 99,9 %). Ruoka hidastaa imeytymistä hieman (t_{max} :n mediaani: 1 tunti tyhjään mahaan otettaessa ja 2 tuntia ruokailun yhteydessä, C_{max} :n keskiarvo: $129 \pm 20,3$ nmol/l tyhjään mahaan ja $98,7 \pm 18,6$ nmol/l ruokailun yhteydessä), mutta imeytyvä kokonaismäärä (AUC) ei muutu. Tätä vähäistä imeytymisnopeuden muutosta ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä eikä letrotsolin annostelussa ei tarvitse siksi ottaa ruokailuaikoja huomioon.

Jakaantuminen

Letrotsoli sitoutuu plasman proteiineihin noin 60-prosenttisesti, pääasiassa albumiiniin (55 %). Veren punasoluissa letrotsolipitoisuus on noin 80 % pitoisuudesta plasmassa. Annettaessa 2,5 mg ^{14}C -merkittyä letrotsolia noin 82 % plasman radioaktiivisuudesta oli peräisin muuttumattomasta yhdisteestä. Näin ollen systeeminen altistus metaboliiteille 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 (noin 90 l/h) nähden. Sytokromi P450:n isoentsyymien 3A4 ja 2A6 todettiin kykenevän muuntamaan letrotsolia täksi metaboliitiksi. Vähäisempien tunnistamattomien metaboliittien muodostus sekä suoran munuaisteitse ja ulosteeseen tapahtuvan erittymisen merkitys on letrotsolin kokonaiseliminaation kannalta vähäinen. 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 eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 2-4 vuorokautta. Annettaessa letrotsolia 2,5 mg vuorokaudessa vakaa tila saavutetaan 2–6 viikossa. Pitoisuudet plasmassa ovat vakaassa tilassa noin 7 kertaa suuremmat kuin 2,5 mg:n kerta-annoksen jälkeen mitatut, ja 1,5–2 kertaa suuremmat kuin kerta-annoksen antamisen jälkeen saatujen pitoisuuksien perusteella ennustetut vakaan tilan pitoisuudet, mikä osoittaa letrotsolin farmakokinetiikan olevan jonkin verran epälineaarinen annettaessa 2,5 mg vuorokaudessa. Koska vakaan tilan pitoisuudet pysyvät samoina ajan mittaan, voidaan päätellä, ettei jatkuvassa annossa tapahdu letrotsolin kertymistä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Erityispopulaatioryhmät

Iäkkäät

Iällä ei ollut vaikutusta letrotsolin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

Samankaltaisessa tutkimuksessa maksatoiminnaltaan erilaisilla koehenkilöillä keskimääräinen AUC-arvo oli kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh B) 37 % suurempi kuin normaaleilla koehenkilöillä, mutta kuitenkin samalla vaihtelualueella kuin koehenkilöillä, joiden maksan toiminta ei ollut heikentynyt. Tutkimuksessa, jossa verrattiin oraalisesti annetun 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} piteni 187 %. Letrotsolin käytössä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on siis noudatettava varovaisuutta ja hyöty/riskisuhde on punnittava ennen hoitoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Useissa eri prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa tavanomaisilla koe-eläinlajeilla ei havaittu systeemistä eikä kohde-elintoksisuutta.

Letrotsoli aiheutti vähäistä akuuttia toksisuutta jyrksijöille, jotka altistettiin enintään annoksille 2000 mg/kg. Koirille letrotsoli aiheutti kohtalaista toksisuutta annoksilla 100 mg/kg.

Enimmillään 12 kuukautta kestäneissä toistettujen annosten toksisuutta rotilla ja koirilla selvittäneissä tutkimuksissa tärkeimpien löydösten voidaan katsoa liittyneen yhdisteen farmakologisiin vaikutuksiin. Kummallakin lajilla haitaton annostaso oli 0,3 mg/kg.

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

Letrotsolin mutageenisuutta selvittäneissä tutkimuksissa *in vitro* ja *in vivo* ei havaittu viitteitä genotoksisuudesta.

Rotilla tehdyssä 104 viikkoa kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa urosrotilla ei havaittu lääkkeestä johtuvia kasvaimia. Naarasrotilla hyvänlaatuisten ja pahanlaatuisten nisän kasvaimien ilmaantuvuus väheni kaikkien letrotsoliannosten yhteydessä.

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

Letrotsoli oli alkio- ja 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 (estrogeenisynteesin esto) johtuva epäsuora vaikutus vai lääkkeen suora vaikutus (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Prekliiniset havainnot rajoittuvat tunnistettuun farmakologiseen vaikutukseen liittyviin havaintoihin, mikä on ainoa eläinkokeiden perusteella todettu turvallisuuteen liittyvä huolenaihe käytettäessä valmistetta ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumitärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Hypromelloosi (6 mPas)
Hydroksipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti
Talkki

Puuvillasiemenöljy
Rautaoksidi, keltainen (E 172)
Rautaoksidi, punainen (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/alumiini-läpipainopakkaus

Pakkauskoot:

10 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

100 kalvopäällysteistä tablettia (10 x 10) kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stada Arzneimittel AG
Stadastr. 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28167

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.9.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.04.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Letrozol Stada 2,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg letrozol.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 62 mg laktosmonohydrat och upp till 0,40 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Gula, runda, bikonvexa.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Effekt har inte påvisats hos patienter med negativt hormonreceptorstatus.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre

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

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

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

Pediatrik population

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Letrozol Stada krävs hos patienter med njurinsufficiens och kreatininclearance ≥ 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 Stada 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 Stada ska tas peroralt och kan tas med eller utan mat.

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

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- premenopausal endokrin status.
- graviditet (se avsnitt 4.6).
- amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Menopausal status

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

Nedsatt njurfunktion

Letrozol har inte undersökts hos tillräckligt många patienter med kreatininclearance under 10 ml/min. Den potentiella risken/nyttan för sådana patienter ska övervägas noga innan letrozol 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 benthätsutvärdering innan adjuvant eller förlängd adjuvant behandling påbörjas, samt regelbundet följas upp under och efter behandlingen med letrozol. Behandling eller profylax av osteoporos bör sättas in vid behov och därefter följas noggrant. Vid adjuvant behandling kan även sekventiell behandling (letrozol i 2 år följt av tamoxifen i 3 år) övervägas utifrån patientens riskprofil (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

Tendinit och senbristning

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

Andra varningar

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

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 tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

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-enzymerna, påverkade inte plasmakoncentrationerna av letrozol. Effekten av potenta CYP450-hämmare är okänd.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Perimenopausala kvinnor eller kvinnor som kan bli gravida

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Letrozol är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsfrekvenserna för letrozol baseras huvudsakligen på data från kliniska studier.

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

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

Viktiga 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 i tabellen är rangordnade efter frekvens, med de vanligaste förekommande biverkningarna först, enligt följande frekvensskattning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan ej beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: urinvägsinfektion

Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade neoplasmer (inkluderande cystor och polyper)

Mindre vanliga: tumörsmärta¹

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: sömnlöshet, sömnlöshet, minnesförsämring, dysestesi (inklusive parestesi, hypoestesi), smakförändring, cerebrovaskulär sjukdom, karpaltunnelsyndrom

Ögon

Mindre vanliga: katarakt, ögonirritation, dimsyn

Hjärtat

Vanliga: palpitationer¹

Mindre vanliga: takykardi, ischemisk hjärtsjukdom (inklusive debut av eller förvärrad kärlkramp, kärlkramp som kräver kirurgi, hjärtinfarkt och ischemi)

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

Mag-tarmkanalen

Vanliga: illamående, dyspepsi¹, förstoppning, buksmärta, diarré, kräkning.

Mindre vanliga: muntorrhet, stomatit¹

Lever- och gallvägar

Mindre vanliga: förhöjda leverenzymmer, hyperbilirubinemi, gulsot

Ingen känd frekvens: hepatit

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: 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

<p>Muskuloskeletala systemet och bindväven Mycket vanliga: artralgi Vanliga: myalgi, skelettsmärta¹, osteoporos, frakturer, artrit Mindre vanliga: tendinit Sällsynta: senbristning Ingen känd frekvens: triggerfinger</p> <p>Njurar och urinvägar Mindre vanliga: ökad miktionsfrekvens</p> <p>Reproduktionsorgan och bröstkörtel Vanliga: vaginalblödning Mindre vanliga: vaginalflytning, vaginaltorrhet, bröstsmärta</p> <p>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället Mycket vanliga: trötthet (inklusive asteni, sjukdomskänsla) Vanliga: perifera ödem, bröstsmärta Mindre vanliga: generaliserat ödem, torra slemhinnor, törst, feber</p> <p>Undersökningar Vanliga: viktökning. Mindre vanliga: viktninskning</p>
--

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=2448		N=2447	
	Under behandling (Median 5 år)	När som helst efter randomisering (Median 8 år)	Under behandling (Median 5 år)	När som helst efter randomisering (Median 8 år)
Benfraktur	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
Benskörhet	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
Tromboemboliska biverkningar	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Hjärtinfarkt	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Endometriell hyperplasi / endometrie cancer	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %

Obs: "Under behandling" inkluderar 30 dagar efter sista dosen. "När som helst" inkluderar uppföljningsperioden efter avslutad eller avbruten behandling.

Skillnader baserades på riskkvoter och 95 % konfidensintervall.

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

	Letrozol monoterapi	Letrozol → tamoxifen	Tamoxifen → Letrozol
--	---------------------	----------------------	----------------------

	N=1535	N=1527	N=1541
	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 %**
Vaginalblödning	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
* Signifikant färre med letrozol i monoterapi			
** Signifikant fler med letrozol i monoterapi			
Obs! Rapportperioden är behandlingstiden eller inom 30 dagar från avslutad behandling			

Beskrivning av valda biverkningar

Hjärtat

Vid adjuvant behandling har följande biverkningar, utöver de data som presenteras i tabell 2, rapporterats för letrozol respektive tamoxifen (under en behandlingstid på 60 månader i median plus 30 dagar): 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 %), debut av, eller förvärrad, kärlkramp (1,4 % mot 1,0 %), hjärtinfarkt (1,0 % mot 0,7 %), tromboemboliska biverkningar* (0,9 % mot 0,3 %), stroke/transitorisk ischemisk attack* (1,5 % mot 0,8 %).

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

Skeletala 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 till (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Isolerade fall av överdosering av letrozol har rapporterats.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Farmakodynamiska effekter

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

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

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

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

Letrozol hämmar mycket specifikt aromatasaktiviteten. Hämning av binjurens steroidsyntes har inte observerats. Inga kliniskt relevanta förändringar av plasmakoncentrationen av kortisol, aldosteron, 11-deoxikortisol, 17-hydroxiprogesteron eller ACTH, eller av plasmareninaktiviteten har observerats hos postmenopausala patienter som behandlats med dygnsdoser av 0,1 till 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 det inte påvisas någon 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 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 hos patienterna påverkas ej av letrozol, inte heller thyreoideafunktionen mätt med TSH, T4 och T3-upptag.

Adjuvant behandling

Studie BIG 1-98

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

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

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

Effekten vid en uppföljningstid på 26 respektive 60 månader i median

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

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

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

	Primär huvudanalys					
	Medianuppföljning 26 månader			Medianuppföljning 60 månader		
	Letrozol N= 4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% CI) P	Letrozol N=4003	Tamoxife n N=4007	HR ¹ (95% CI) P
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) Antal dödsfall	166	192	0,86 (0,70;1,06)	330	374	0,87 (0,75;1,01)

HR = hazard ratio; CI = konfidensintervall

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

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

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

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

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

	Letrozol N=2463	Tamoxifen N=2459	Hazard Ratio ¹ (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	419	0,81 (0,70; 0,93)	

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

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

³ Observationer i tamoxifengruppen censurerade vid tidpunkten för byte till letrozol.

Resultat vid sekventiell behandling (STA)

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

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

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

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

² Justerat för användning av kemoterapi

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

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

	Letrozol→ Tamoxifen	Letrozol
Antal patienter	1540	1546
Antal patienter med DFS-händelser (protokolldefinition)	330	319
Hazard ratio ¹ (99% CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol→ Tamoxifen	Tamoxifen²
Antal patienter	1540	1548
Antal patienter med DFS-händelser (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 %) valde att byta från tamoxifen till letrozol efter studiens avblindning 2005

Studie D2407

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

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

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

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

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

Medianvärdena 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 ¹			Medianuppföljning 62 månader		
	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95 % CI) ² P-värde	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	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 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	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88

	%)	(3,6 %)	(0,44; 0,84)	(5,5 %)	(6,5 %)	(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)
<p>HR = hazard ratio; CI = konfidensintervall</p> <p>¹ När studien avblindades 2003 bytte 1 551 patienter i placebogruppen (60 % av de som vara lämpade för byte – dvs. var sjukdomsfria) till letrozol vid i median 31 månader efter randomisering. Analysen som visas här tar inte hänsyn till den selektiva övergången.</p> <p>² Stratifierat efter receptorstatus, nodal status och tidigare adjuvant kemoterapi.</p> <p>³ Protokolldefinition av DFS händelser: lokalt-regional återkomst, fjärrmetastaser eller kontralateral bröstcancer.</p> <p>⁴ Explorativ analys, censurerad uppföljning vid tidpunkten för byte (om så skedde) i placebogruppen.</p> <p>⁵ Median uppföljning 62 månader.</p> <p>⁶ Median uppföljning till byte (om så skedde) 37 månader.</p>						

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

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

I den uppdaterade delstudien av livskvalitet observerades inga signifikanta skillnader mellan behandlingarna vad avser totalpoängen för den fysiska respektive den psykiska komponenten eller i någon del av SF-36-skalan. På MENQOL-skalan var det signifikant fler kvinnor i gruppen som fick letrozol än i placebogruppen som var mest besvärade (i allmänhet under det första behandlingsåret) av de symtom som beror på östrogenhämning – blodvallningar och vaginal torrhet. De symtom som besvärade de flesta patienterna i båda behandlingsgrupperna var 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	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-värde	<0,0001	
Objektiv tumörrespons	CR+PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95 % CI för frekvens)	(28; 36 %)	(17; 25 %)
	Odds ratio	1,78	
	(95 % CI för odds ratio)	(1,32; 2,40)	
	P-värde	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 cross-overdesign gjorde det möjligt för patienterna att vid progression av sjukdomen byta till den andra behandlingen, eller avbryta sin medverkan i studien. Omkring 50 % av patienterna bytte till den motsatta behandlingsarmen, och crossover-förfarandet var i stort sett slutfört inom 36 månader. Mediantiden till crossover var 17 månader (från letrozol till tamoxifen) och 13 månader (från tamoxifen till letrozol).

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

Sekundärbehandling:

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

Avseende tid till progression sågs ingen signifikant skillnad mellan letrozol 2,5 mg och megestrolacetat ($P=0,07$). Statistiskt signifikanta skillnader sågs till fördel för letrozol 2,5 mg jämfört med megestrolacetat vad gäller total objektiv 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 (absolut biotillgänglighet 99,9 %). Absorptionshastigheten minskar något vid födointag (värdet för median t_{max} ökar från 1 timme till 2 timmar efter föda och genomsnittligt C_{max} sjunker från $129 \pm 20,3$ nmol/l till $98,7 \pm 18,6$ nmol/l). AUC ändras dock inte. Denna ringa inverkan på absorptionen kan ej anses vara av klinisk betydelse och letrozol kan tas utan hänsyn till födointag.

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Särskilda populationer

Äldre

Ålder påverkar inte farmakokinetiken av letrozol.

Nedsatt njurfunktion

I en studie av 19 frivilliga personer med varierande njurfunktion (24 timmars kreatininclearance 9-116 ml/min) sågs ingen påverkan på letrozols farmakokinetik efter en engångsdos på 2.5 mg. I tillägg till studien ovan som utvärderade påverkan av nedsatt njurfunktion på letrozol, utfördes en kovariat analys på data från två pivotala studier (Studie AR/BC2 och studie AR/BC3). Inget statistiskt signifikant samband påvisades mellan beräknat kreatininclearance (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.

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

Nedsatt leverfunktion

I en liknande studie på personer med varierande leverfunktion var medelvärdet för AUC hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) 37 % högre än hos dem med normal leverfunktion, men fortfarande inom samma område som hos personer utan nedsatt leverfunktion. I en studie jämfördes letrozols farmakokinetik efter en peroral enkeldos till åtta män med levercirros och allvarlig leversjukdom (Child-Pugh C) med den hos friska frivilliga (N=8). AUC och $t_{1/2}$ ökade med 95 respektive 187 %. Letrozol bör därför ges med försiktighet och efter bedömning av potentiell risk/fördel till sådana patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I ett antal olika prekliniska säkerhetsstudier på vedertagna djurslag har ej framkommit hållpunkter för systemisk eller organspecifik toxicitet.

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

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

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

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

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

Letrozol var embryotoxiskt och fetotoxiskt hos dräktiga råttor och kaniner efter oral administrering vid kliniskt relevanta doser. Hos råttor som hade levande foster ökade incidensen av fetala missbildningar i form av välvd skalle och cervikal/central kotfusion. Hos kanin sågs ingen ökad incidens av fetala missbildningar.

Det är inte känt om detta var en indirekt följd av de farmakologiska egenskaperna (hämning av östrogenbiosyntesen) eller en direkt läkemedelseffekt (se avsnitt 4.3 och 4.6).

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Hypromellos (6 mPas)
Hydroxypropylcellulosa
Magnesiumstearat
Talk
Bomullsfröolja
Järnoxid, gul (E172)
Järnoxid, röd (E172)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Inte relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblister

Förpackningsstorlekar
10 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
100 (10x10) filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga speciella anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28167

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

17.9.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.04.2021