

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Letrozole Sandoz 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 58,4 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina) ja enimmillään 0,21 mg (0,009 mmol) natriumia (natriumtärkkelysglykolaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Kalvopäällysteinen tabletti, tummankeltainen, pyöreä, lievästi kaksoiskupera, viistoreunainen. Toisella puolella on painatus "FV" ja toisella "CG".

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

- Varhaisvaiheen hormonireseptoripositivisen, invasiivisen rintasyövän liitännäishoito postmenopausaalisilla naisilla.
- Hormoniriippuvaisen, invasiivisen rintasyövän jatkettu liitännäishoito postmenopausaalisilla naisilla, jotka ovat aiemmin saaneet viiden vuoden ajan tavanomaista tamoksifeeniliitännäishoitoa.
- Pitkälle edenneen, hormoniriippuvaisen rintasyövän ensilinjan hoito postmenopausaalisilla naisilla.
- Pitkälle edenneen rintasyövän hoito luonnollisessa tai keinotekoisesti aiheutetussa postmenopausaalivaiheessa olevilla naisilla, joiden tauti on uusiutunut tai etenee ja jotka ovat aiemmin saaneet antiestrogenihoitoa.
- Hormonireseptoripositivista, HER-2-negatiivista rintasyöpää sairastavien postmenopausaalisten naisten neoadjuvanttihoito, kun kemoterapia ei sovi eikä välitön leikkaus ole aiheellinen.

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Aikuiset ja iäkkäät potilaat*

Suosittelun Letrozole Sandoz -annos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Jos rintasyöpä on pitkälle edennyt tai etäpesäkkeinen, Letrozole Sandoz -hoitoa on jatkettava, kunnes syöpä etenee.

Liitännäishoidossa ja jatkettussa liitännäishoidossa Letrozole Sandoz -valmistetta on käytettävä 5 vuoden ajan tai kunnes syöpä uusiutuu, riippuen siitä, kumpi tapahtuu ensin.

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

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Letrozole Sandoz -valmisteen annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilailla, kun kreatiniinipuhdistuma on  $\geq 10$  ml/min. Munuaisten vajaatoimintatapauksista, joissa kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min, ei ole riittävästi tietoja (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Letrozole Sandoz -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

Letrozole Sandoz 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 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 estradiolipitoisuudet on arvioitava ennen Letrozole Sandoz -hoidon aloittamista. Letrozole Sandoz -valmistetta saa käyttää vain postmenopausaalisten naisten hoitoon.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Letrozole Sandoz -valmistetta ei ole tutkittu riittävän monilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min. Näillä potilailla hoidon hyöty-riskisuhdetta on punnittava huolella ennen Letrozole Sandoz -valmisteen 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).

#### Luuvaikutukset

Letrozole Sandoz on voimakas estrogeenipitoisuutta pienentävä lääke. Naisilla, joilla on osteoporoosi ja/tai luunmurtumia tai joilla on suurentunut osteoporoosiriski, luuntiheys on määritettävä ennen liitännäishoidon tai jatkettun liitännäishoidon aloittamista, ja tilannetta seurattavaan letrotsolihoiton 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

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

Letrozole Sandoz -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, vaikea laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 2,5 mg 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.

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

*In vitro*, letrotsoli estää 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 Fertiliteetti, raskaus ja imetys**

#### Perimenopausaaliset naiset ja naiset, jotka voivat saada lapsia

Letrozole Sandoz -valmistetta saa käyttää vain naisilla, joiden postmenopausaalinen status on todettu selvästi (ks. kohta 4.4). Letrozole Sandoz -hoidon aikana on ilmoitettu munasarjatoiminnan elpymistä huolimatta selkeästä postmenopausaalisesta statuksesta hoidon alussa, joten asianmukaisesta raskauden ehkäisystä on keskusteltava tarvittaessa.

#### Raskaus

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

Letrozole Sandoz 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.

Letrozole Sandoz 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 koneidenkäyttökykyyn**

Letrozole Sandoz -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Letrozole Sandoz -valmisteen käytön yhteydessä on havaittu väsymystä, heitehuimausta ja melko harvoin uneliaisuutta, joten ajamisen ja koneiden käytön suhteen suositellaan varovaisuutta.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Letrotsoli -valmisteen haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat pääasiassa kliinisissä tutkimuksissa kerättyihin tietoihin.

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

#### Taulukoitu listaus haittavaikutuksista

Letrotsoli -valmisteen 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).

<b>Infektiot</b>	
Melko harvinaiset:	Virtsatietulehdus
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	
Melko harvinaiset:	Kasvainkipu <sup>1</sup>
<b>Veri ja imukudos</b>	
Melko harvinaiset:	Leukopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Tuntematon:	Anafylaktinen reaktio
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Hyvin yleiset:	Hyperkolesterolemia
Yleiset:	Ruokahalun väheneminen, ruokahalun lisääntyminen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleiset:	Masennus
Melko harvinaiset:	Ahdistuneisuus (mukaan lukien hermostuneisuus), ärtyneisyys
<b>Hermosto</b>	
Yleiset:	Päänsärky, heitehuimaus
Melko harvinaiset:	Uneliaisuus, unettomuus, muistihäiriöt, dysestesia (mukaan lukien parestesia, hypestesia), dysgeusia, aivoverenkiertotapahtumat, rannekanavaoireyhtymä
<b>Silmät</b>	
Melko harvinaiset:	Kaihi, silmien ärtyminen, näön hämärtyminen
<b>Sydän</b>	
Yleiset:	Sydämentykytys <sup>1</sup>
Melko harvinaiset:	Takykardia, iskeemiset sydäntapahtumat (mukaan lukien uusi tai pahentunut angina pectoris, leikkaushoitoa vaativa angina pectoris, sydäninfarkti ja sydänlihaskemia)
<b>Verisuonisto</b>	
Hyvin yleiset:	Kuumat aallot
Yleiset:	Hypertensio
Melko harvinaiset:	Tromboflebiitti (mukaan lukien pinnalliset ja syvät laskimotromboflebiitit)
Harvinaiset:	Keuhkoembolia, valtimotromboosi, aivoinfarkti
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Melko harvinaiset:	Hengenahdistus, yskä
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleiset:	Pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt <sup>1</sup> , ummetus, vatsakipu, ripuli, oksentelu
Melko harvinaiset:	Suun kuivuus, suutulehdus <sup>1</sup>
<b>Maksa ja sappi</b>	
Melko harvinaiset:	Maksaentsyymiarvojen nousu, hyperbilirubinemia, ikterus
Tuntematon:	Maksatulehdus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Hyvin yleiset:	Hyperhidroosi
Yleiset:	Alopesia, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen, makulopapulaarinen, psoriforminen ja rakkulainen), kuiva iho
Melko harvinaiset:	Kutina, nokkosihottuma
Tuntematon:	Angioedeema, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleiset:	Nivelkipu

Yleiset:	Lihaskipu, luukipu <sup>1</sup> , osteoporoosi, luunmurtumat, niveltulehdus
Melko harvinaiset:	Jännetulehdus
Harvinaiset:	Jännerepeämä
Tuntematon:	Napsusormisuus
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Melko harvinaiset:	Pollakisuria
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Yleiset:	Verenvuoto emättimestä
Melko harvinaiset:	Eritevuoto emättimestä, ulkosynnyttimien ja emättimen kuivuus, rintojen kipu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleiset:	Väsymys (mukaan lukien astenia, huonovointisuus)
Yleiset:	Ääreisosien turvotus, rintakipu
Melko harvinaiset:	Yleinen turvotus, limakalvojen kuivuminen, jano, kuume
<b>Tutkimukset</b>	
Yleiset:	Painonnousu
Melko harvinaiset:	Painon lasku

<sup>1</sup> Ilmoitettu ainoastaan etäpesäkkeistä tautia sairastaneilla

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

**Taulukko 2 Letrotsoli - Liitännäishoito vs. tamoksifeeni ainoana hoitona – haittavaikutukset, joiden esiintyvyydessä merkitseviä eroja**

	Letrotsoli, ilmaantuvuus		Tamoksifeeni, ilmaantuvuus	
	n = 2 448		n = 2 447	
	Hoidon aikana (mediaani: 5 vuotta)	Missä vaiheessa tahansa satunnaistamisen jälkeen (mediaani: 8 v)	Hoidon aikana (mediaani: 5 vuotta)	Missä vaiheessa tahansa satunnaistamisen jälkeen (mediaani: 8 v)
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 %
Sydäninfarkt	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Endometrium hyperplasia/syöpä	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %

Huom. Ajanjaksoon ”hoidon aikana” sisältyy 30 vrk:n jakso viimeisen annoksen jälkeen. Termiin ”missä vaiheessa 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 = 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 %
Endometriumin proliferatiiviset häiriöt	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 letrotsoli -valmistetta ** Merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä pelkkää letrotsoli -valmistetta Huom. Raportointiaikaan kuuluu hoitoaika ja hoidon lopettamisen jälkeiset 30 vrk.			

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Sydämeen kohdistuvat haittavaikutukset*

Taulukossa 2 esitettyjen tietojen lisäksi liitännäishoidossa 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 liitännäishoidossa letrotsoli-valmisteen (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 letrotsoli-ryhmässä (luunmurtumia 10,4 % ja osteoporoosia 12,2 %) kuin lumeryhmässä (luunmurtumia 5,8 % ja osteoporoosia 6,4 %). Hoidon mediaanikesto oli letrotsoli-ryhmässä 5 vuotta ja lumeryhmässä 3 vuotta.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yksittäisiä letrotsoli-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: aromataasi-inhibiittorit, ATC-koodi: L02BG04.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Letrotsoli on steroideihin kuulumaton 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. Lisämunaisten 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 hormonireseptoripositiivinen varhaisvaiheen rintasyöpä, satunnaistettiin saamaan jotakin seuraavista hoidoista:

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



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

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

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

5 vuoden tautivapaa elossaoloprosentti oli letrotsoli -ryhmässä 84 % ja tamoksifeeniryhmässä 81,4 %.

**Taulukko 4 Pääanalyysi: Tautivapaa eloonjääminen ja kokonaiseloonjääminen 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 <sup>1</sup> (95 % CI)  P	Letrot- soli N=4003	Tamoksi- feeni N=4007	HR <sup>1</sup> (95 % CI)  P
Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) - tapahtumat (tutkimus-suunnitelman määritelmä <sup>2</sup> )	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Kokonaiseloonjääminen (toissijainen)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)
Kuolemantapaukset						

HR = riskisuhde; CI = luottamusväli

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

<sup>2</sup> Tautivapaaseen eloonjäämiseen (DFS) liittyvät tapahtumat: paikallinen/alueellinen uusiutuminen, systeemietäpesäkkeet, 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 letrotsoli-hoidon 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 = 2 463	Tamoksifeeni N = 2 459	Riskisuhde <sup>1</sup> (95 % CI)	p- arvo
Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) <sup>2</sup>	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01

Aika systeemiin etäpesäkkeisiin (toissijainen)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Kokonaiseloönjääminen (toissijainen) - kuolemat	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Rajattu tautivapaan eloonjäämisen analyysi <sup>3</sup>	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Rajattu kokonaiseloönjäämisen analyysi <sup>3</sup>	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

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

<sup>2.</sup> 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.

<sup>3.</sup> Tamoksifeeniryhmän havainnot on rajattu siihen, kun potilas päätettiin siirtää saamaan letrotsolihoitoa

### Sekventiaalisten hoitojen analyysi

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

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

	N	Tapahtumia <sup>1</sup>	Riski-suhde <sup>2</sup>	(97.5% luottamusväli)	p-arvo, Coxin malli
[Letrotsoli →] tamoksifeeni	1 460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
Letrotsoli	1 464	249			

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

<sup>2.</sup> Korjattu kemoterapian käytön mukaan

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

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

	Letrotsoli → tamoksifeeni	Letrotsoli
Potilaiden lukumäärä	1 540	1 546
Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)	330	319
Riskisuhde <sup>1</sup> (99 % CI)	1,04 (0,85, 1,27)	
	Letrotsoli → tamoksifeeni	Tamoksifeeni <sup>2</sup>
Potilaiden lukumäärä	1 540	1 548
Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)	330	353

Riskisuhde <sup>1</sup> (99 % CI)	0,92 (0,75, 1,12)
-----------------------------------	-------------------

<sup>1</sup>. Korjattu kemoterapian käytön mukaan (kyllä/ei)

<sup>2</sup>. 626 potilasta (40 %) siirtyi letrotsolihoitoon, kun tamoksifeeniryhmän sokkoutus oli purettu vuonna 2005

#### *D2407-tutkimus*

D2407-tutkimus oli myyntiluvan myöntämisen jälkeinen, avoin, satunnaistettu monikeskus-turvallisuustutkimus, jossa verrattiin letrotsolilla ja tamoksifeenilla toteutettavan liitännäishoidon vaikutusta luuntiheyteen ja seerumin lipidiprofiiliin. Yhteensä 262 potilasta satunnaistettiin saamaan joko letrotsolia 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 pienenivät 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 5 100 reseptoristatukseltaan positiivista tai tuntematonta primaaria rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, jotka olivat saaneet tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun (4,5–6 vuotta). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko letrotsoli -valmistetta 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 % prosenttia potilaista oli seurattu vähintään 38 kk). Analyysin mukaan letrotsoli pienensi rintasyövän uusiutumiseriskiä merkitsevästi 42 % verrattuna lumelääkkeeseen (riskisuhde 0,58, 95 % luottamusväli 0,45–0,76,  $p = 0,00003$ ). Letrotsolin hyöty havaittiin imusolmukestatuksesta riippumatta. Kokonaiseloonjäämisessä ei havaittu merkitsevää eroa (letrotsoli-ryhmässä 51 ja lumeryhmässä 62 kuolemantapausta, riskisuhde 0,82, 95 % luottamusväli 0,56–1,19).

Tästä syystä tutkimuksen sokkoutus purettiin ensimmäisen välianalyysin jälkeen, jolloin tutkimusta jatkettiin avoimena, ja lumeryhmän potilaat saivat halutessaan vaihtaa letrotsoli -hoitoon enintään 5 v ajaksi. Yli 60 % soveltuvista (sokkouttamishetkellä tautivapaista) potilaista käytti mahdollisuutta siirtyä letrotsoli -hoitoon. Lopulliseen analyysiin sisältyi 1 551 naista, jotka olivat siirtyneet lumelääkkeestä letrotsoli-hoitoon 31 kk kohdalla (mediaani, vaihteluväli 12–106 kk) suoritettuaan tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun. Vaihdon jälkeisen letrotsoli-hoidon mediaanikesto oli 40 kk.

Lopullinen analyysi osoitti, että letrotsoli vähentää rintasyövän uusiutumiseriskiä merkittävästi, kun mediaaniseuranta-aika oli 62 kuukautta.

**Taulukko 8 Tautivapaa elossaolo ja kokonaiseloönjääminen (muokattu ITT-populaatio)**

	Seuranta-ajan mediaani 28 kk			Seuranta-ajan mediaani 62 kk		
	Letrotsoli N=2582	Lume- lääke N=2586	HR (95 % CI)* p-arvo	Letrotsoli N=2582	Lume- lääke N=2586	HR (95 % CI) <sup>2</sup> p-arvo
<b>Tautivapaa eloonjääminen<sup>3</sup></b>						
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 %	
<b>Tautivapaa elossaolo<sup>3</sup>, myös kuolemantapaukset syystä riippumatta</b>						
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 %	
<b>Kaukaiset etäpesäkkeet</b>						
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)
<b>Kokonaiseloönjääminen</b>						
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 <sup>4</sup>	--	--	--	236 <sup>5</sup> (9,1 %)	170 <sup>6</sup> (6,6 %)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = riskisuhde; CI = luottamusväli

1. Kun tutkimuksen sokkoutus purettiin vuonna 2003, lumeryhmään satunnaistetuista potilaista 1 551 (60 % vaihtoon soveltuneista eli tautivapaista potilaista) siirtyi letrotsolihoitoon 31 kk (mediaani) kuluttua satunnaistamisesta. Tässä esitetyissä analyyseissä ei ole otettu huomioon tätä selektiivistä hoitoryhmän vaihtoa.

2. Ositettu reseptoristatuksen, imusolmukestatuksen ja aiemman liitännäiskemoterapian mukaan.

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

4. Eksploratiivinen analyysi, lumeryhmän seuranta-aika mahdollisella hoidonvaihtoehdellä rajattuna.
5. Seuranta-ajan mediaani 62 kk.
6. Seuranta-ajan mediaani mahdolliseen hoidonvaihtoehdeseen asti 37 kk.

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

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

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

#### *Neoadjuvanttihoito*

Kaksoissokkoutettuun P024-tutkimukseen osallistui 337 postmenopausaalista rintasyöpäpotilasta, jotka satunnaistettiin saamaan joko 2,5 mg letrotsoli -hoitoa tai tamoksifeenia 4 kk ajan. Lähtötilanteessa kaikkien potilaiden kasvainluokitus oli T2–T4c, N0–2, M0. Kasvaimet olivat ER- ja/tai PgR-positiivisia, eikä yksikään potilas soveltunut rinnan säästävään leikkaukseen. Kliinisen arvion perusteella 55 % letrotsoli-ryhmästä ja 36 % tamoksifeeniryhmästä saavutti objektiivisen vasteen ( $p < 0,001$ ). Tämä löydös vahvistui johdonmukaisesti kaikukuvauksessa (letrotsoli 35 % vs. tamoksifeeni 25 %,  $p = 0,04$ ) ja mammografiassa (letrotsoli 34 % vs. tamoksifeeni 16 %,  $p < 0,001$ ). Rinnan säästävä leikkaushoito toteutui yhteensä 45 %:lla letrotsoli-ryhmän potilaista ja 35 %:lla tamoksifeeniryhmän potilaista ( $p = 0,02$ ). 4 kk pituisen leikkausta edeltävän hoitajakson aikana tauti eteni kliinisen arvion mukaan 12 %:lla letrotsoli -ryhmän potilaista ja 17 %:lla tamoksifeeniryhmän potilaista.

#### *Ensilinjan hoito*

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

Tulokset esitetään yhteenvetona taulukossa 9:

**Taulukko 9 Tulokset 32 kk seurannan kohdalla (mediaani)**

Muuttuja	Tilastollinen arviointi	letrotsoli N=453	tamoksifeeni N=454
<b>Aika taudin etenemiseen</b>	Mediaani (mediaanin 95 % CI)	9,4 kk (8,9, 11,6 kk)	6,0 kk (5,4, 6,3 kk)
	Riskisuhde (HR) (riskisuhteen 95 % CI) p		0,72 (0,62, 0,83) <0,0001

<b>Objektiivinen vaste</b>	Täydellinen/osittainen vaste CR+PR (vasteen 95 % CI)	145 (32 %) (28, 36 %)	95 (21 %) (17, 25 %)
	Ristitulosuhde (OR) (Ristitulosuhteen 95 % CI)		1,78 (1,32, 2,40)
	p		0,0002

Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkitsevästi pidempi ja hoitovaste merkitsevästi suurempi letrotsolihoitolla riippumatta siitä, oliko liittäishoitona käytetty antiestrogenia. Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkitsevästi pidempi letrotsolihoitolla riippumatta taudin pääasiallisesta sijainnista. Etenemiseen kuluneen ajan mediaani oli letrotsoli-ryhmässä 12,1 kk ja tamoksifeeniryhmässä 6,4 kk, jos tauti sijaitti ainoastaan pehmytkudoksessa, ja letrotsoli-ryhmässä 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 (letrotsoli -hoitosta tamoksifeeniin) ja 13 kk (tamoksifeenista letrotsoli -hoitoon).

Käytettäessä letrotsoli -valmistetta pitkälle edenneen rintasyövän ensisijaishoidossa kokonaiseloönjäämisen mediaani oli 34 kk, kun vertailuarvo tamoksifeenilla oli 30 kk (logrank-testi  $p = 0,53$ , ei merkitsevä). Letrotsoli -valmisteen 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

Letrotsoli-valmisteen 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 tyhjään mahaan ja 2 tuntia ruokailun yhteydessä,  $C_{max}$ -keskiarvo  $129 \pm 20,3$  nmol/l tyhjään 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, lähinnä albumiiniin (55 %). Letrotsolin pitoisuus punasoluissa on noin 80 % sen pitoisuudesta plasmassa. 2,5 mg <sup>14</sup>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<sub>m</sub> = 2,1 l/h), mutta se on suhteellisen hidas verrattuna maksan verenkiertoon (n. 90 l/h). 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 kokonaiseliminaatioissa. Kahden viikon kuluessa <sup>14</sup>C-merkityn 2,5 mg letrotsoliannoksen antamisesta terveille postmenopausaalisisille koehenkilöille 88,2 ± 7,6 % radioaktiivisuudesta havaittiin virtsassa ja 3,8 ± 0,9 % ulosteessa. Vähintään 75 % virtsaan 216 tunnin kuluessa erittyneestä radioaktiivisuudesta (84,7 ± 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 vuorokautta. Kun valmistetta annetaan 2,5 mg vuorokaudessa, vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 2–6 viikon kuluessa. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa on noin 7 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

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 suurempi AUC-arvo. 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).

### Erityisryhmät

#### *lääkkäät 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<sub>cr</sub>) (vaihteluväli tutkimuksessa AR/BC2: 19–187 ml/min; vaihteluväli tutkimuksessa AR/BC3: 10–180 ml/min) ja vakaan tilan alhaisimpien plasman letrotsolipitoisuuksien (C<sub>min</sub>) 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, 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 %. Letrotsoli -valmisteen 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 jyrksijöillä, jotka saivat enimmillään 2 000 mg/kg. Koiralla letrotsoli aiheutti kohtalaista toksisuutta annostasolla 100 mg/kg.

Enimmillään 12 kk pituisissa toistuvan annon toksisuustutkimuksissa rotalla ja koiralla pääasiallisten löydösten voidaan katsoa johtuneen yhdisteen farmakologisesta vaikutuksesta. Haitaton annos (NOAEL) 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 viikon pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa urosrotilla ei havaittu lääkkeestä johtuvia kasvaimia. Naarasrotilla hyvän- ja pahanlaatuisten nisäkasvaimien ilmaantuvuus pieneni kaikilla letrotsoliannoksilla.

Hiirillä tehdyssä, 104 viikkoa kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu hoitoon liittyviä kasvaimia uroshiirillä. Naarashiirillä todettiin yleisesti ottaen annoskokoon liittyvää munasarjojen hyvänlaatuisten granuloosateekasolukasvainten lisääntymistä kaikilla testatuilla letrotsoliannostasoilla. Näiden kasvainten synnyn arveltiin liittyvän estrogeenisynteesin estoon farmakologisista keinoista. 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 lääkeaineen tiedossa olevaan farmakologiseen vaikutukseen liittyviin havaintoihin, mikä on ainoa eläintutkimuksissa havaittu ihmistä koskeva turvallisuusriski.



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Maissitärkkelys

Natriumtarkkelysglykolaatti

Magnesiumstearaatti (E572)

Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)

Talkki (E553b)

Makrogoli (PEG 8000)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PE/PVDC//Al -läpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa ja 100 tabletin rasiassa kymmenen 10 tabletin läpipainopakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

DK-2300 Kööpenhamina S  
Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

28142

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02.02.2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.10.2013

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.01.2021

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Letrozole Sandoz 2,5 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg letrozol.

### Hjälpämne(n) med känd effekt

En tablett innehåller 58,4 mg laktos (som laktosmonohydrat) och upp till 0,21 mg (0,009 mmol) natrium (som natriumstärkelseglykolat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Filmdragerad tablett, mörkgul, rund, lätt bikonvex med fasad kant. Märkt "FV" på ena sidan och "CG" på den andra.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig hormonreceptorpositiv invasiv bröstcancer.
- Förlängd adjuvant behandling vid hormonberoende tidig invasiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som tidigare behandlats med standard adjuvant tamoxifenbehandling i 5 år.
- Primärbehandling av hormonberoende avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor.
- Avancerad bröstcancer efter recidiv eller 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 negativ hormonreceptorstatus.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna och äldre patienter*

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

Hos patienter med avancerad eller metastaserad cancer bör behandling med Letrozole Sandoz pågå tills tumörprogression påvisas.

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

#### *Pediatrisk population*

Letrozole Sandoz är inte avsett för barn och ungdomar. Säkerhet och effekt för Letrozole Sandoz 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 Letrozole Sandoz krävs hos patienter med njurinsufficiens och kreatininclearance  $\geq 10$  ml/min. Det finns inte tillräckligt med data tillgängligt för att ge doseringsrekommendationer vid nedsatt njurfunktion när kreatininclearance är lägre än 10 ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering av Letrozole Sandoz 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

Letrozole Sandoz ska tas peroralt och kan tas med eller utan mat.

En 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 Letrozole Sandoz påbörjas. Endast kvinnor med postmenopausal endokrin status bör ges Letrozole Sandoz.

#### Nedsatt njurfunktion

Letrozole Sandoz har inte undersökts hos tillräckligt många patienter med kreatininclearance under 10 ml/min. Den potentiella risken/nyttan för sådana patienter ska övervägas noga innan Letrozole Sandoz 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

Letrozole Sandoz är ett potent östrogensänkande preparat. Kvinnor med tidigare frakturer och/eller osteoporos eller med ökad risk för osteoporos ska få en vederbörlig benthetsutvärdering innan adjuvant eller förlängd adjuvant behandling påbörjas, samt regelbundet följas upp under och efter behandlingen med letrozol. Behandling eller profylax av osteoporos bör sättas in vid behov och därefter följas noggrant. Vid adjuvant behandling kan även sekventiell behandling (letrozol i 2 år följt av tamoxifen i 3 år) övervägas utifrån patientens riskprofil (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

### Tendinit och senbristning

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

### Andra varningar

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

Eftersom tablettorna innehåller laktos, bör patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd inte använda Letrozole Sandoz: galaktosintolerans, allvarlig laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett på 2,5 mg, d.v.s. 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-enzym, påverkade inte plasmakoncentrationerna av letrozol. Effekten av potent CYP450-hämmare är okänd.

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

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Perimenopausala kvinnor eller kvinnor som kan bli gravida

Letrozole Sandoz 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 Letrozole Sandoz 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 Letrozole Sandoz orsaka kongenitala missbildningar när det ges under graviditeten. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Letrozole Sandoz 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.

Letrozole Sandoz 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**

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

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsfrekvenserna för letrozol baseras huvudsakligen på data från kliniska studier.

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

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

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

#### Biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvenserna för letrozol baseras huvudsakligen på data från kliniska studier.

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

#### **Tabell 1**

Biverkningarna är rangordnade efter frekvens, med den vanligast förekommande först, enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mindre vanliga:	Urinvägsinfektion
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>	
Mindre vanliga:	Tumörsmärta <sup>1</sup>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mindre vanliga:	Leukopeni
<b>Immunsystemet</b>	

Ingen känd frekvens:	Anafylaktisk reaktion
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket vanliga:	Hyperkolesterolemi
Vanliga:	Minskad aptit, ökad aptit
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga:	Depression
Mindre vanliga:	Ångest (inklusive nervositet), irritabilitet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga:	Huvudvärk, yrsel
Mindre vanliga:	Sömnighet, sömnlöshet, minnesförsämring, dysestesi (inklusive parestesi, hypoestesi), dysgeusi, cerebrovaskulär sjukdom, karpaltunnelsyndrom
<b>Ögon</b>	
Mindre vanliga:	Katarakt, ögonirritation, dimsyn
<b>Hjärtat</b>	
Vanliga:	Palpitationer <sup>1</sup>
Mindre vanliga:	Takykardi, ischemisk hjärtsjukdom (inklusive debut av eller förvärrad kärlkramp, kärlkramp som kräver kirurgi, hjärtinfarkt och ischemi)
<b>Blodkärl</b>	
Mycket vanliga:	Blodvallningar
Vanliga:	Hypertoni
Mindre vanliga:	Tromboflebit (inklusive ytlig och djup tromboflebit)
Sällsynta:	Lungemboli, arteriell trombos, cerebral infarkt
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga:	Dyspné, hosta
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga:	Illamående, dyspepsi <sup>1</sup> , förstoppning, buksmärta, diarré, kräkning
Mindre vanliga:	Muntorrhet, stomatit <sup>1</sup>
<b>Lever och gallvägar</b>	
Mindre vanliga:	Förhöjda leverenzymmer, hyperbilirubinemi, gulsot
Ingen känd frekvens:	Hepatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket vanliga:	Hyperhidros
Vanliga:	Alopeci, hudutslag (inklusive erytemiskt, makulopapulöst, psoriasisliknande och vesikulärt utslag), torr hud
Mindre vanliga:	Klåda, urtikaria
Ingen känd frekvens:	Angioödem, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mycket vanliga:	Artralgi
Vanliga:	Myalgi, skelettsmärta <sup>1</sup> , osteoporos, frakturer, artrit
Mindre vanliga:	Tendinit

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

<sup>1</sup> 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 / endometrieccancer	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 endometriesyjukdom	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Hyperkolesterolemi	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Blodvullningar	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 %), nydebuterad eller förvärrad kärlkramp (1,4 % mot 1,0 %), hjärtinfarkt (1,0 % mot 0,7 %), tromboemboliska biverkningar\* (0,9 % mot 0,3 %), stroke/transient ischemisk attack\* (1,5 % mot 0,8 %).

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

### *Skeletala systemet*

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

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

## Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Enstaka fall av överdosering av letrozol har rapporterats.

Det finns ingen känd behandling. 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 aromatascytokrom-P450, vilket resulterar i en minskning av östrogensyntesen i all vävnad där den förekommer.

Hos friska postmenopausala kvinnor reduceras serumnivåerna av östron och östradiol med 75 %, 78 % och 78 % efter enkeldoser på 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 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 på 0,1-5 mg letrozol. Vid ACTH-stimulering utförd efter 6 och 12 veckors behandling med dagliga doser på 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg och 5 mg kunde ingen minskning av aldosteron- eller kortisolproduktionen påvisas. Substitution med glukokortikoider är följaktligen inte nödvändig.

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

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

HR = hazard ratio; CI = konfidensintervall

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

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

Resultat vid monoterapi med en medianuppföljning på 96 månader (endast monoterapiarmen)

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

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

	Letrozol N=2463	Tamoxifen N=2459	Hazard Ratio <sup>1</sup> (95 % CI)	P-värde
Sjukdomsfri överlevnad (primärt) <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	

Censurerad analys av OS <sup>3</sup>	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 <sup>1</sup>	Hazard ratio <sup>2</sup>	(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 <sup>1</sup> (99 % CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen <sup>2</sup>
Antal patienter	1540	1548
Antal patienter med DFS-händelser (protokolldefinition)	330	353
Hazard ratio <sup>1</sup> (99 % CI)	0,92 (0,75; 1,12)	

1. Justerat för användning av kemoterapi (ja/nej)

2. 626 patienter (40 %) valde att byta från tamoxifen till letrozol efter studiens avblindning 2005

#### Studie D2407

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

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

Ingen patient med normal bentätthet 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 bentätthet i höft var jämförbara med dem för ländryggen, men mindre uttalade. Efter 2 år sågs ingen signifikant skillnad mellan behandlingarna avseende andel frakturer, 15 % för letrozol och 17 % för tamoxifen.

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

#### *Förlängd adjuvant behandling (MA-17)*

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

Det primära effektmåttet var DFS, definierat som tiden för första händelse av lokalt-regionalt recidiv, fjärrmetastaser eller kontralateral bröstcancer.

Den första planerade interimanalysen utfördes vid en uppföljningstid på cirka 28 månader i median (25 % av patienterna följdes upp i minst 38 månader) och visade att letrozol signifikant minskade risken för återfall i bröstcancer med 42% jämfört med placebo (HR 0,58, 95 % CI 0,45; 0,76, P=0,00003).

Denna nytta till fördel för letrozol observerades oavsett nodal status. Det fanns ingen signifikant skillnad i total överlevnad: (letrozol 51 dödsfall; placebo 62; HR 0,82; 95 % CI 0,56, 1,19).

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

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

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

	Medianuppföljning 28 månader			Medianuppföljning 62 månader		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95 % CI)* P-värde	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95 % CI) <sup>2</sup> P-värde
<b>Sjukdomsfri överlevnad<sup>3</sup></b>						
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<sup>3</sup>, 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 <sup>4</sup>	--	--	--	236 <sup>5</sup> (9,1 %)	170 <sup>6</sup> (6,6 %)	0,78 (0,64, 0,96)
-----------------------	----	----	----	-----------------------------	-----------------------------	----------------------

HR = hazard ratio; CI = konfidensintervall

1. När studien avblindades 2003 bytte 1 551 patienter i placebogruppen (60 % av de som vara lämpade för byte – dvs var sjukdomsfria) till letrozol vid i median 31 månader efter randomisering. Analysen som visas här tar inte hänsyn till den selektiva övergången.
2. Stratifierat efter receptorstatus, nodal status och tidigare adjuvant kemoterapi.
3. Protokolldefinition av DFS-händelser: 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 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
<b>Tid till progression</b>	Median (95 % CI för median)	9.4 månader (8.9, 11,6 månader)	6.0 månader (5.4, 6,3 månader)
	Hazard ratio (HR) (95 % CI för HR)		0,72 (0,62, 0,83)
	P		<0,0001
<b>Objektiv tumörrespons</b>	CR+PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95 % CI för frekvens)	(28, 36 %)	(17, 25 %)
	Odds ratio (95 % CI för odds ratio)		1.78 (1,32, 2,40)
	P		0,0002

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

Studiens crossover-design gjorde det möjligt för patienterna att vid progression av sjukdomen byta till den andra behandlingen, eller avbryta sin medverkan i studien. Omkring 50 % av patienterna bytte till den motsatta behandlingsarmen, och crossover-förfarandet var i stort sett slutfört inom 36 månader. Mediantiden till crossover var 17 månader (från letrozol till tamoxifen) och 13 månader (från tamoxifen till letrozol).

Behandling med letrozol som primärterapi för patienter med avancerad bröstcancer gav medianvärdet 34 månader för total överlevnad, jämfört med 30 månader för tamoxifen (logrank-test  $p$ -värde=0,53, ej

signifikant). Att letrozol saknade fördelar vad avser total överlevnad kan förklaras med studiens crossover-design.

### Sekundärbehandling

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

Avseende tid till progression sågs ingen signifikant skillnad mellan letrozol 2,5 mg och megestrolacetat ( $P=0,07$ ). Statistiskt signifikanta skillnader sågs till fördel för letrozol 2,5 mg jämfört med megestrolacetat vad gäller total tumörrespons (24 % mot 16 %,  $P=0,04$ ) och tid till behandlingssvikt ( $P=0,04$ ). Ingen signifikant skillnad i total överlevnad sågs mellan de två behandlingsarmarna ( $P=0,2$ ).

I den andra studien sågs ingen signifikant skillnad i behandlingssvar mellan letrozol 2,5 mg och aminoglutetimid ( $P=0,06$ ). Letrozol 2,5 mg var statistiskt överlägset aminoglutetimid avseende tid till progression ( $P=0,008$ ), tid till behandlingssvikt ( $P=0,003$ ) och total överlevnad ( $P=0,002$ ).

### Bröstcancer hos män

Användning av letrozol hos män med bröstcancer har inte studerats.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Letrozol absorberas snabbt och fullständigt från 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). AUC ändras dock inte. Denna ringa inverkan på absorptionen kan inte anses vara av klinisk betydelse och letrozol kan tas utan hänsyn till födointag.

### Distribution

Bindningen till plasmaprotein för letrozol är ca 60 % och sker huvudsakligen till albumin (55 %). Koncentrationen av letrozol i 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

Metaboliskt clearance med bildande av en farmakologiskt inaktiv karbinolmetabolit är den huvudsakliga eliminationsvägen för letrozol ( $Cl_m=2,1$  l/tim) men den är relativt långsam jämfört med leverblodflödet (ca 90 l/tim). Man har funnit att isoenzymerna 3A4 och 2A6 i cytokrom-P450-systemet kan omvandla letrozol till denna metabolit. Bildandet av små mängder oidentifierade metaboliter och direkt utsöndring i urin och faeces spelar endast en liten roll i den totala elimineringen av letrozol. Inom 2 veckor efter administrering av 2,5 mg  $^{14}C$ -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 karbinolmetabolitens glukuronid, ca 9 % till två odefinierade metaboliter och 6 % till oförändrat letrozol.

### Eliminering

Den synbara terminala halveringstiden i plasma är ungefär 2 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 ackumulering av letrozol inte 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 letrozolkoncentration 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 påverkade inte letrozols farmakokinetik.

##### *Nedsatt njurfunktion*

I en studie av 19 frivilliga med varierande njurfunktion (24 timmars kreatininclearance 9–116 ml/min) sågs ingen påverkan på letrozols farmakokinetik 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 (CLcr) [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 CLcr 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 ( $CLcr \geq 10$  ml/min). Begränsad information finns tillgänglig hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ( $CLcr < 10$  ml/min).

##### *Nedsatt leverfunktion*

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I ett antal olika prekliniska säkerhetsstudier på vedertagna djurslag har ingen evidens för systemisk toxicitet eller målorgantoxicitet framkommit.

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

I upprepade dos toxicitetsstudier på råttor 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 dräktighet 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 råttor observerades inga behandlingsrelaterade tumörer hos hanrättor. Hos honrättor sågs en minskad förekomst av benigna och maligna mammatumörer vid alla dosnivåer.

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Majsstärkelse

Natriumstärkelseglykolat

Magnesiumstearat (E572)

Vattenfri kolloidal kiseldioxid (E551)

#### Filmdragering:

Hypromellos (E464)

Talk (E553b)

Makrogol (PEG 8000)

Titandioxid (E171)

Järnoxid (gul, E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PE/PVDC/aluminium-blisterförpackning.

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120 filmdragerade tabletter i blisterförpackningar och 10 blisterförpackningar med 10 tabletter i kartong med 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Köpenhamn S  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

28142

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 02.02.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 13.10.2013

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.01.2021