

1. Lääkevalmisteen nimi

Letrolan 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Letrotsoli.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg letrotsolia.

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

3. Lääkemuoto

Tabletti, kalvopäällysteinen

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

4. Kliiniset tiedot

4.1 Käyttöaiheet

- Varhaisvaiheen hormonireseptoriposiitiivisen, 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.
- Hormonireseptoriposiitivista, HER-2-negatiivista rintasyöpää sairastavien postmenopausaalisten naisten neoadjuvanttihoito, kun kemoterapia ei sovi eikä välitön leikkaus ole aiheellinen.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

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

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

Liitännäishoidossa ja jatkatussa liitännäishoidossa letrotsolia on käytettävä 5 vuoden ajan tai kunnes syöpä uusiutuu, riippuen siitä, kumpi tapahtuu ensin.

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

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

Pediatriset potilaat

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

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

Maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Menopausaalinen status

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Luuvaikutukset

Letrotsoli on potentti estrogeenipitoisuutta pienentävä lääke. Naisille, joilla on osteoporoosi ja/tai murtumia, tai joilla on kohonnut osteoporoosiriski, tulisi tehdä luun mineraalitiheyden mittaaminen ennen liitännäishoidon tai jatkettua liitännäishoidon aloittamista ja tilannetta on seurattava 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).

Muut varoitukset

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

Koska tabletissa on laktoosia, letrotsolia ei suositella potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi vaikea laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Letrotsoli metaboloituu osittain CYP2A6- ja CYP3A4-välitteisesti. Simetidiini, joka on heikko, epäspesifinen CYP450-estäjä, ei vaikuttanut letrotsolin pitoisuuksiin plasmassa. Voimakkaiden CYP450-estäjien vaikutusta ei tunneta.

Letrotsolin käytöstä yhdessä estrogeenien tai muiden syöpälääkkeiden (paitsi tamoksifeenin) kanssa ei toistaiseksi ole kliinistä kokemusta. Tamoksifeeni, muut 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 sytokromi P-450-isoentsyymiä 2A6 ja jonkin verran isoentsyymiä 2C19, mutta ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta. Näin ollen varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä samanaikaisesti lääkkeitä, joiden metabolia riippuu pääasiassa näistä isoentsyymeistä ja joiden terapeuttinen indeksi on pieni (esim. fenytoiini, klopidooreeli).

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Perimenopausaaliset tai hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

Raskaus

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

Letrotsoli on kontraindisoitu raskauden aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö letrotsoli ja sen metaboliitit rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Letrotsolin haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat pääasiassa kliinisissä tutkimuksissa kerättyihin tietoihin.

Haittavaikutuksia esiintyi letrotsoli-hoitoa saaneista potilaista enintään noin yhdellä kolmasosalla etäpesäkkeisessä taudissa ja noin 80 %:lla liittämissä hoidossa ja jatkatussa liittämissä hoidossa. Valtaosa haittavaikutuksista ilmeni muutamien ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

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

Muita merkittäviä haittavaikutuksia, joita saattaa esiintyä letrotsoli-hoidon aikana, ovat luustotapahtumat, kuten osteoporoosi ja/tai luunmurtumat, sekä sydän-verisuonitapahtumat (mm. aivoverenkierto- ja tromboemboliatapahtumat). Näiden haittavaikutusten esiintyvyydet on kuvattu taulukossa 1.

Taulukoitu listaus haittavaikutuksista

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

Seuraavat taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset on raportoitu letrotsolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen:

Taulukko 1

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

Infektiot

Melko harvinaiset: Virtsatietulehdus

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Melko harvinaiset: Kasvainkipu¹

Veri ja imukudos

Melko harvinaiset: Leukopenia

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Anafylaktinen reaktio

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleiset: Hyperkolesterolemia

Yleiset: Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen,

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: Masennus

Melko harvinaiset:	Ahdistuneisuus (mukaan lukien hermostuneisuus), ärtyneisyys
Hermosto	
Yleiset:	Päänsärky, heitehuimaus
Melko harvinaiset:	Uneliaisuus, unettomuus, muistihäiriöt, dysestesia mukaan lukien parestesia, hypestesia), makuhäiriöt, aivoverenkiertotapahtumat
Silmät	
Melko harvinaiset:	Kaihi, silmien ärtyminen, näön hämärtyminen
Sydän	
Melko harvinaiset:	Takykardia, iskeemiset sydäntapahtumat (mukaan lukien uusi tai pahentunut angina pectoris, leikkaushoitoa vaativa angina pectoris, sydäninfarkti ja sydänlihaskemia)
Yleiset:	Sydämentykytys ¹
Verisuonisto	
Hyvin yleiset:	Kuumat aallot
Yleiset:	Hypertensio
Melko harvinaiset:	Tromboflebiitti (mukaan lukien pinnalliset ja syvät laskimotromboflebitit),
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 kudokset	
Hyvin yleiset:	Lisääntynyt hikoilu
Yleiset:	Alopesia, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen, makulopapulaarinen, psoriforminen ja rakkulainen ihottuma), 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
Munuaiset ja virtsatie	
Melko harvinaiset:	Tihentynyt virtsaamistarve
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleiset:	Verenvuoto emättimestä
Melko harvinaiset:	Eritevuoto emättimestä, emättimen kuivuus, rintojen kipu
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset:	Väsymys (mukaan lukien heikkous, huonovointisuus)
Yleiset:	Ääreisosien turvotus, rintakipu
Melko harvinaiset:	Yleinen turvotus, limakalvojen kuivuminen, jano, kuume

Tutkimukset

Yleiset:	Painonnousu
Melko harvinaiset:	Painon lasku

¹Imoitettu ainoastaan etäpesäkkeistä tautia sairastaneilla

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

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

	Letrotsoli, ilmaantuvuus	Tamoksifeeni, ilmaantuvuus
Luunmurtumat	10,1 % (13,8 %)	7,1 % (10,5 %)
Osteoporoosi	5,1 % (5,1 %)	2,7 % (2,7 %)
Tromboemboliatapahtumat	2,1 % (2,9 %)	3,6 % (4,5 %)
Sydäninfarktit	1,0 % (1,5 %)	0,5 % (1,0 %)
Endometrium hyperplasia/syöpä	0,2 % (0,4 %)	2,3 % (2,9 %)

Huom. Hoidon mediaanikesto oli 60 kk. Raportointiaikaan kuuluu hoitajakso ja hoidon lopettamisen jälkeiset 30 vrk.
Suluissa olevat prosentit viittaavat tapahtuman yleisyyteen milloin tahansa satunnaistamisen jälkeen, myös tutkimuslääkityksen lopettamisen jälkeen. Seuranta-ajan mediaani oli 73 kk.

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

	Letrotsoli ainoana hoitona	Letrotsoli -> tamoksifeeni	Tamoksifeeni -> letrotsoli
Luunmurtumat	9,9 %	7,6 % *	9,6 %
Endometrium proliferatiiviset häiriöt	0,7 %	3,4 % **	1,7 % **
Hyperkolesterolemia	52,5 %	44,2 % *	40,8 % *
Kuumat aallot	37,7 %	41,7 % **	43,9 % **
Verenvuoto emättimestä	6,3 %	9,6 % **	12,7 % **

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sydämeen kohdistuvat haittavaikutukset

Taulukossa 2 esitettyjen tietojen lisäksi 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 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 tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yksittäisiä letrotsolin yliannostustapauksia on raportoitu.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

Postmenopausaalisilla potilailla, joilla on pitkälle edennyt rintasyöpä, 0,1-5 mg:n vuorokausiannokset alentavat estradiolin, estronin ja estronisulfaatin pitoisuuksia plasmassa 75-95 % lähtötasosta kaikilla potilailla. Annosten ollessa 0,5 mg tai yli, monet estronin ja estronisulfaatin arvot ovat alle määrittämissä, mikä osoittaa että näillä annoksilla saadaan suurempi estrogeenin esto. Tutkimuksissa estrogeenin esto säilyi koko hoidon ajan kaikilla potilailla.

Letrotsoli on erittäin spesifinen aromataasiaktiivisuuden estäjä. Lisämunuaisten steroidogeneesin heikkenemistä ei ole havaittu. Tutkimuksissa ei todettu kliinisesti merkityksellisiä muutoksia plasman kortisoli-, aldosteroni-, 11-deoksikortisoli-, 17-hydroksiprogesteroni- eikä ACTH-pitoisuuden eikä plasman reniiniaktiivisuuden osalta postmenopausaalisilla potilailla, jotka saivat letrotsolia 0,1-5 mg:n vuorokausiannoksina. Aldosteroni- tai kortisolituotannon heikkenemistä ei todettu ACTH-stimulaatiotestissä, joka tehtiin 6 ja 12 viikon 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2,5 ja 5 mg:n vuorokausiannoksilla toteutetun hoidon jälkeen. Glukokortikoidi- ja mineralokortikoidikorvaushoito ei siten ole tarpeen.

Muutoksia ei havaittu plasman androgeenipitoisuuksissa (androsteenidioni ja testosteroni) terveillä postmenopausaalisilla naisilla 0,1, 0,5 ja 2,5 mg:n letrotsolikerta-annoksen jälkeen, eikä plasman androsteenidionipitoisuuksissa postmenopausaalisilla potilailla, jotka saivat 0,1-5 mg vuorokaudessa. Tämä osoittaa, että estrogeenin biosynteesin salpaus ei aiheuta sen androgeenisten esiasteiden kertymistä. Letrotsoli ei vaikuta plasman LH- ja FSH- pitoisuuksiin eikä kilpirauhasen toimintaan arvioituna n, T4:n ja T3:n soluunoton perusteella.

Litännäishoito

BIG 1-98 -tutkimus

Kaksoissokkoutetussa BIG 1-98-monikeskustutkimuksessa yli 8 000 postmenopausaalista naista, joilla oli hormonireseptoripositiivinen varhaisvaiheen rintasyöpä, satunnaistettiin saamaan jotakin seuraavista hoidoista: A. tamoksifeeni 5 vuoden ajan, B. letrotsoli 5 vuoden ajan, C. tamoksifeeni 2 vuoden ajan, minkä jälkeen letrotsoli 3 vuoden ajan, D. letrotsoli 2 vuoden ajan, minkä jälkeen tamoksifeeni 3 vuoden ajan.

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

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

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

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

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

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

HR = riskisuhde; CI = luottamusväli

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

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

Tulokset 73 kk mediaaniseuranta-ajan kohdalla (vain monoterapiaryhmät)

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

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

	Letrotsoli N=2 463	Tamoksifeeni N=2 459	Riskisuhde¹ (95 % CI)	p-arvo
Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) ²	509	565	0,88 (0,78-0,99)	0,03
Aika systeemisiin etäpesäkkeisiin (toissijainen)	257	298	0,85 (0,72-1,00)	0,045
Kokonaiseloönjääminen (toissijainen) - kuolemat	303	343	0,87 (0,75-1,02)	0,08
Rajattu tautivapaan eloonjäämisen analyysi ³	509	543	0,85 (0,75-0,96)	
Rajattu kokonaiseloönjäämisen analyysi ³	303	338	0,82 (0,70-0,96)	

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

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

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

Sekventiaalisten hoitojen analyysi

Sekventiaalisten hoitojen analyysissä tarkasteltiin peräkkäisen tamoksifeeni- ja 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	Tapahtumia¹	Riskisuhde²	(97,5 %) luottamusväli	p-arvo Coxin malli
[Letrotsoli →] Tamoksifeeni	1460	160	0,92	(0,72-1,17)	0,42
Letrotsoli	1463	178			

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

² Korjattu kemoterapian käytön mukaan.

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

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

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

¹ Korjattu kemoterapian käytön mukaan (kyllä/ei).

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

D2407-tutkimus

D2407-tutkimus oli myyntiluvan myöntämisen jälkeinen, avoin, satunnaistettu monikeskusturvallisuustutkimus, jossa verrattiin letrotsolilla ja tamoksifeenilla toteutettavan liitännäishoidon vaikutusta luuntiheyteen ja seerumin lipidiprofiiliin. Yhteensä 262 potilasta satunnaistettiin saamaan joko letrotsolia 5 vuoden ajan tai tamoksifeenia 2 vuoden ajan ja sen jälkeen letrotsolia 3 vuoden ajan.

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

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

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

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

Tamoksifeeniryhmässä kokonaiskolesterolin mediaaniarvot 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, lumelääkekontrolloituun 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 uusiutumiseriskää merkitsevästi 42 % verrattuna lumelääkkeeseen (riskisuhde 0,58; 95 % luottamusväli 0,45-0,76, p = 0,00003). Letrotsolin hyöty havaittiin imusolmukestatuksesta riippumatta. Kokonaiseloönjäämisessä ei havaittu merkitsevää eroa (letrotsoli-ryhmässä 51 ja lumeryhmässä 62 kuolemantapausta, riskisuhde 0,82, 95 % luottamusväli 0,56–1,19). Tästä syystä tutkimuksen sokkoutus purettiin ensimmäisen välianalyysin jälkeen, jolloin tutkimusta jatkettiin avoimena, ja lumeryhmän potilaat saivat halutessaan vaihtaa letrotsoli-hoitoon enintään 5 v. ajaksi. Yli 60 % soveltuvista (sokkouttamishetkellä tautivapaista) potilaista käytti mahdollisuutta siirtyä letrotsoli-hoitoon. Lopulliseen analyysiin sisältyi 1 551 naista, jotka olivat siirtyneet lumelääkkeestä letrotsoli-hoitoon 31 kk kohdalla (mediaani, vaihteluväli 12–106 kk) suoritettuaan tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun. Vaihdon jälkeisen letrotsoli-hoidon mediaanikesto oli 40 kk.

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

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

	Seuranta-ajan mediaani 28 kk			Seuranta-ajan mediaani 62 kk		
	Letrotsoli N=2582	Lumelääke N=2586	HR (95% CI) ² p-arvo	Letrotsoli N=2582	Lumelääke N=2586	HR (95% CI) ² p-arvo
Tautivapaa eloonjääminen³ 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)
Kokonaiseloönjääminen Kuolemat	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56 – 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95 – 1,36)
Kuolemat ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1 %)	170 ⁶ (6,6 %)	0,78 (0,64 – 0,96)

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 hoidonvaihtoehden 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 (letrotsoli-ryhmässä mediaanipienenä oli 3,8 % ja lumeryhmässä 2,0 %).

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

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

Neoadjuvanttihoito

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

Ensilinjan hoito

Kontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa verrattiin letrotsoli 2,5 mg:aa tamoksifeeni 20 mg:aan ensilinjan hoitona postmenopausaalille naisille, joilla oli pitkälle edennyt rintasyöpä. Tässä 907 naisen aineistossa letrotsoli oli tehokkaampi kuin tamoksifeeni, kun tarkasteltiin aikaa taudin etenemiseen (ensisijainen päätetapahtuma), objektiivista kokonaishoitovastetta, aikaa hoidon epäonnistumiseen (treatment failure) ja kliinistä hyötyä.

Tulokset taulukossa 9:

Taulukko 9. Tulokset seuranta-ajan mediaanin ollessa 32 kuukautta

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

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

ainoastaan pehmytkudoksessa, ja letrotsoli-ryhmässä 8,3 kk ja tamoksifeeniryhmässä 4,6 kk, jos potilaalla oli sisäelinmetastaaseja.

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

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

Toisen linjan hoito

Kahdessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa potilaina oli aikaisemmin antiestrogeneilla hoidettuja pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavia postmenopausaalisia naisia, kahta letrotsoliannosta (0,5 mg ja 2,5 mg) verrattiin megestroliasetaattiin ja 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 lopettamiseen ($p = 0,04$). Kokonaiseloönjääminen ei merkitsevästi eronnut kahden hoitoryhmän välillä ($p = 0,2$).

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

Miesten rintasyöpä

Letrotsolin käyttöä miesten rintasyövän hoidossa ei ole tutkittu.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Jakaantuminen

Letrotsoli sitoutuu plasman proteiineihin 60-prosenttisesti, pääasiassa albumiiniin (55 %). Letrotsolin pitoisuus punasoluissa on noin 80 % pitoisuudesta plasmassa. Annettaessa 2,5 mg ^{14}C -merkittyä letrotsolia noin 82 % radioaktiivisuudesta plasmassa oli peräisin muuttumattomasta yhdisteestä. Näin ollen systeeminen metaboliittialtistus on vähäinen. Letrotsoli jakaantuu nopeasti ja laajalti kudoksiin. Sen näennäinen vakaan tilan jakaantumistilavuus on noin $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformaatio

Metabolinen puhdistuma farmakologisesti inaktiiviseksi karbinolimetaboliitiksi on letrotsolin tärkein eliminaatioreitti ($CL_m = 2,1$ l/h), mutta se on suhteellisen hidas maksan perfuusionopeuteen (n. 90 l/h) nähden. Tutkimuksissa sytokromi P450:n isoentsyymit 3A4 ja 2A6 kykenivät muuntamaan letrotsolia täksi metaboliitiksi. Vähäisempien tunnistamattomien metaboliittien muodostus sekä suora munuaisteitse ja ulosteeseen tapahtuva erittyminen ovat merkitykseltään vähäisiä letrotsolin kokonaiseliminaatiossa. Kahden viikon kuluessa ^{14}C -merkityn 2,5 mg:n letrotsoliannoksen antamisesta terveille postmenopausaalisille vapaaehtoisille $88,2 \pm 7,6$ % radioaktiivisuudesta todettiin virtsassa ja $3,8 \pm 0,9$ % ulosteessa. Vähintään 75

% virtsaan 216 tunnin kuluessa erittyneestä radioaktiivisuudesta ($84,7 \pm 7,8$ % annoksesta) oli peräisin karbinolimetaboliitin glukuronidista, noin 9 % kahdesta tunnistamattomasta metaboliitista ja 6 % muuttumattomasta letrotsolista.

Näennäinen terminaalinen eliminaatiopuoliintumisaika plasmassa on noin 2 vuorokautta. Annettaessa letrotsolia 2,5 mg päivässä vakaa tila saadaan 2-6 viikossa. Pitoisuudet plasmassa vakaassa tilassa ovat noin 7 kertaa suuremmat kuin 2,5 mg:n kerta-annoksen jälkeen mitatut, ja 1,5-2 kertaa suuremmat kuin kerta-annoksen antamisen jälkeen saatujen pitoisuuksien perusteella ennustetut vakaan tilan pitoisuudet, mikä osoittaa letrotsolin farmakokinetiikan olevan jonkin verran epälineaarinen annettaessa 2,5 mg vuorokaudessa. Koska vakaan tilan pitoisuudet pysyvät samoina ajan kuluessa, voidaan päätellä, ettei jatkuvassa annostelussa tapahdu letrotsolin kertymistä.

Erityisryhmät

Läkkäät potilaat

Ikä ei vaikuttanut letrotsolin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 19 munuaistoiminnaltaan erilaista vapaaehtoista koehenkilöä (24 tunnin kreatiniinipuhdistuma 9-116 ml/min), ei todettu vaikutusta letrotsolin farmakokinetiikkaan, kun käytettiin 2,5 mg:n kerta-annosta.

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Letrotsoli aiheutti vähäistä akuuttia toksisuutta jyrksijöille, jotka saivat enimmillään 2000 mg/kg. Koirille letrotsoli aiheutti kohtalaista toksisuutta annostasolla 100 mg/kg.

Toistoannosta käyttäen tehdyissä enimmillään 12 kuukautta kestäneissä toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla tärkeimpien löydösten voidaan katsoa johtuneen aineen farmakologisesta vaikutuksesta. Haitaton taso oli 0,3 mg/kg kummallakin lajilla.

In vitro ja *in vivo* tehdyissä letrotsolin mutageenisuutta selvittäneissä tutkimuksissa ei havaittu viitteitä genotoksisuudesta.

Rotilla tehdyssä 104 viikon karsinogeenisuustutkimuksessa urosrotilla ei havaittu lääkkeestä johtuvia kasvaimia. Naarasrotilla hyvänlaatuisten ja pahanlaatuisten nisän kasvaimien ilmaantuvuus väheni kaikilla letrotsolin annostasoilla.

Letrotsoli oli alkio- ja sikiötoksinen tiineillä rotilla ja kaneilla, jotka saivat kliinisesti relevantteja annoksia suun kautta. Elävillä rotan sikiöillä havaittiin epämuodostumien lisääntymistä. Näitä olivat mm. kupolimainen pää ja kaularangan nikamasolmujen yhteenluutuminen. Kanilla ei havaittu

sikiöpämuodostumien lisääntymistä. Ei tiedetä, oliko kyseessä farmakologisista ominaisuuksista (estrogeenisynteesin esto) johtuva epäsuora vaikutus vai lääkkeen suora vaikutus (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Prekliiniset havainnot rajoittuvat tunnustettuun farmakologiseen vaikutukseen liittyviin havaintoihin, mikä on ainoa eläintutkimusten perusteella johdettu turvallisuuteen liittyvä huolenaihe valmistetta ihmisellä käytettäessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

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

Kalvopäällyste:

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisiä käyttö- ja käsittelyohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Avansor Pharma Oy, Tekniikantie 14, 02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24042

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.07.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.9.2017