

VALMISTEYHTEENVETO

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Femar 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 laktoosia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

. Kalvopäällysteiset tabletit.

Valmisteen kuvaus. Tummankeltainen, pyöreä, lievästi kuperapintainen, viistoreunainen päällystetty tabletti. Toisella puolella tablettia on merkintä FV ja toisella puolella CG.

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 potilailla, joilla on hormonireseptorinegatiivinen rintasyöpä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

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

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

Liitännäishoidossa ja jatkatussa liitännäishoidossa Femar-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).

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

Pediatriset potilaat

Femar-valmistetta ei suositella käytettäväksi lasten eikä nuorten hoitoon. Femar-valmisteen 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 vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Femar-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

Femar 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 Femar-hoidon aloittamista. Femar-valmistetta saa käyttää vain postmenopausaalisten naisten hoitoon.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Luuvaikutukset

Femar on voimakas estrogeenipitoisuutta pienentävä lääke. Naisilla, joilla on osteoporoosi ja/tai luunmurtumia tai joilla on suurentunut osteoporoosiriski, luuntiheys on määritettävä ennen liittäishoidon tai jatkettua liittäishoidon 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).

Muut varoitukset

Femar-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).

Femar-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, vaikea laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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.

Femar-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 terapeuttinen leveys on pieni (esim. fenytoiini, klopidooreli).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Perimenopausaaliset naiset ja naiset, jotka voivat saada lapsia

Femar-valmistetta saa käyttää vain naisilla, joiden postmenopausaalinen status on todettu selvästi (ks. kohta 4.4). Femar-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) Femar-valmisteen epäillään aiheuttavan synnyttäisiä epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Femar on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Imetys

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

Femar 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 kypsyminen ja saattavat aiheuttaa ovulaation.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutuksia esiintyi Femar-hoitoa saaneista potilaista enintään noin kolmasosalla etäpesäkkeistä tautia sairastavista, ja noin 80 %:lla liitännäishoidossa ja jatkatussa liitännäishoidossa. Valtaosa haittavaikutuksista ilmeni muutamien ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

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

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

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Femar-valmisteen käytön yhteydessä todettujen haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat pääasiassa kliinisissä tutkimuksissa kerättyihin tietoihin.

Seuraavat taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset on raportoitu kliinisissä Femar-tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen:

Taulukko 1

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan; yleisimmät ensin seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot

Melko 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: Ruokahalun väheneminen, 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), dysgeusia, aivoverenkiertotapahtumat, rannekanavaoireyhtymä

Silmät

- Melko harvinaiset: Kaihi, silmien ärtyminen, näön hämärtyminen

Sydän

- Yleiset: Sydämentykytys¹
Melko harvinaiset: Takykardia, iskeemiset sydäntapahtumat (mukaan lukien uusi tai pahentunut angina pectoris, leikkaushoitoa vaativa angina pectoris, sydäninfarkti ja sydänlihaskemia)

Verisuonisto

- Hyvin yleiset: Kuumat aallot
Yleiset: Hypertensio
Melko harvinaiset: Tromboflebiitti (mukaan lukien pinnalliset ja syvät laskimotromboflebiitit)
Harvinaiset: Keuhkoembolia, valtimotromboosi, aivoinfarkti

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

- Melko harvinaiset: Hengenahdistus, yskä

Ruoansulatuselimistö

- Yleiset: Pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt¹, ummetus, vatsakipu, ripuli, oksentelu
Melko harvinaiset: Suun kuivuus, suutulehdus¹

Maksa ja sappi

- Melko harvinaiset: Maksaentsyymiarvojen nousu, hyperbilirubinemia, ikterus
Tuntematon: Maksatulehdus

Iho ja ihonalainen kudος

- Hyvin yleiset: Hyperhidroosi
Yleiset: Alopecia, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen, makulopapulaarinen, psoriforminen ja rakkulainen), kuiva iho
Melko harvinaiset: Kutina, nokkosihottuma
Tuntematon: Angioedeema, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme

Luusto, lihakset ja sidekudos

- Hyvin yleiset: Nivelkipu
Yleiset: Lihaskipu, luukipu¹, osteoporoosi, luunmurtumat, niveltulehdus
Tuntematon: Napsusormisuus

Munuaiset ja virtsatiet

- Melko harvinaiset: Pollakisuria

Sukupuolielimet ja rinnat

- Yleiset: Verenvuoto emättimestä
Melko harvinaiset: Eritevuoto emättimestä, emättimen kuivuus, rintojen kipu

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

- Hyvin yleiset: Väsymys (mukaan lukien astenia, huonovointisuus)
Yleiset: Ääreisosien turvotus, rintakipu
Melko harvinaiset: Yleinen turvotus, limakalvojen kuivuminen, jano, kuume

Tutkimukset

- Yleiset: Painonnousu
Melko harvinaiset: Painon lasku

¹ Ilmoitettu ainoastaan etäpesäkkeistä tautia sairastaneilla

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

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

	Femar, ilmaantuvuus		Tamoksifeeni, ilmaantuvuus	
	n = 2 448		n = 2 447	
	Hoidon aikana (mediaani: 5 vuotta)	Missä vaiheessa tahansa satunnaista- misen jälkeen (mediaani: 8 vuotta)	Hoidon aikana (mediaani: 5 vuotta)	Missä vaiheessa tahansa satunnaista- misen jälkeen (mediaani: 8 vuotta)
Luunmurtumat	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
Osteoporoosi	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
Tromboemboliatapahtumat	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Sydäninfarktit	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Endometriumin 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. Femar ainoana hoitona – haittatapahtumat, joiden esiintyvyydessä merkitseviä eroja

	Femar ainoana hoitona	Femar -> tamoksifeeni	Tamoksifeeni -> Femar
	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 % **

* Merkittävästi vähemmän kuin käytettäessä pelkkää Femar-valmistetta
** Merkittävästi enemmän kuin käytettäessä pelkkää Femar-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 (Femar 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 Femar-valmisteen (hoidon mediaanikesto 5 vuotta) ja lumelääkkeen käytön yhteydessä (hoidon mediaanikesto 3 vuotta) on ilmoitettu seuraavia haittatapahtumia: leikkaushoitoa vaativa angina pectoris (Femar 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 Femar-ryhmässä (luunmurtumia 10,4 % ja osteoporoosia 12,2 %) kuin lumeryhmässä (luunmurtumia 5,8 % ja osteoporoosia 6,4 %). Hoidon mediaanikesto oli Femar-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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yksittäisiä Femar-yliannostustapauksia on raportoitu.

Spesifistä yliannostuksen hoitoa ei tunneta. Hoidon on oltava 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 tuumorivasteen saavuttaminen edellyttää estrogeenivälitteisen kasvustimulaation poistamista, kun kasvainkudoksen kasvu riippuu estrogeenista.

Postmenopausaalisilla naisilla estrogeeni muodostuu lähinnä aromataasientsyymien välityksellä.

Aromataasi muuntaa lisämunuaisen androgeenit - lähinnä androsteenedionin 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 vuorokausiannokset 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. Lisämunuaisten 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 mineralokortikoidikorvaushoito 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 estrogeenisynteetin 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. Femar 5 vuoden ajan, C. tamoksifeeni 2 vuoden ajan, minkä jälkeen Femar 3 vuoden ajan, D. Femar 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 Femar-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		
	Femar N = 4 003	Tamoksi- feeni N = 4 007	HR ¹ (95 % CI) p	Femar N = 4 0 03	Tamoksi- feeni N = 4 007	HR ¹ (95 % CI) p
Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) - tapahtumat (tutkimussuunnitelman määritelmä ²)	351	428	0,81 (0,70-0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77-0,96) 0,008
Kokonaiseloonjääminen (toissijainen)	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 96 kk mediaaniseuranta-ajan kohdalla (vain monoterapiaryhmät)

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

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

	Femar N=2 463	Tamoksifeeni N=2 459	Riskisuhde ¹ (95 % CI)	p- arvo
Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) ²	626	698	0,87 (0,78-0,97)	0,01
Aika systeemisiin etäpesäkkeisiin (toissijainen)	301	342	0,86 (0,74-1,01)	0,06
Kokonaiseloonjääminen (toissijainen) - kuolemat	393	436	0,89 (0,77-1,02)	0,08
Rajattu tautivapaan eloonjäämisen analyysi ³	626	649	0,83 (0,74-0,92)	
Rajattu kokonaiseloonjäämisen analyysi ³	393	419	0,81 (0,70-0,93)	

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

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

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

Sekventiaalisten hoitojen analyysi

Sekventiaalisten hoitojen analyysissä tarkasteltiin peräkkäisen tamoksifeeni- ja letrotsolihoiton mahdollista paremmuutta verrattuna monoterapiaan. Kyseessä oli BIG 1-98 -tutkimuksen toinen ensisijainen tutkimuskysymys. Toiseen hoitoon siirtymisen jälkeen tautivapaassa eloonjäämisessä

(DFS), kokonaiseloonjäämisessä (OS), elossaolossa ilman systeemistä tautia (SDFS) ja etäpesäkkeettömässä elossaolossa ei ollut merkitseviä eroja verrattuna monoterapiaan (taulukko 6).

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

	N	Tapahtumia ¹	Riskisuhde ²	(97,5 %) luottamusväli	p-arvo Coxin malli
[Letrotsoli →] tamoksifeeni	1 460	254	1,03	(0,84 - 1,26)	0,72
Letrotsoli	1 464	249			

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

2 Korjattu kemoterapian käytön mukaan

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

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

	Letrotsoli → tamoksifeeni	Letrotsoli
Potilaiden lukumäärä	1 540	1 546
Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)	330	319
Riskisuhde ¹ (99 % CI)	1,04 (0,85-1,27)	
	Letrotsoli → tamoksifeeni	Tamoksifeeni²
Potilaiden lukumäärä	1 540	1 548
Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)	330	353
Riskisuhde ¹ (99 % CI)	0,92 (0,75-1,12)	
¹	Korjattu kemoterapian käytön mukaan (kyllä/ei)	
²	626 potilasta (40 %) siirtyi letrotsolihoitoon, kun tamoksifeeniryhmän sokkoutus oli purettu vuonna 2005	

D2407-tutkimus

D2407-tutkimus oli myyntiluvan myöntämisen jälkeinen, avoin, satunnaistettu 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 luumurtumien suhteen: 15 % letrotsoliryhmässä ja 17 % tamoksifeeniryhmässä.

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

Jatkettu liitännäishoito (MA-17)

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun monikeskustutkimukseen (MA-17) osallistui yli 5 100 reseptoristatuksestaan positiivista tai tuntematonta primaaria rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, jotka olivat saaneet tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun (4,5–6 vuotta). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko Femar-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 % potilaista oli seurattu vähintään 38 kk). Analyysin mukaan Femar pienensi rintasyövän uusiutumiseriskää 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 (Femar-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 Femar-hoitoon enintään 5 v ajaksi. Yli 60 % soveltuvista (sokkouttamishetkellä tautivapaista) potilaista käytti mahdollisuutta siirtyä Femar-hoitoon. Lopulliseen analyysiin sisältyi 1 551 naista, jotka olivat siirtyneet lumelääkkeestä Femar-hoitoon 31 kk kohdalla (mediaani, vaihteluväli 12–106 kk) suoritettuaan tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun. Vaihdon jälkeisen Femar-hoidon mediaanikesto oli 40 kk.

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

	Seuranta-ajan mediaani 28 kk			Seuranta-ajan mediaani 62 kk		
	Letrotsoli N=2582	Lumelääke N=2586	HR (95% CI) ² p-arvo	Letrotsoli N=2582	Lumelääke N=2586	HR (95% CI) ² p-arvo
Tautivapaa eloonjääminen ³						
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 hoidonvaihtoehdeseen asti 37 kk.

MA-17-luusto-osatutkimuksessa, jossa annettiin samanaikaisesti kalsiumia ja D-vitamiinia, luuntiheys pieneni lähtötilanteeseen nähden enemmän Femar-hoidolla kuin lumehoidolla. Ainoa tilastollisesti merkitsevä ero havaittiin koko lonkan luuntiheydessä 2 v kohdalla (letrotsoliryhmässä 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 Femar- 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

Kaksoisokkoutettuun P024-tutkimukseen osallistui 337 postmenopausaalista rintasyöpäpotilasta, jotka satunnaistettiin saamaan joko 2,5 mg Femar-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 % Femar-ryhmästä ja 36 % tamoksifeeniryhmästä saavutti objektiivisen vasteen ($p < 0,001$). Tämä löydös vahvistui johdonmukaisesti kaikukuvauksessa (Femar 35 % vs. tamoksifeeni 25 %, $p = 0,04$) ja mammografiassa (Femar 34 % vs. tamoksifeeni 16 %, $p < 0,001$). Rinnan säästävä leikkaushoito toteutui yhteensä 45 %:lla Femar-ryhmän potilaista ja 35 %:lla tamoksifeeniryhmän potilaista ($p = 0,02$). 4 kk pituisen leikkausta edeltävän hoitajakson aikana tauti eteni kliinisen arvion mukaan 12 %:lla Femar-ryhmän potilaista ja 17 %:lla tamoksifeeniryhmän potilaista.

Ensilinjan hoito

Kontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa verrattiin 2,5 mg Femar-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 yhteenvedona taulukossa 9:

Taulukko 9 Tulokset 32 kk seurannan kohdalla (mediaani)

Muuttuja	Tilastollinen arviointi	Femar N = 453	Tamoksifeeni N = 454
Aika taudin etenemiseen	Mediaani	9,4 kk	6,0 kk
	(mediaanin 95 % CI)	(8,9 – 11,6 kk)	(5,4 – 6,3 kk)
	Riskisuhde (HR)		0,72
	(riskisuhteen 95 % CI)		(0,62 – 0,83) $p < 0,0001$
Objektiivinen vaste	Täydellinen/osittainen vaste CR+PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(vasteen 95 % CI)	(28 - 36 %)	(17 - 25 %)
	Ristitulosuhde (OR)		1,78
	(Ristitulosuhteen 95 % CI)		(1,32 - 2,40)
			$p = 0,0002$

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

Käytettäessä Femar-valmistetta pitkälle edenneen rintasyövän ensisijaishoidossa kokonaiselonjäämisen mediaani oli 34 kk, kun vertailuarvo tamoksifeenilla oli 30 kk (logrank-testi $p = 0,53$, ei merkitsevää). Femar-valmisteen kokonaiselonjäämishyödyn puuttuminen saattaa johtua vaihtovuoroisesta (crossover) tutkimusasetelmasta.

Toisen linjan hoito

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

2,5 mg letrotsoliannoksen ja megestroliasetaatin välillä ei ollut merkitsevää eroa ajassa taudin etenemiseen ($p = 0,07$). Letrotsoli 2,5 mg oli tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin megestroliasetaatti objektiivisessa kokonaistuumorivasteessa (24 % vs 16 %, $p = 0,04$) ja ajassa hoidon epäonnistumiseen ($p = 0,04$). Kokonaiseloonjäämisessä ei havaittu merkitsevää eroa kahden hoitoryhmän välillä ($p = 0,2$).

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

Miesten rintasyöpä

Femar-valmisteen käyttöä miesten rintasyövän hoidossa ei ole tutkittu.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Letrotsoli sitoutuu plasman proteiineihin noin 60-prosenttisesti, lähinnä albumiiniin (55 %). Letrotsolin pitoisuus punasoluissa on noin 80 % sen pitoisuudesta plasmassa. 2,5 mg ^{14}C -merkityn letrotsoliannoksen jälkeen noin 82 % plasman radioaktiivisuudesta oli kanta-aineen muodossa. Systeeminen metaboliittitistus on siis pieni. Letrotsoli jakaantuu kudoksiin nopeasti ja suurena määrin. Sen näennäinen vakaan tilan jakaantumistilavuus on noin $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformaatio

Metabolinen puhdistuma farmakologisesti inaktiiviseksi karbinolimetaboliitiksi on letrotsolin tärkein eliminaatioreitti ($CL_m = 2,1$ l/h), mutta se on suhteellisen hidas 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 kokonaiseleminaatiossa. Kahden viikon kuluessa ^{14}C -merkityn 2,5 mg:n letrotsoliannoksen antamisesta terveille postmenopausaalisille koehenkilöille $88,2 \pm 7,6$ % radioaktiivisuudesta havaittiin virtsassa ja $3,8 \pm 0,9$ % ulosteessa. Vähintään 75 % virtsaan 216 tunnin kuluessa erittyneestä radioaktiivisuudesta ($84,7 \pm 7,8$ % annoksesta) oli peräisin karbinolimetaboliitin glukuronidista, noin 9 % kahdesta tunnistamattomasta metaboliitista ja 6 % muuttumattomasta letrotsolista.

Eliminaatio

Näennäinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 2 - 4 vuorokautta. Kun valmistetta annetaan 2,5 mg vuorokaudessa, vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 2-6 viikon kuluessa. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa on noin 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 farmakokineetiikan 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 suurempaa AUC-arvoa. Tämä annoksen kasvuun nähden suurempi AUC-arvon nousu johtui todennäköisesti metabolisen eliminaatioreitin saturoitumisesta. Vakaat pitoisuustasot saavutettiin 1 - 2 kuukauden hoidon jälkeen kaikilla tutkituilla annostasoilla (0,1 - 5,0 mg/vrk).

Erytisyryhmät

Iäkkäät potilaat

Ikä ei vaikuttanut letrotsolin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksessa, johon osallistuneilla 19 koehenkilöllä oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa (24 tunnin kreatiniinipuhdistuma 9–116 ml/min), ei havaittu vaikutusta letrotsolin farmakokinetiikkaan 2,5 mg kerta-annoksella. Edellä mainitun, munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia letrotsoliin selvittäneen tutkimuksen lisäksi suoritettiin kovariaattianalyysi kahden päätutkimuksen tuloksista (tutkimukset AR/BC2 sekä AR/BC3). Laskennallisen kreatiniinipuhdistuman (Cl_{cr}) (vaihteluväli tutkimuksessa AR/BC2: 19 - 187 ml/min; vaihteluväli tutkimuksessa AR/BC3: 10 - 180 ml/min) ja vakaan tilan alhaisimpien plasman letrotsolipitoisuuksien (C_{min}) välillä ei todettu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Lisäksi metastasoituneen rintasyövän toisen linjan hoitoa koskevissa, tutkimuksista AR/BC2 ja AR/BC3 saaduissa tiedoissa ei todettu minkäänlaisia merkkejä haitallisista vaikutuksista kreatiniinipuhdistumaan eikä merkkejä munuaisten toiminnan heikkenemisestä. Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan vuoksi ($Cl_{cr} \geq 10$ 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 %. Femar-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 oli 0,3 mg/kg kummallakin lajilla.

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

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

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

Tabletti: vedetön kolloidinen piidioksidi, mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, natriumtärkkelysglykolaatti.

Tabletin päällyste: hypromelloosi, makrogoli 8000, talkki, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä tabletit alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC/alumiini -läpipainolevyt.

Pakkaukset, joissa 10 (1x10), 14 (1x14), 28 (2x14), 30 (3x10), 100 (10x10) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FI-02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12452

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.1.1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.6.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.9.2017