
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

Kalvopäällysteinen tabletti.

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 hormonireseptoripositiivisen rintasyövän adjuvanttihoito postmenopausaalisille naisille.

Varhaisvaiheen hormoniriippuvaisen rintasyövän jatkettu adjuvanttihoito postmenopausaalisille naisille, jotka ovat saaneet aiempaa standardia adjuvanttihoitoa tamoksifeenilla 5 vuoden ajan.

Pitkälle edenneen hormoniriippuvaisen rintasyövän hoito postmenopausaalisille naisille, jotka eivät ole aiemmin saaneet rintasyöpään lääkehoitoa.

Pitkälle edenneen rintasyövän hoito luonnollisessa tai keinotekoisesti aiheutetussa postmenopausaalivaiheessa oleville naisille, joiden sairaus on uusiutunut tai etenee ja joita on aikaisemmin hoidettu antiestrogeneilla.

Tehoa ei ole osoitettu naisilla, joilla on hormonireseptorinegatiivinen rintasyöpä.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset ja vanhuks

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

Adjuvanttihoitoa suositetaan jatkettavaksi 5 vuotta tai kunnes syöpä uusiutuu. Adjuvanttihoitona kliinistä kokemusta on kahden vuoden ajalta (mediaani hoitoaika oli 25 kuukautta).

Jatkettuna adjuvanttihoitona kliinistä kokemusta on neljän vuoden ajalta (hoidon mediaani kesto aika). Potilailta, joilla tauti on edennyt tai etäpesäkkeinen, Femar-hoitoa tulee jatkaa kunnes syöpä etenee.

Lapset

Lääkkeen käyttö lapsille ei tule kysymykseen.

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoimintapotilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta, kun kreatiniinipuhdistuma on yli 30 ml/min.

Potilaista, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min sekä potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole riittävästi tietoja (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin valmisteen apuaineelle. Premenopausaalinen endokriininen status, raskaus, imetys (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilailla joiden postmenopausaalinen status on epävarma, LH, FSH ja/tai estradioli taso tulee arvioida ennen hoidon aloittamista jotta menopausaalinen status voidaan selvästi osoittaa.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Femaria on tutkittu vain rajoitetulla määrällä potilaita, joilla ei ollut etäpesäkkeitä ja joilla oli eriasteinen maksan vajaatoiminta: lievä, kohtalainen tai vaikea. Syöpää sairastamattomilla vapaaehtoisilla miehillä, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (maksakirroosi tai Child-Pugh C), systeeminen kuormitus ja terminaalinen puoliintumisaika olivat 2-3-kertaiset verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin. Tästä syystä Femarin käytössä näille potilaille tulee noudattaa varovaisuutta ja hyöty-riskisuhde tulee huolella punnita (ks. kohta 5.2).

Luuvaikutukset

Femar on potenti estrogeenipitoisuutta pienentävä lääke. Adjuvanttihoitona 30 kuukauden ja jatkettuna adjuvanttihoitona 49 kuukauden mediaani seuranta-ajat ovat riittämättömiä arvioitaessa murtumariskiä pitkäaikaisessa Femar-hoidossa. Naisille, joilla on osteoporoosi ja/tai murtumia, tai joilla on kohonnut osteoporoosiriski, tulisi tehdä luun mineraalitiheyden mittaaminen ennen adjuvanttihoitoa tai jatkettua adjuvanttihoitoa aloittamista ja heitä tulee seurata osteoporoosin kehittymisen varalta letrotsolihoitoa aikana ja sen jälkeen. Osteoporoosin hoito tai ehkäisy tulee aloittaa tarvittaessa ja sitä tulee seurata huolellisesti (ks. kohta 4.8).

Koska tabletissa on laktoosia, Femaria ei suositella potilaille, joilla harvinaisia perinnöllisiä ongelmia kuten galaktoosi-intoleranssi, paha laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliiniset yhteisvaikutustutkimukset simetidiinillä ja varfariinilla osoittivat, että näiden lääkkeiden antaminen samanaikaisesti Femarin kanssa ei aiheuta kliinisesti merkitseviä lääkeaineyhteisvaikutuksia.

Kliinisissä tutkimuksissa saatuja tietoja tarkasteltaessa ei havaittu viitteitä muista kliinisesti merkityksellisistä yhteisvaikutuksista muiden yleisesti määrättyjen lääkkeiden kanssa.

Femarin käytöstä yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa ei toistaiseksi ole kliinistä kokemusta.

In vitro letrotsoli estää sytokromi P-450-isoentsyymiä 2A6 ja jonkin verran isoentsyymiä 2C19. Näin ollen varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä samanaikaisesti lääkkeitä, joiden metabolia riippuu pääasiassa näistä isoentsyymeistä ja joiden terapeuttinen indeksi on pieni.

4.6 Raskaus ja imetys

Perimenopausaaliset tai hedelmällisessä iässä olevat naiset

Lääkäriin tulee keskustella raskaustestin tarpeesta ennen Femarin aloittamista ja riittävästä ehkäisystä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi (ts. naiset jotka ovat perimenopausaalisia tai jotka äskettäin tulivat postmenopausaaliseksi), kunnes heidän postmenopausaalinen status on perusteellisesti selvitetty (ks. kohdat 4.4 ja 5.3).

Raskaus

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

Imetys

Femar on kontraindisoitu imetyksen aikana (ks. kohta 4.3)

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska Femarin käytön yhteydessä on havaittu väsymystä, heitehuimausta ja harvoin uneliaisuutta, varovaisuutta suositetaan noudatettavaksi autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Femarin siedettävyys oli yleensä hyvä kaikissa tutkimuksissa, joissa sitä tutkittiin pitkälle edenneen rintasyövän ensi- tai toisen linjan hoitona tai varhaisvaiheen rintasyövän adjuvanttihoitona. Haittavaikutuksia esiintyi Femar-hoitoa saaneista potilaista korkeintaan noin yhdellä kolmasosalla etäpesäkkeisessä taudissa, noin 70–75 %:lla adjuvanttihoitossa (sekä Femar- että tamoksifeeniryhmissä) ja noin 40 %:lla jatkatussa adjuvanttihoitossa (sekä Femar- että lumelääkeryhmissä). Havaitut haittavaikutukset ovat yleensä luonteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Useimmat haittavaikutuksista voidaan katsoa estrogeenipuutoksen normaaleiksi farmakologisiksi seurauksiksi (esim. kuumat aallot).

Yleisimmät haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa olivat kuumat aallot, nivelkipu, pahoinvointi ja väsymys. Monet haittavaikutuksista voidaan katsoa normaaleiksi estrogeenipuutoksen farmakologisiksi seurauksiksi (esim. kuumat aallot, alopesia ja emätinverenvuoto).

Adjuvanttihoidon jälkeen, perustuen 28 kuukauden mediaani seurantaan, seuraavia haittatapahtumia raportoitiiin syy-yhteydestä riippumatta merkittävästi useammin Femarilla kuin lumelääkkeellä: kuumat aallot (50,7 % vs 44,3 %), nivelkipu/niveltulehdus (28,5 % vs 23,2 %) ja lihassärkyä (10,2 % vs 7,0 %). Suurin osa näistä haittavaikutuksista havaittiin ensimmäisen hoitovuoden aikana. Femaria saaneilla potilailla oli lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna suurempi, mutta ei merkittävä, osteoporoosi- (7,5 % vs 6,3 %) ja luunmurtumien ilmaantuminen (6,7 % vs 5,9 %).

Jatketun adjuvanttihoidon päivitetty analyysi, joka tehtiin mediaanikestoltaan 47 kuukauden letrotsoli ja 28 kuukauden lumelääke hoidon jälkeen, seuraavia haittatapahtumia raportoitiiin syy-yhteydestä riippumatta merkittävästi useammin Femarilla kuin lumelääkkeellä: kuumat aallot (60,3 % vs 52,6 %), nivelkipu / niveltulehdus (37,9 % vs 26,8 %) ja lihassärky (15,8 % vs 8,9 %). Pääosa näistä haittatapahtumista havaittiin ensimmäisen hoitovuoden aikana. Oli havaittavissa yleisiä samankaltaisia tapahtumia potilailla, jotka vaihtoivat Femariin lumelääkeryhmästä. Satunnaistamisen jälkeen Femaria saaneilla potilailla ilmaantui enemmän osteoporoosia (12,3 % vs 7,4 %) ja luunmurtumia (10,9 % vs 7,2 %) lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna. Potilailla, jotka vaihtoivat Femariin, juuri diagnosoitu osteoporoosi raportoitiiin vaihdon jälkeen 3,6 % potilaista, kun murtumia raportoitiiin 5,1 % potilaista vaihdon jälkeen.

Adjuvanttihoitossa haittavaikutuksia ilmeni satunnaistamisen jälkeen syy-yhteydestä riippumatta Femar- ja tamoksifeeniryhmissä seuraavasti: tromboemboliset tapahtumat (1,5 % vs 3,2 %, $p < 0,001$), angina pectoris (0,8 % vs 0,8 %), sydäninfarkti (0,7 % vs 0,4 %) ja sydämen vajaatoiminta (0,9 % vs 0,4 %, $p = 0,006$).

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

Taulukko 1

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan; useimmin esiintyvät on mainittu ensin käyttäen seuraavaa käytäntöä: *hyvin yleinen* (≥ 10 %), *yleinen* (≥ 1 %, < 10 %), *melko harvinainen* ($\geq 0,1$ %, < 1 %), *harvinainen* ($\geq 0,01$ %, $< 0,1$ %), *hyvin harvinainen* ($< 0,01$ %, mukaan lukien yksittäiset tapaukset).

Infektiot	
Melko harvinainen:	Virtsatietulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Melko Harvinainen:	Kasvainkipu (ei adjuvanttihoitossa eikä jatkatussa adjuvanttihoitossa)
Veri ja imukudos	
Melko Harvinainen:	Leukopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen:	Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen, hyperkolesterolemia
Melko Harvinainen:	Yleinen turvotus
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	Masennus
Melko Harvinainen:	Ahdistuneisuus, mukaan lukien hermostuneisuus, ärtyneisyys
Hermosto	
Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus
Melko harvinainen:	Uneliaisuus, unettomuus, muistin heikkeneminen, dysestesia, mukaan lukien parestesia, hypestesia, makuaistimuksen häiriöt, serebrovaskulaarinen tapahtuma
Silmät	
Melko harvinainen:	Kaihi, silmien ärtyminen, näön hämärtyminen
Sydän	

Melko harvinainen:	Sydämentykytys, takykardia
Verisuonisto	
Melko harvinainen:	Tromboflebiitti, mukaan lukien pinnalliset ja syvät tromboflebiitit, hypertensio, iskeemiset sydäntapahtumat
Harvinainen:	Pulmonaaliembolia, arteriotromboosi, serebrovaskulaarinen infarkti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen:	Hengenahdistus, yskä
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatushäiriöt, ummetus, ripuli
Melko harvinainen:	Vatsakipu, suutulehdus, suun kuivuminen
Maksa ja sappi	
Melko harvinainen:	Maksaentsyymiarvojen nousu
Tuntematon:	Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen:	Hikoilun lisääntyminen
Yleinen:	Alopesia, ihottuma, mukaan lukien erytematoottinen makulopapulaarinen, psoriasiforminen ja vesikulaarinen ihottuma
Melko harvinainen:	Kutina, kuiva iho, nokkosihottuma
Tuntematon:	Anafylaktinen reaktio, angioedeema, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erytema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen:	Nivelkipu
Yleinen:	Lihaskipu, luukipu, osteoporoosi, luunmurtumat
Melko harvinainen:	Niveltulehdus
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen:	Tihentynyt virtsaamistarve
Sukupuolielimet ja rinnat	

Melko harvinainen:	Emätinverenvuoto, valkovuoto, emättimen kuivuus, kipu rinnoissa
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Kuumat aallot, väsymys, mukaan lukien heikkous
Yleinen:	Huonovointisuus, perifeerinen edeema
Melko harvinainen:	Kuume, limakalvojen kuivuminen, jano
Tutkimukset	
Yleinen:	Painon nousu
Melko harvinainen:	Painon lasku

4.9 Yliannostus

Yksittäisiä Femarin yliannostustapauksia on raportoitu.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi

Entsyymi-inhibiittori (ATC-koodi L02 BG04).

Steroideihin kuulumaton aromataasinestäjä (estrogeenin biosynteesin estäjä), antineoplastinen aine.

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 lisämunuaisen androgeenit - lähinnä androsteenidionin ja testosteronin - estroniksi ja estradioliksi. Estrogeenin biosynteesi perifeerisissä kudoksissa ja itse syöpäkudoksessa voidaan niin ollen estää spesifisellä aromataasientsyymien estolla.

Letrotsoli on steroideihin kuulumaton aromataasin estäjä. Se estää aromataasientsyymiä sitoutumalla 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 määritysrajan, 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 TSH:n, T4:n ja T3:n soluunoton perusteella.

Adjuvanttihoito

Kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa satunnaistettiin yli 8000 postmenopausaalista naista, joilta oli poistettu reseptoriposiitivinen varhaisvaiheen rintasyöpä, johonkin seuraavista vaihtoehtoista:

Vaihtoehto 1:

- A. tamoksifeeni 5 vuotta
- B. Femar 5 vuotta
- C. tamoksifeeni 2 vuotta, jonka jälkeen Femar 3 vuotta
- D. Femar 2 vuotta, jonka jälkeen tamoksifeeni 3 vuotta

Vaihtoehto 2:

- A. tamoksifeeni 5 vuotta
- B. Femar 5 vuotta

Taulukossa 2 on esitetty kaikkien monoterapiaryhmien tulokset ja kahden vaihtoryhmän tulokset 30 päivään saakka vaihdon jälkeen. Monoterapiana annetun ja sekvensoidun hormonaalisen hoidon välinen vertailu tehdään, kun riittävä määrä tapahtumia on kertynyt.

Potilaiden mediaani seuranta-aika oli 26 kuukautta, 76 %:a potilaista seurattiin yli 2 vuotta ja 16 %:a (1252 potilasta) 5 vuotta tai kauemmin.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tautivapaa eloonjääminen (DFS), joka määritettiin aikana satunnaistamisesta primaaritaudin ensimmäiseen paikalliseen uusiutumiseen tai uusiutumiseen etäpesäkkeisenä, toisen rinnan invasiivisen syövän kehittymiseen tai toisen, muualla kuin rinnassa sijaitsevan primaarikasvaimen ilmentymiseen tai mistä tahansa syystä johtuvaan kuolemaan. Femar vähensi rintasyövän uusiutumiseriskiä 19 % verrattuna tamoksifeeniin (riski 0,81; p=0,003). DFS oli 5 vuoden aikana Femarilla 84,0 % ja tamoksifeenilla 81,4 %. Etu DFS:ssä oli todettavissa Femarilla jo 12 kuukaudessa ja se säilyi yli 5 vuotta. Femar vähensi uusiutumiseriskiä merkitsevästi verrattuna tamoksifeeniin myös riippumatta siitä, oliko edeltävää adjuvanttikemoterapiaa annettu (riski 0,72; p=0,018) vai ei (riski 0,84; p=0,044).

Toissijaisena päätetapahtumana oli kokonaiseloonjääminen. Yhteensä raportoitiin 358 kuolemantapausta (Femarilla 166 ja tamoksifeenilla 192). Hoitojen välillä ei ollut merkitsevää eroa (riski 0,86; p=0,15). Kokonaiseloonjäämisen surrogaatissa, etäpesäkkeistä vapaassa elossaoloajassa (DDFS) todettiin merkitsevä ero (riski 0,73; p=0,001), joka tuli esiin myös etukäteen määritellyissä

alaryhmissä. Femar vähensi merkitsevästi systeemisen uusiutumisen riskiä; 17 % tamoksifeeniin verrattuna (riski 0,83; $p=0,02$).

Letrotsoliryhmässä todettiin vähemmän toisen rinnan syöpää, ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä (riski 0,61; $p=0,09$). Ylimääräinen, imusolmukestatuksen mukaan tehty DFS-analyysi osoitti, että letrotsoli vähensi uusiutumisen riskiä merkitsevästi tamoksifeenia enemmän potilailla, joilla oli imusolmukepositiivinen tauti (riski 0,71; 95 % luottamusväli 0,59, 0,85; $p=0,0002$), kun taas imusolmukenegatiivisilla potilailla ei hoitojen välillä havaittu merkitsevää eroa (riski 0,98; 95 % luottamusväli 0,77, 1,25; $p=0,89$). Tämä vähäisempi hyöty nodaalinegatiivisilla potilailla vahvistettiin interaktioanalyysillä ($p=0,03$).

Femaria saaneilla potilailla oli vähemmän sekundäärisiä pahanlaatuisia kasvaimia tamoksifeenia saaneisiin verrattuna (1,9 % vs 2,4 %). Erityisesti endometriumsyövän esiintyvyys oli Femarilla alhaisempi tamoksifeeniin verrattuna (0,2 % vs 0,4 %).

Taulukoissa 2 ja 3 on yhteenveto tuloksista. Taulukosta 4 on jätetty pois 2 sekvensoitua ryhmää satunnaistamisvaihtoehdosta 1, eli siinä on huomioitu vain monoterapiaryhmät:

Taulukko 2 Tautivapaa eloonjääminen ja kokonaiseloönjääminen (ITT-populaatio)

	Femar n=4003	Tamoksi- feeni n=4007	Riski (95 % luottamusväli)	p-arvo ¹
Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) - tapahtumia (tutkimussuunnitelmassa määriteltä, kaikki)	351	428	0,81 (0,70 - 0,93)	0,0030
Etäpesäkkeistä vapaa eloonjääminen (metastaasit) (toissijainen)	184	249	0,73 (0,60 - 0,88)	0,0012
Kokonaiseloönjääminen (toissijainen) - kuolemantapaukset (kaikki)	166	192	0,86 (0,70 - 1,06)	0,1546
Systeemitautivapaa eloonjääminen (toissijainen)	323	383	0,83 (0,72 - 0,97)	0,0172
Toisen rinnan syöpä (invasiivinen) (toissijainen)	19	31	0,61 (0,35 - 1,08)	0,0910

¹ Logrank-testi, ositettu satunnaistamisvaihtoehdolla ja edeltävän adjuvantti kemoterapian käytöllä

Taulukko 3 Tautivapaa eloonjääminen ja kokonaiseloönjääminen imusolmukestatuksen ja edeltävän adjuvanttikemoterapian mukaan (ITT-populaatio)

	Riski, 95% riskin luottamusväli	p-arvo ¹
Tautivapaa eloonjääminen		
Imusolmukestatus		
- Positiivinen	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
- Negatiivinen	0,98 (0,77 - 1,25)	0,8875
Edeltävä adjuvantti kemoterapia		
- Kyllä	0,72 (0,55 - 0,95)	0,0178
- Ei	0,84 (0,71 - 1,00)	0,0435
Kokonaiseloönjääminen		
Imusolmukestatus		
- Positiivinen	0,81 (0,63 - 1,05)	0,1127
- Negatiivinen	0,88 (0,59 - 1,30)	0,5070
Edeltävä adjuvantti kemoterapia		
- Kyllä	0,76 (0,51 - 1,14)	0,1848
- Ei	0,90 (0,71 - 1,15)	0,3951
Etäpesäkkeistä vapaa eloonjääminen		
Imusolmukestatus		
- Positiivinen	0,67 (0,54 - 0,84)	0,0005
- Negatiivinen	0,90 (0,60 - 1,34)	0,5973
Edeltävä adjuvanttikemoterapia		
- Kyllä	0,69 (0,50 - 0,95)	0,0242
- Ei	0,75 (0,60 - 0,95)	0,0184

¹ Cox model-merkitsevyytaso

Taulukko 4 Primaari ydinanalyysi: Tehokkuuspäätemuuttajat satunnaistamisvaihtoehdon mukaan, monoterapiaryhmät (ITT-populaatio)

Päätemuuttuja	Vaihtoehto	Tilastollinen arviointi	Letrotsoli	Tamoksifeeni
DFS (Ensisijainen, tutkimussuunnitelmassa määritelty)	1	Tapahtumia / n Riski (95 % luottamusväli), p	100 / 1546 0,73 (0,56 - 0,94), 0,0159	137 / 1548
	2	Tapahtumia / n Riski (95 % luottamusväli), p	177 / 917 0,85 (0,69 - 1,04), 0,1128	202 / 911
	Kaikki	Tapahtumia / n Riski (95 % luottamusväli), p	277 / 2463 0,80 (0,68 - 0,94), 0,0061	339 / 2459
	1	Tapahtumia / n Riski (95 % luottamusväli), p	80 / 1546 0,73 (0,54 - 0,97), 0,0285	110 / 1548
	2	Tapahtumia / n Riski (95 % luottamusväli), p	159 / 917 0,82 (0,67 - 1,02), 0,0753	187 / 911
	Kaikki	Tapahtumia / n Riski (95 % luottamusväli), p	239 / 2463 0,79 (0,66 - 0,93), 0,0063	297 / 2459
DDFS (Toissijainen)	1	Tapahtumia / n Riski (95 % luottamusväli), p	57 / 1546 0,79 (0,56 - 1,12), 0,1913	72 / 1548
	2	Tapahtumia / n Riski (95 % luottamusväli), p	98 / 917 0,77 (0,59 - 1,00), 0,0532	124 / 911
	Kaikki	Tapahtumia / n Riski (95 % luottamusväli), p	155 / 2463 0,78 (0,63 - 0,96), 0,0195	196 / 2459

Päätemuuttuja	Vaihtoehto	Tilastollinen arviointi	Letrotsoli	Tamoksifeeni
Kokonaiseloönjääminen (Toissijainen)	1	Tapahtumia / n	41 / 1546	48 / 1548
		Riski (95 % luottamusväli), p	0,86 (0,56 - 1,30), 0,4617	
	2	Tapahtumia / n	98 / 917	116 / 911
		Riski (95 % luottamusväli), p	0,84 (0,64 - 1,10), 0,1907	
	Kaikki	Tapahtumia / n	139 / 2463	164 / 2459
		Riski (95 % luottamusväli), p	0,84 (0,67 - 1,06), 0,1340	

Annettu p-arvo perustuu logrank-testiin, ositettuna adjuvantti kemoterapialla kussakin satunnaistamisvaihtoehdossa sekä satunnaistamisvaihtoehdolla ja adjuvantti kemoterapialla kokonaisanalyysissä

Mediaani hoitoaika (turvallisuuspopulaatio) oli 25 kuukautta, 73 % potilaista hoidettiin yli 2 vuotta ja 22 % potilaista yli 4 vuotta. Mediaani seuranta-aika oli 30 kuukautta sekä letrotsolilla että tamoksifeenilla.

Haittavaikutuksia, joiden epäiltiin johtuvan tutkimuslääkkeestä, raportoitiin 78 %:lla letrotsolilla hoidetuista potilaista ja 73 %:lla tamoksifeenilla hoidetuista. Yleisimmät Femarilla todetut haittavaikutukset olivat kuumat aallot, yöhikoilu, nivelkipu, painon nousu ja pahoinvointi. Näistä vain nivelkipua esiintyi merkitsevästi useammin Femarilla kuin tamoksifeenilla (20 % vs 13 % tamoksifeenilla). Femar-hoitoon liittyi korkeampi osteoporoosin riski (2,2 % vs 1,2 % tamoksifeenilla). Kaiken kaikkiaan kardiovaskulaari/serebrovaskulaaritapahtumia raportoitiin syy-yhteydestä riippumatta molemmissa hoitoryhmissä vastaavalla määrällä potilaita tutkimuksen kaikissa vaiheissa satunnaistamisen jälkeen (10,8 % letrotsolilla, 12,2 % tamoksifeenilla). Näistä tromboembolisia tapahtumia raportoitiin merkitsevästi harvemmin Femarilla (1,5 %) kuin tamoksifeenilla (3,2 %) ($p < 0,001$). Sydämen vajaatoimintaa raportoitiin merkitsevästi useammin Femarilla (0,9 %) kuin tamoksifeenilla (0,4 %) ($p = 0,006$). Potilaista, joilla seerumin kokonaiskolesterolin lähtöarvo oli normaali, havaittiin seerumin kokonaiskolesterolin viitealueen ylärajan 1,5 kertaa ylittävä arvo 5,4 %:lla Femar-ryhmässä ja 1,1 %:lla tamoksifeeniryhmässä.

Jatkettu adjuvanttihoito

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun monikeskustutkimukseen osallistui yli 5100 reseptoristatukseltaan positiivista tai tuntematonta primaaria rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, jotka olivat pysyneet terveinä 4,5-6 vuoden tamoksifeeniadjuvanttihoiton ajan. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko Femaria tai lumelääkettä.

Alkuperäinen analyysi osoitti Femarin vähentävän taudin uusiutumisriskiä 42 %:lla lumelääkkeeseen verrattuna (riskisuhde 0,58; $p = 0,00003$), kun mediaaniseuranta-aika oli noin 28 kuukautta (25 % potilaista seurattiin vähintään 38 kuukautta). Femar-ryhmässä havaittiin tilastollisesti merkitsevä tautivapaa eloonjääminen ilman sairauden uusiutumista riippumatta imusolmukestatuksesta. Imusolmukestatukseltaan negatiivisilla riski oli 0,48, $p = 0,002$ ja imusolmukestatukseltaan positiivisilla riski oli 0,61, $p = 0,002$.

Kokonaiseloönjääminen oli toissijainen päätemuuttuja, ja siinä raportoitiin yhteensä 113 kuolemantapausta, joita Femar-ryhmässä oli 51, lumelääkeryhmässä 62 ja lumelääkkeestä Femariin

vaihtaneiden ryhmässä 15. Kaiken kaikkiaan hoitojen välillä ei ollut merkitsevää eroa kokonaiseloonjäämisessä (riski 0,82; $p = 0,29$).

Tämän jälkeen tutkimus jatkettiin sokkouttamatta ja potilaat saivat valita mikäli halusivat vaihtaa lumelääkkeestä Femariin. Tutkimuskoodin avaamisen jälkeen yli 60 % lumelääkeryhmän potilaista, joille vaihto sopi, päättivät vaihtaa Femariin (ts., myöhemmin laajennettu adjuvantti populaatio). Potilaat jotka vaihtoivat Femariin lumelääkkeestä olivat olleet ilman adjuvantti tamoksifeenia 31 kuukautta (14-79 kuukautta (mediaani, vaihteluväli)).

Päivitetty ITT-populaatio analyysit tehtiin 49 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen. Femar-ryhmässä vähintään 30 % potilaista oli saanut 5 vuoden ja 59 % 4 vuoden seuranta-ajan täyteen. Femar pienensi merkitsevästi riskiä sairastua uudelleen rintasyöpään verrattuna lumelääkkeeseen (riskisuhde 0,68; 95 % luottamusväli 0,55-0,83 ; $p=0,0001$). Femar pienensi myös merkitsevästi todennäköisyyttä uudesta invasiivisesta kontralateraalista syövästä 41 %:lla verrattuna lumelääkkeeseen (riski 0,59; 95 % luottamusväli 0,36-0,96 ; $p=0,03$). Mitään merkitsevää eroa ei ollut etäpesäkkeistä vapaassa eloonjäämisessä tai kokonaiseloonjäämisessä.

Luun tiheyttä selvittäneessä BMD liitännäistutkimuksessa päivityksen tulokset (226 aloittanutta potilasta) osoittivat, että kahden vuoden kuluttua lantion luuntiheys oli pienentynyt enemmän Femar-hoitoa saaneilla potilailla (mediaanivähennä 3,8 %) verrattuna lumelääkeryhmään (mediaanivähennä 2,0 %) ($p = 0,012$, suhteutettuna suhteessa bisfosfonaattien käyttöön, $p = 0,018$) mediaaniseuranta-ajan ollessa 40 kuukautta. Lannerangan luuntiheys pieneni letrotsolia saaneilla potilailla enemmän, vaikkakaan ei merkitsevästi. Kalsium- ja D-vitamiinilisän käyttö oli pakollista BMD-liitännäistutkimuksessa.

Päivitetty tulokset 347 potilaalla tehdyssä rasva-aineenvaihduntaa selvittäneessä liitännäistutkimuksessa eivät osoittaneet merkitseviä eroja Femarin ja lumelääkkeen välillä kokonaiskolesterolin tai minkä tahansa lipidifraktion suhteen mediaaniseuranta-ajan ollessa 50 kk. Päivitetystä analyysistä 11,1 % Femar-ryhmän potilaista raportoi hoidon aikana kardiovaskulaarihaittatapahtumia verrattuna lumelääkeryhmän 8,6 %:iin ennen vaihtoa. Näihin haittatapahtumiin kuuluivat sydäninfarkti (Femar 1,3 % vs 0,9 % lumelääke), leikkaushoitoa vaatinut angina pectoris (Femar 1,0 % vs 0,8 % lumelääke), uusi tai paheneva angina pectoris (Femar 1,7 % vs 1,2 % lumelääke), tromboemboliset tapahtumat (Femar 1,0 % vs 0,6 % lumelääke) ja serebrovaskulaarinen tapahtuma (Femar 1,7 % vs 1,3 % lumelääke).

Fyysistä ja psyykkistä toimintakykyä kuvaavissa kokonaispistesummissa ei havaittu merkitsevää eroa, mikä viittaa siihen, että kaiken kaikkiaan letrotsoli ei huonontanut elämänlaatua lumelääkkeeseen verrattuna. Hoitojen välillä havaittiin lumelääkkeen hyväksi ero potilaiden arvioissa, jotka koskivat erityisesti fyysistä toimintakykyä, kehon kiputuntemuksia, vireyttä, seksuaalisia ja vasomotorisia toimintoja. Näitä eroja ei pidetty kliinisesti merkityksellisinä, vaikkakin ne olivat tilastollisesti merkitseviä.

Ensilinjan hoito

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

Taulukko 5. Tulokset seuranta-ajan mediaanin ollessa 32 kuukautta

Muuttuja	Tilastollinen arviointi	Femar 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)	
	p	< 0,0001	
Objektiivinen hoitovaste	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	
Kliininen hyöty	CR + PR + NC \geq 24 viikkoa	226 (50 %)	173 (38 %)
	riskisuhde (odds ratio)	1,62	
	(riskisuhteen 95 % luottamusväli)	(1,24-2,11)	
	p	0,0004	
Aika hoidon epäonnistumiseen (treatment failure)	mediaani	9,1 kuukautta	5,7 kuukautta
	(mediaanin 95 % luottamusväli)	(8,6-9,7 kuukautta)	(3,7-6,1 kuukautta)
	riski (hazard ratio)	0,73	
	(riskin 95 % luottamusväli)	(0,64-0,84)	
	p	< 0,0001	

Etenemättömyysaika oli merkitsevästi pidempi ja hoitovasteen osuus oli merkitsevästi suurempi letrotsolilla verrattuna tamoksifeeniin potilailla, joiden tuumorin hormonireseptoristatusta ei tunnettu, samoin kuin niillä, joiden hormonireseptoristatus oli positiivinen. Vastaavasti etenemättömyysaika oli merkitsevästi pidempi ja hoitovasteen osuus oli merkitsevästi suurempi letrotsolilla riippumatta siitä, oliko annettu adjuvanttihoitona antiestrogenia tai ei. Etenemättömyysaika oli merkitsevästi pidempi letrotsolilla riippumatta taudin pääasiallisesta sijaintipaikasta. Femarilla mediaani etenemättömyysaika oli lähes kaksinkertainen potilailla, joilla tauti sijaitsi ainoastaan pehmytkudoksessa (Femar mediaani 12,1 kuukautta, tamoksifeeni 6,4 kuukautta) ja potilailla, joilla oli sisäelinten metastaaseja (Femar mediaani 8,3 kuukautta, tamoksifeeni 4,6 kuukautta). Hoitovasteen osuus oli merkitsevästi suurempi Femarilla potilailla, joilla tauti sijaitsi ainoastaan pehmytkudoksessa (Femar 50 %, tamoksifeeni 34 %) ja potilailla, joilla oli sisäelinten metastaaseja (Femar 28 %, tamoksifeeni 17 %).

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 (Femarista tamoksifeeniin) ja 13 kuukautta (tamoksifeenista Femariin).

Käytettäessä Femaria ensilinjan hoitona pitkälle edenneen rintasyövän hoidossa kokonaiseloonjäämisen mediaani oli 34 kuukautta, vertailuarvo tamoksifeenilla oli 30 kuukautta (logrank-testi $p = 0,53$, ei merkitsevä). Femarilla havaittiin eloonjäämisetu vähintään 24 kuukauteen asti. Elossa olevien potilaiden osuus 24 kuukauden kohdalla Femar-hoitoryhmässä oli 64 % ja tamoksifeenihoitoryhmässä 58 %. Kokonaiseloonjäämisedun puuttuminen Femarilla saattaa johtua ristikkäisvaihto (crossover) tutkimusasetelmasta.

Endokriinisen terapian kokonaiskesto (aika ennen kemoterapian aloittamista) oli merkitsevästi pidempi Femarilla (mediaani 16,3 kk, 95 % luottamusväli 15-18 kk) kuin tamoksifeenilla (mediaani 9,3 kk, 95 % luottamusväli 8-12 kk) (logrank $p = 0,0047$).

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.

Letrotsoli 2,5 mg:n annoksen 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 ($p = 0,002$).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Letrotsoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti mahasuolikanavasta (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 ruokailuaikoja 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.

Metabolia ja eliminaatio

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 kokonaiseliminaatioissa. 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 letrotsolistä.

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.

Iällä ei ollut vaikutusta letrotsolin farmakokinetiikkaan.

Erityispopulasryhmät

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. 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 %. Näin ollen Femaria tulee antaa sellaisille potilaille varoen ja vasta sen jälkeen, kun hyöty/riski –suhde on arvioitu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eri prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa tavanomaisilla koe-eläinlajeilla ei havaittu paikallista intoleranssia, 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.

Nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa letrotsolin farmakologiset vaikutukset aiheuttivat luustoon liittyviä, neuroendokriinisia ja lisääntymiseen liittyviä löydöksiä. Luun kasvu ja kypsyminen vähenivät uroksilla pienimmästä annoksesta (0,003 mg/kg/vrk) ja naarailla suuremmasta annoksesta lähtien. Urosrotilla ei havaittu vaikutuksia luun mineraalitiheyteen (BMD), mutta naarailla todettiin korjautuvaa vähentymistä. Samassa tutkimuksessa kaikilla annoksilla todettiin hedelmällisyyden heikkenemistä, johon liittyi hypofyysin hypertrofiaa, muutoksia kiveksissä, kuten siementiehyiden epiteelin degeneraatiota, ja synnytyskanavan atrofiaa. Kaikki todetut vaikutukset olivat ainakin osittain korjautuvia, lukuun ottamatta letrotsolin naaraiden luun kokoon kohdistuvaa vaikutusta ja morfologisia muutoksia kiveksissä.

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.

Tiineille rotille oraalisesti annettu letrotsoli lisäsi lievien sikiöpämuodostumien ilmaantuvuutta. Ei kuitenkaan voitu osoittaa, johtuiko se epäsuorasti letrotsolin farmakologisista ominaisuuksista (estrogeenin synteesin estämisestä) vai suoraan sen varsinaisesta vaikutuksesta (ks. suositus kohdissa 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

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 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä tabletit alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30 tabletin (3 x 10) läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC/alumiini).

100 tabletin (10 x 10) läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC/alumiini).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisiä käyttö- ja käsittelyohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FIN-02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12452

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.1.1997 / 24.7.2001/ 24.7.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.5.2011