

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Letrozol Actavis 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg letrotsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 58,4 mg laktoosia laktoosimonohydraattina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. katso 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Letrozol Actavis 2,5 mg tabletit ovat keltaisia, pyöreitä, linssinmuotoisia, kalvopäällysteisiä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Varhaisvaiheen hormonireseptoripositiivisen, invasiivisen rintasyövän liitännäishoito postmenopausaalisilla naisilla.
- Hormoniriippuvaisen, invasiivisen rintasyövän jatkettu liitännäishoito postmenopausaalisille naisille, jotka ovat saaneet aiempaa standardia liitännäishoitoa tamoksifeenilla 5 vuoden ajan.
- 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.
- Hormonireseptoripositiivista, 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

Suositusannos letrotsolia on 2,5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Jos rintasyöpä on pitkälle edennyt tai etäpesäkkeinen, letrotsolihoitoa on jatkettava, kunnes syöpä etenee.

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

Pediatriset potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Letrozol Actavis -valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa lievässä tai kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (Child–Pugh-luokka A tai B). Valmisteen käytöstä vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole riittävästi tietoja. Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) vaatii huolellista seurantaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Letrozol Actavis 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 mitattava ennen Letrozol Actavis -hoidon aloittamista. Letrozol Actavis -valmistetta 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 harkita huolella ennen Letrozol Actaviksen käyttöä.

Maksan vajaatoiminta

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

Luuvaikutukset

Letrozol Actavis on voimakas estrogeenipitoisuutta pienentävä lääke. Naisilla, joilla on osteoporoosi ja/tai luunmurtumia tai joilla on suurentunut osteoporoosiriski, luuntiheys on määritettävä ennen liittäishoidon tai jatkettun liittäishoidon aloittamista, ja tilannetta 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

Letrozol Actavis -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).

Koska tableteissa on laktoosia, Letrozol Actavista ei suositella potilaille, joilla on harvinaisia perinnöllisiä ongelmia kuten galaktoosi-intoleranssi, vaikea-asteinen 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 pitoisuuteen plasmassa. Voimakkaiden CYP450-estäjien vaikutusta ei tunneta.

Letrozol Actavis -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 letrotsolipitoisuutta. Letrotsolin samanaikaista käyttöä tamoksifeenin, muiden antiestrogenien tai estrogeenien kanssa on vältettävä.

In vitro, letrotsoli estää P450-sytokromin 2A6-isoentsyymien toimintaa ja kohtalaisesti myös 2C19-isoentsyymien toimintaa, mutta ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta. Näin ollen varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden eliminaatio tapahtuu pääasiassa näiden isoentsyymien välityksellä ja joiden terapeuttinen leveys on pieni (esim. fenytoiini, klopidogreeli).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Perimenopausaaliset tai hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

Raskaus

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

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

Imetys

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

Letrozol Actavis 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

Letrozol Actavis -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Letrotsolin käytön yhteydessä on havaittu väsymystä, heitehuimausta ja melko 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 letrotsolihoitoa saaneista potilaista enintään noin kolmasosalla etäpesäkkeistä tautia sairastavista, ja noin 80 %:lla liittämissä hoidossa ja jatkettussa liittämissä hoidossa. 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 letrotsolihoiton aikana, ovat luustotapahtumat, kuten osteoporoosi ja/tai luunmurtumat, sekä sydän-verisuonitapahtumat (mm. aivoverenkierto- ja tromboemboliatapahtumat). Näiden haittavaikutusten esiintyvyydet on kuvattu taulukossa 1.

Taulukoitu listaus haittavaikutuksista

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

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

Taulukko 1

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan; useimmin esiintyvät on mainittu ensin käyttäen seuraavaa käytäntöä: 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 harvinainen: | Virtsatietulehdus |
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) | |
| Melko harvinainen: | Kasvainkipu ¹ |
| Veri ja imukudos | |
| Melko harvinainen: | Leukopenia |
| Immuunijärjestelmä | |
| Tuntematon: | Anafylaktinen reaktio |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | |
| Hyvin yleinen: | Hyperkolesterolemia |
| Yleinen: | Anoreksia, ruokahalun lisääntyminen |

| | |
|---|--|
| 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, serebrovaskulaariset tapahtumat, rannekanavaoireyhtymä |
| Silmät | |
| Melko harvinainen: | Kaihi, silmien ärtyminen, näön hämärtyminen |
| Sydän | |
| Yleinen: | Sydämentykytys ¹ |
| Melko harvinainen: | Takykardia, iskeemiset sydäntapahtumat (mukaan lukien uusi tai pahentunut angina pectoris, leikkaushoitoa vaativa angina pectoris, sydäninfarkti ja sydänlihasiskemia) |
| Verisuonisto | |
| Hyvin yleinen: | Kuumat aallot |
| Yleinen: | Hypertensio |
| Melko harvinainen: | Tromboflebiitti (mukaan lukien pinnalliset ja syvät tromboflebiitit) |
| Harvinainen: | Pulmonaaliembolia, arteriotromboosi, serebrovaskulaarinen infarkti |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | |
| Melko harvinainen: | Hengenahdistus, yskä |
| Ruoansulatuselimistö | |
| Yleinen: | Pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt ¹ , ummetus, vatsakipu, ripuli, oksentelu |
| Melko harvinainen: | Suun kuivuminen, suutulehdus ¹ |
| Maksa ja sappi | |
| Melko harvinainen: | Maksaentsyymiarvojen nousu, hyperbilirubinemia, ikterus |
| Tunteeton: | Maksatulehdus |
| Iho ja ihonalainen kudos | |
| Hyvin yleinen: | Hikoilun lisääntyminen |
| Yleinen: | Alopesia, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen makulopapulaarinen, psoriasiforminen ja vesikulaarinen ihottuma), kuiva iho |
| Melko harvinainen: | Kutina, nokkosihottuma |
| Tunteeton: | Angioedeema, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | |
| Hyvin yleinen: | Nivelkipu |
| Yleinen: | Lihaskipu, luukipu ¹ , osteoporoosi, luunmurtumat, niveltulehdus |
| Tunteeton: | Napsusormisuus |
| Munuaiset ja virtsatie | |
| Melko harvinainen: | Tihentynyt virtsaamistarve |
| Sukupuolielimet ja rinnat | |
| Yleinen: | Emätinverenvuoto |

| | |
|--|--|
| Melko harvinainen: | Valkovuoto, emättimen kuivuus, kipu rinnoissa |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | |
| Hyvin yleinen: | Väsymys (mukaan lukien astenia, huonovointisuus) |
| Yleinen: | Perifeerinen edeema, rintakipu |
| Melko harvinainen: | Yleinen turvotus, limakalvojen kuivuminen, jano, kuume |
| Tutkimukset | |
| Yleinen: | Painon nousu |
| Melko harvinainen: | 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 letrotsolia verrataan pelkkään tamoksifeeniin tai sekventiaaliseen letrotsoli- ja tamoksifeenihoitoon:

Taulukko 2 Letrotsoliliitännäishoito vs. tamoksifeeni ainoana hoitona – haittatapahtumat, joiden esiintyvyydessä merkitseviä eroja

| | Letrotsoli, ilmaantuvuus | | Tamoksifeeni, ilmaantuvuus | |
|--|---|--|--|---|
| | n = 2 448 | | n = 2 447 | |
| | Hoidon aikana (me diaani: 5 vuotta) | Missä vaiheessa tahansa satunnaista- misen jälkeen (me diaani: 8 vuotta) | Hoidon aikana (me diaani: 5 vuotta) | Missä vaiheessa tahansa satunnaista- misen jälkeen (me diaani: 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 % |
| Endometriumien hyperplasia/syöpä | 0,2 % | 0,4 % | 2,3 % | 2,9 % |
| Huom. Ajanjaksoon ”hoidon aikana” sisältyy 30 vrk:n jakso viimeisen annoksen jälkeen. Termiin ”missä vaiheessa tahansa” kuuluu seurantajakso tutkimuslääkitysjakson loppumisen tai sen keskeyttämisen jälkeen. Erot perustuvat riskisuhteisiin sekä 95 %:n luottamusväleihin. | | | | |

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

| | Letrotsoli ainoana hoitona | Letrotsoli -> tamoksifeeni | Tamoksifeeni -> letrotsoli |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | n = 1 535 | n = 1 527 | n = 1 541 |
| | 5 vuotta | 2 vuotta - >3 vuotta | 2 vuotta - >3 vuotta |
| Luunmurtumat | 10,0 % | 7,7 % * | 9,7 % |
| Endometriumien proliferatiiviset häiriöt | 0,7 % | 3,4 % ** | 1,7 % ** |
| Hyperkolesterolemia | 52,5 % | 44,2 % * | 40,8 % * |
| Kuumat aallot | 37,6 % | 41,7 % ** | 43,9 % ** |
| Verenvuoto emättimestä | 6,3 % | 9,6 % ** | 12,7 % ** |
| * Merkitsevästi vähemmän kuin käytettäessä pelkkää 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 liitännäishoidossa on ilmoitettu seuraavia haittatapahtumia (hoidon mediaanikesto 60 kk + 30 vrk): leikkaushoitoa vaativa angina pectoris (letrotsoli 1,0 % vs. tamoksifeeni 1,0 %), sydämen vajaatoiminta (letrotsoli 1,1 % vs. tamoksifeeni 0,6 %), hypertensio (letrotsoli 5,6 % vs. tamoksifeeni 5,7 %), aivoverenkiertohäiriö/TIA-kohtaus (letrotsoli 2,1 % vs. tamoksifeeni 1,9 %).

Jatketussa liitännäishoidossa letrotsolin (hoidon mediaanikesto 5 vuotta) ja lumelääkkeen (hoidon mediaanikesto 3 vuotta) käytön yhteydessä on ilmoitettu seuraavia haittatapahtumia: leikkaushoitoa vaativa angina pectoris (letrotsoli 0,8 % vs. lume 0,6 %), uusi tai pahentunut angina pectoris (letrotsoli 1,4 % vs. lume 1,0 %), sydäninfarkti (letrotsoli 1,0 % vs. lume 0,7 %), tromboemboliatapahtuma* (letrotsoli 0,9 % vs. lume 0,3 %), aivohalvaus/TIA-kohtaus* (letrotsoli 1,5 % vs. lume 0,8 %).

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

Luustoon kohdistuvat haittavaikutukset

Luustoon liittyvät turvallisuustiedot liitännäishoidossa, ks. taulukko 2.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yksittäisiä letrotsolin yliannostustapauksia on raportoitu.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkkeaineet. Hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet: aromataasientsytäät, 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 lisämunuaisen androgeenit - lähinnä androsteenidionin ja testosteronin - estrogeeniksi 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 hemiin, jolloin estrogeenin biosynteesi vähenee kaikissa kudoksissa, missä sitä esiintyy.

Terveillä postmenopausaalisilla naisilla 0,1 mg:n, 0,5 mg:n ja 2,5 mg:n letrotsolikerta-annos vähentää seerumin estronipitoisuutta 75-78 % ja estradiolipitoisuutta 78 % 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 olivat alle määritysrajan, mikä osoittaa että näillä annoksilla saadaan suurempi estrogeenin esto. Tutkimuksissa estrogeenin esto säilyi kaikilla potilailla koko hoidon ajan.

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

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

Litännäishoito

BIG 1-98 -tutkimus

Kaksoissokkoutetussa BIG 1-98-monikeskustutkimuksessa yli 8 000 postmenopausaalista naista, joilla oli hormonireseptoriposiivinen 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 elossaolo (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.

Tulokset tehosta 26 ja 60 kk seuranta-ajan (mediaani) kohdalla

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

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

Taulukko 4 Ensisijainen ydinanalyysi: Tautivapaa elossaolo ja kokonaiseloonjääminen 26 ja 60 kuukauden mediaaniseuranta-ajan kohdalla (ITT-populaatio)

| |
|----------------------------------|
| Ensisijainen ydinanalyysi |
|----------------------------------|

| | Seuranta-ajan mediaani 26 kk | | | Seuranta-ajan mediaani 60 kk | | |
|---|------------------------------|------------------------|--------------------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| | Letrotsoli N=4003 | Tamoksifeeni N=4007 | HR ¹ (95 % CI) P | Letrotsoli N=4003 | Tamoksifeeni N=4007 | HR ¹ (95 % CI) P |
| Tautivapaa elossaolo (ensisijainen) | 351 | 428 | 0,81 | 585 | 664 | 0,86 |
| Tapahtumat | | | (0,70 - 0,93) | | | 0,77 - 0,96 |
| Tutkimussuunnitelman määritelmä ² | | | 0,003 | | | 0,008 |
| Kokonaiseloonjääminen (toissijainen) | 166 | 192 | 0,86 | 330 | 374 | 0,87 |
| Kuolemantapaukset | | | 0,70 - 1,06 | | | 0,75 - 1,01 |

HR = riskisuhde; CI = luottamusväli

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

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

Tulokset 96 kk mediaaniseuranta-ajan kohdalla (vain monoterapiaryhmät)

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

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

| | Letrotsoli N=2463 | Tamoksifeeni N=2459 | Riskisuhde ¹ (95 % CI) | P-arvo |
|---|----------------------|------------------------|--------------------------------------|--------|
| Tautivapaa elossaolo (ensisijainen) ² | 626 | 698 | 0,87 (0,78, 0,97) | 0,03 |
| 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 elossaolon 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 elossaolon 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 letrotsolihoidon mahdollista paremmuutta verrattuna monoterapiaan. Kyseessä oli BIG 1-98 -tutkimuksen toinen ensisijainen

tutkimuskysymys. Toiseen hoitoon siirtymisen jälkeen tautivapaassa elossaolossa (DFS), kokonaiseloonjäämisessä (OS), elossaolossa ilman systeemistä tautia (SDFS) ja etäpesäkkeettömässä elossaolossa (DDSF) ei ollut merkitseviä eroja verrattuna monoterapiaan (taulukko 6).

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

| | N | Tapahtumien lukumäärä ¹ | Riskisuhde ² | (97,5 % luottamusväli) | Coxin malli P-arvo |
|----------------------------------|------|------------------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------|
| Letrotsoli → tamoksifeeni | 1460 | 254 | 1,03 | (0,84 - 1,26) | 0,72 |
| Letrotsoli | 1464 | 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 parivertailuun perustuvat sekventiaaliset hoitoanalyysit, tautivapaassa elossaolossa (DFS), kokonaiseloonjäämisessä (OS), elossaolossa ilman systeemistä tautia (SDFS) ja etäpesäkkeettömässä elossaolossa (DDSF) ei ollut merkitseviä eroja (taulukko 7).

Taulukko 7 Sekventiaalisten hoitojen analyysit tautivapaan elossaolon satunnaistamisesta (ITT STA-R -populaatio)

| | Letrotsoli → tamoksifeeni | Letrotsoli |
|--|---------------------------|---------------------------|
| Potilaiden lukumäärä | 1540 | 1546 |
| Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä) | 330 | 319 |
| Riskisuhde (HR) ¹ (99 % CI) | 1,04 (0,85 - 1,27) | |
| | Letrotsoli → tamoksifeeni | Tamoksifeeni ² |
| Potilaiden lukumäärä | 1540 | 1548 |
| Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä) | 330 | 353 |
| Riskisuhde ¹ (99 % CI) | 0,92 (0,75 - 1,12) | |

¹ Korjattu kemoterapian käytön mukaan (kyllä/ei)

² 624 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 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 reseptoristatuksesta 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 elossaolo, 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. Kokonaiseloonjäämisessä ei havaittu merkitsevää eroa (letrotsoliryhmässä 51 ja lumeryhmässä 62 kuolemantapausta, riskisuhde 0,82, 95 % luottamusväli 0,56, 1,19).

Tästä syystä tutkimuksen sokkoutus purettiin ensimmäisen välianalyysin jälkeen, jolloin tutkimusta jatkettiin avoimena, ja lumeryhmän potilaat saivat halutessaan vaihtaa letrotsoliryhmään enintään 5 v ajaksi. Yli 60 % soveltuvista (tautivapaita sokkouttamisen purkuhetkellä) potilaista käytti mahdollisuutta siirtyä letrotsolihoitoon. Lopulliseen analyysiin sisältyi 1 551 naista, jotka olivat siirtyneet lumelääkkeestä letrotsolihoitoon 31 kk kohdalla (mediaani, vaihteluväli 12 - 106 kk) saatettuaan tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun. Vaihdon jälkeisen letrotsolihoitoon mediaanikesto oli 40 kk. Lopullinen analyysi, joka tehtiin 62 kuukauden mediaaniseuranta-ajan kohdalla vahvisti, että letrotsoli vähentää merkitsevästi rintasyövän uusiutumiseriskää.

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

| | Seuranta-ajan mediaani 28 kk ¹ | | | Seuranta-ajan mediaani 62 kk | | |
|--|---|---------------------|--|------------------------------|---------------------|--|
| | Letrotsoli N=2582 | Lumelääke N=2586 | HR (95 % CI) ² P-arvo | Letrotsoli N=2582 | Lumelääke N=2586 | HR (95 % CI) ² P-arvo |
| Tautivapaa elossaolo³ | | | | | | |
| 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 elossaolo (DFS) | 94,4 % | 89,8 % | | 94,4 % | 91,4 % | |
| Tautivapaa elossaolo, myös kuolemantapaukset syystä riippumatta³ | | | | | | |
| 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 elossaolo | 90,5 % | 80,8 % | | 88,8 % | 86,7 % | |

| | | | | | | |
|-----------------------------------|------------|------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| (DFS) | | | | | | |
| 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 liittäiskemoterapian mukaan.

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

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

⁵ Seuranta-ajan mediaani 62 kk.

⁶ Seuranta-ajan mediaani mahdolliseen hoidonvaihtoheikkeen asti 37 kk.

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

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

Elämänlaatuosatutkimuksen päivitettyissä tuloksissa eri hoitojen välillä ei ollut merkitseviä eroja fyysisen eikä psyykkisen osa-alueen kokonaispisteissä eikä SF-36-asteikon missään osapisteissä.

Merkitsevästi useammat letrotsoli- kuin lumeryhmän naiset ilmoittivat estrogeenivajeesta johtuvat oireet (kuumat aallot ja emättimen kuivuus) MENQOL-asteikolla häiritsevimmiksi oireiksi (yleensä ensimmäisen hoitovuoden aikana). Useimpien potilaiden kokema häiritsevä oire kummassakin hoitoryhmässä olivat lihaskivut, joiden suhteen havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero lumelääkkeen hyväksi.

Neoadjuvanttihoito

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

Ensilinjan hoito

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

Tulokset esitetään yhteenvedona taulukossa 9.

Taulukko 9 Tulokset 32 kuukauden mediaaniseuranta-ajan kohdalla

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

Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkittävästi pidempi ja hoitovaste merkittävästi suurempi letrotsolihoitolla riippumatta siitä, oliko liittämissähoitona käytetty antiestrogenia. Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkittävästi pidempi letrotsolihoitolla riippumatta taudin pääasiallisesta sijainnista. Etenemiseen kuluneen ajan mediaani oli letrotsoliryhmässä 12,1 kk ja tamoksifeeniryhmässä 6,4 kk, jos tauti sijaitsi ainoastaan pehmytkudoksessa, ja letrotsoliryhmässä 8,3 kk ja tamoksifeeniryhmässä 4,6 kk, jos potilaalla oli sisäelinmetastaaseja.

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

Käytettäessä letrotsolia pitkälle edenneen rintasyövän ensilinjan hoidossa kokonaiseloonjäämisen mediaani oli 34 kk, kun vertailuarvo tamoksifeenilla oli 30 kk (logrank-testi $p = 0,53$, ei merkittävä). Letrotsolin kokonaiseloonjäämishyödyn 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 merkittävää eroa ajassa taudin etenemiseen ($p = 0,07$). Letrotsoli 2,5 mg oli tilastollisesti merkittävästi parempi kuin megestroliasetaatti objektiivisessa kokonaistuumorivasteessa (24 % vs 16 %, $P = 0,04$) ja ajassa hoidon epäonnistumiseen ($P = 0,04$). Kokonaiseloonjäämisessä ei havaittu merkittävää eroa kahden hoitoryhmän välillä ($P = 0,2$).

Toisessa tutkimuksessa 2,5 mg letrotsolin ja aminoglutetimidin välillä ei todettu merkittävää 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

Letrotsolin käyttöä miesten rintasyövän hoidossa ei ole tutkittu.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Letrotsoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti mahasuolikanavasta (keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus: 99,9 %). Ruoka hidastaa hiukan imeytymistä (mediaani- t_{max} : 1 tunti tyhjiin mahaan ja 2 tuntia syönnin yhteydessä; keskiarvo- C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l tyhjiin 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.

Jakautuminen

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.

Eliminaatio

Näennäinen terminaalinen eliminaatiopuoliintumisaika plasmassa on noin 2 - 4 vuorokautta. Annettaessa letrotsolia 2,5 mg päivässä vakaan tilan saavutetaan 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.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Erityispopulaatioryhmät

Iäkkäät

Iällä ei ollut vaikutusta letrotsolin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 19 munuaistoiminnaltaan erilaista vapaaehtoista koehenkilöä (24 tunnin kreatiniinipuhdistuma 9-116 ml/min), ei todettu vaikutusta letrotsolin farmakokinetiikkaan, kun käytettiin 2,5 mg:n kerta-annosta. Edellä mainitun, munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia letrotsoliin selvittäneen tutkimuksen lisäksi suoritettiin kovariaattianalyysi kahden päätutkimuksen tuloksista (tutkimukset AR/BC2

sekä AR/BC3). Laskennallisen kreatiniinipuhdistuman (Clcr) (vaihteluväli tutkimuksessa AR/BC2: 19 - 187 ml/min; vaihteluväli tutkimuksessa AR/BC3: 10 - 180 ml/min) ja vakaan tilan alhaisimpien plasman letrotsolipitoisuuksien (Cmin) 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 (Clcr \geq 10 ml/min). Tietoa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (Clcr < 10 ml/min) sairastavien potilaiden hoidosta on kuitenkin vain vähän.

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 vaikea-asteista 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 jyräjöille, jotka saivat enimmillään 2000 mg/kg. Koirille letrotsoli aiheutti kohtalaista toksisuutta annostasolla 100 mg/kg.

Enimmillään 12 kuukautta kestäneissä toistetun annoksen toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla tärkeimpien löydösten voidaan katsoa johtuneen aineen farmakologisesta vaikutuksesta. Haitaton annostaso oli 0,3 mg/kg kummallakin lajilla.

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

In vitro ja *in vivo* tehdyissä 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.

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 farmakologisista keinoin. Kasvainten lisääntyminen saattaa johtua veren estrogeenipitoisuuden laskun seurauksena kohonneesta LH-pitoisuudesta.

Letrotsoli oli alkio- ja sikiötoksinen tiineillä rotilla ja kaneilla, jotka saivat kliinisesti relevantteja annoksia suun kautta. Elävillä rotan sikiöillä havaittiin epämuodostumien lisääntymistä. Näitä olivat mm. kupolimainen pää ja kaularangan nikamasolmujen 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 tunnistettuun farmakologiseen vaikutukseen liittyviin havaintoihin, mikä on ainoa eläintutkimusten perusteella johdettu turvallisuuteen liittyvä huolenaihe käytettäessä valmistetta ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Natriumitärkkelysglykolaatti, tyyppi A

Mikrokiteinen selluloosa

Vedetön kolloidinen piioksidi

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi

Talkki

Makrogoli 3350

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/PVC läpipainolevyt.

HDPE purkit, jotka on suljettu lapsilukollisella korkilla (HDPE/PP/LDPE tai PP)

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaukset: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 100, 120 kalvopäällysteistä tablettia

Tablettipurkit: 30, 100 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Íslanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24947

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.8.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.8.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.9.2017