

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Letrozole Bluefish 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg letrotsolia.

Yksi tabletti sisältää 61,5 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Letrozole Bluefish on keltainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 6,1 mm ( $\pm 0,2$  mm).

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

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

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

#### *Pediatriset potilaat*

Letrozole Bluefish -valmistetta ei suositella käytettäväksi lasten eikä nuorten hoitoon. Letrozole Bluefish -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*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

Letrozole Bluefish -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 seuranta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Antotapa

Letrozole Bluefish otetaan suun kautta, joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Unohdettu annos on otettava heti, kun potilas huomaa unohduksen. Jos seuraavan annoksen ottoaika on jo melkein käsillä (esim. 2 tai 3 tunnin kuluessa), jätetään unohtunut annos ottamatta, ja otetaan seuraava annos ohjeiden mukaan. Annosta ei saa kaksinkertaistaa, koska suositusannoksen (2,5 mg vuorokaudessa) ylittäminen johtaa systeemisen altistuksen annosriippuvaiseen kasvuun (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, luteinisoivan hormonin (LH), follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja/tai estradiolin pitoisuudet on arvioitava ennen Letrozole Bluefish -hoidon aloittamista. Letrozole Bluefish -valmistetta saa käyttää vain postmenopausaalisten naisten hoitoon.

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### Luuvaikutukset

Letrozole Bluefish on voimakas estrogeenipitoisuutta pienentävä lääke. Naisille, joilla on osteoporoosi ja/tai luunmurtumia, tai joilla on suurentunut osteoporoosiriski, luuntiheys on määritettävä ennen liitännäishoidon tai jatkettun liitännäishoidon aloittamista, ja tilannetta on seurattava letrotsolihoidon 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

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

Koska tablettissa on laktoosia, Letrozole Bluefish -tabletteja ei suositella potilaille, joilla harvinaisia perinnöllisiä sairauksia, kuten galaktoosi-intoleranssi, vaikea laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

Letrotsolin käytöstä yhdessä estrogeenien tai muiden syöpälääkkeiden (paitsi tamoksifeenin) kanssa ei toistaiseksi ole kliinistä kokemusta. Tamoksifeeni, muut antiestrogeenit 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 antiestrogeenien tai estrogeenien kanssa on vältettävä.

*In vitro* letrotsoli estää CYP2A6-isoentsyymin toimintaa ja kohtalaisesti myös 2C19-isoentsyymin toimintaa, mutta ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta. Näin ollen varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden eliminaatio tapahtuu pääasiassa näiden isoentsyymien välityksellä, ja joiden terapeutinen leveys on pieni (esim. fenytoiini, klopidooreli).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

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

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

### Raskaus

Ihmisillä havaittuihin vaikutuksiin perustuen (yksittäistapauksina on havaittu häpyhuulten yhteenkasvaneisuutta, ulkoisten sukupuolielinten poikkeavaa rakennetta) Letrozole Bluefish -valmisteen

epäillään aiheuttavan epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Letrozole Bluefish -valmisteen käyttö 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 pois sulkea.

Letrozole Bluefish -valmisteen käyttö on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3)

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Letrozole Bluefish -valmisteen 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 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 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 tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen:

### **Taulukko 1**

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

**Infektiot**

Melko Virtsatietulehdus

harvinainen:

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

Melko Kasvainkipu<sup>1</sup>

harvinainen:

**Veri ja imukudos**

Melko Leukopenia

harvinainen:

**Immuunijärjestelmä**

Tuntematon: Anafylaktinen reaktio

**Aineenvaihdunta ja ravitsemus**

Hyvin yleinen: Hyperkolesterolemia

Yleinen: Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen

**Psyykkiset häiriöt**

Yleinen: Masennus

Melko Ahdistuneisuus (mukaan lukien hermostuneisuus), ärtyneisyys

harvinainen:

**Hermosto**

Yleinen: Päänsärky, heitehuimaus

Melko Uneliaisuus, unettomuus, muistihäiriöt, dysestesia (mukaan lukien parestesia,

harvinainen: hypestesia), makuhäiriöt, aivoverenkiertotapahtumat, karpaalitunnelioireyhtymä

**Silmät**

Melko Kaihi, silmien ärtyminen, näön hämärtyminen

harvinainen:

**Sydän**

Yleinen Sydämentykytys<sup>1</sup>

Melko Takykardia, iskeemiset sydäntapahtumat (mukaan lukien uusi tai pahentunut angina

harvinainen: pectoris, leikkaushoitoa vaativa angina pectoris, sydäninfarkti ja sydänlihasiskemia)

**Verisuonisto**

Hyvin yleinen: Kuumat aallot

Yleinen: Hypertensio

Melko Tromboflebiitti (mukaan lukien pinnalliset ja syvät laskimotromboflebiitit)

harvinainen:

Harvinainen: Keuhkoembolia, valtimotromboosi, aivoinfarkti

**Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

Melko Hengenahdistus, yskä

harvinainen:

**Ruoansulatuselimistö**

Yleinen: Pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt<sup>1</sup>, ummetus, vatsakipu, ripuli, oksentelu

Melko Suun kuivuminen, suutulehdus<sup>1</sup>

harvinainen:

**Maksa ja sappi**

Melko Maksaentsyymiarvojen nousu, hyperbilirubinemia ja ikterus

harvinainen:

Tuntematon: Maksatulehdus

**Iho ja ihonalainen kudος**

Hyvin yleinen: Lisääntynyt hikoilu

Yleinen: Alopesia, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen, makulopapulaarinen, psoriforminen ja rakkulainen), kuiva iho

Melko Kutina, nokkosihottuma

harvinainen:

Tuntematon: Angioedeema, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme

### **Luusto, lihakset ja sidekudos**

Hyvin yleinen: Nivelkipu

Yleinen: Lihaskipu, luukipu<sup>1</sup>, osteoporoosi, luunmurtumat, niveltulehdus

Tuntematon: Napsusormisuus

### **Munuaiset ja virtsatiet**

Melko Tihentynyt virtsaamistarve

harvinainen:

### **Sukupuolielimet ja rinnat**

Yleinen: Verenvuoto emättimestä

Melko Eritevuoto emättimestä, emättimen kuivuus, rintojen kipu

harvinainen:

### **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

Hyvin yleinen: Väsymys (mukaan lukien astenia, huonovointisuus)

Yleinen: Ääreisosien turvotus, rintakipu

Melko Yleinen turvotus, limakalvojen kuivuminen, jano, kuume

harvinainen:

### **Tutkimukset**

Yleinen: Painon nousu

Melko Painon lasku

harvinainen:

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

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

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

	<b>Letrotsoli, ilmaantuvuus N=2448</b>		<b>Tamoksifeeni, ilmaantuvuus N=2447</b>	
	Hoidon aikana (mediaani 5 vuotta)	Milloin tahansa satunnaistamisen jälkeen (mediaani 8 vuotta)	Hoidon aikana (mediaani 5 vuotta)	Milloin tahansa satunnaistamisen jälkeen (mediaani 8 vuotta)
Luunmurtumat	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
Osteoporoosi	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
Tromboembolia- tapahtumat	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: "Hoidon aikana" kattaa 30 vuorokautta viimeisestä annoksesta. "Milloin tahansa" kattaa tutkimuslääkityksen lopettamisen tai keskeyttämisen jälkeisen seurantajakson.

Erot laskettiin riskisuhteiden ja 95 % luottamusvälien pohjalta.

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

	<b>Letrotsoli ainoana</b>	<b>Letrotsoli-</b>	<b>Tamoksifeeni-</b>
--	---------------------------	--------------------	----------------------

	<b>hoitona</b>	<b>&gt;tamoksifeeni</b>	<b>&gt;letrotsoli</b>
	<b>N=1535</b>	<b>N=1527</b>	<b>N=1541</b>
	<b>5 vuotta</b>	<b>2 vuotta-&gt;3 vuotta</b>	<b>2 vuotta-&gt;3 vuotta</b>
Luunmurtumat	10,0 %	7,7 % *	9,7 %
Endometriumin proliferatiiviset häiriöt	0,7 %	3,4 % **	1,7 % **
Hyperkolesterolemia	52,5 %	44,2 % *	40,8 % *
Kuumat aallot	37,6 %	41,7 % **	43,9 % **
Verenvuoto emättimestä	6,3 %	9,6 % **	12,7 % **
* Merkitsevästi vähemmän kuin käytettäessä pelkkää 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 (1,1 % vs. 0,6 %), hypertensio (5,6 % vs. 5,7 %), aivoverenkiertohäiriö/TIA-kohtaus (2,1 % vs. 1,9 %).

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

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

#### *Luustoon kohdistuvat haittavaikutukset*

Luustoon liittyvät turvallisuustiedot liitännäishoidossa, ks. taulukko 2.

Jatketun liitännäishoidon aikana luunmurtumia tai osteoporoosia ilmeni merkitsevästi useammin 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yksittäisiä letrotsolin 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: aromataasi-inhibiittorit. ATC-koodi: L02 BG04

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Letrotsoli on steroideihin kuuluvan aromataasin estäjä. Se estää aromataasientsyymiä sitoutumalla kompetitiivisesti aromataasi-sytokromi P450:n hemiiniin, jolloin estrogeenin biosynteesi 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:n vuorokausiannoksina. Aldosteroni- tai kortisolituotannon heikkenemistä ei todettu ACTH-stimulaatiokokeessa, 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 mineralokortikoidi-korvaushoito ei siis ole tarpeen.

Plasman androgeenipitoisuuksissa (androsteenidioni ja testosteroni) ei havaittu muutoksia terveillä postmenopausaalisilla naisilla 0,1, 0,5 ja 2,5 mg letrotsolikerta-annoksen jälkeen. Myöskään plasman androsteenidionipitoisuuksissa ei havaittu muutoksia postmenopausaalisilla potilailla 0,1–5 mg vuorokausiannoksilla. Nämä havainnot osoittavat, että estrogeenisynteesin salpaus ei johda sen androgeenisten esiasteiden kertymiseen. Letrotsoli ei vaikuta plasman LH- ja FSH- pitoisuuksiin eikä kilpirauhasen toimintaan TSH:n, T4:n ja T3:n soluuton perusteella arvioituna.

#### Liitännäishoito

*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 vuotta
- B. letrotsoli 5 vuotta
- C. tamoksifeeni 2 vuotta, jonka jälkeen letrotsoli 3 vuotta
- D. letrotsoli 2 vuotta, jonka jälkeen tamoksifeeni 3 vuotta

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 letrotsoliryhmässä 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 60 kk		
	Seuranta-ajan mediaani 26 kk			Seuranta-ajan mediaani 60 kk		
	Letrotsoli i N=4003	Tamok- sifeeni N=4007	HR <sup>1</sup> (95 % CI) P	Letrotsoli i N=4003	Tamok- sifeeni N=4007	HR <sup>1</sup> (95 % CI) P
Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) – tapahtumat (tutkimussuunnitelman määritelmä <sup>2</sup> )	351	428	0,81 (0,70, 0,93)	585	664	0,86 (0,77, 0,96)
Kokonaiseloonjääminen (toissijainen)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

HR = riskisuhde; CI = luottamusväli

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

<sup>2</sup> Tautivapaaseen eloonjäämiseen (DFS) liittyvät tapahtumat: paikallinen/alueellinen uusiutuminen, 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 letrotsolihoiton pitkäaikaistehosta verrattuna pelkkään tamoksifeeniin (liitännäishoidon mediaanikesto: 5 v).

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

	<b>Letrotsoli</b> N=2463	<b>Tamoksifeeni</b> N=2459	<b>Riskisuhde<sup>1</sup></b> <b>(95% CI)</b>	<b>p-arvo</b>
Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) <sup>2</sup>	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Aika systeemiin etäpesäkkeisiin (toissijainen)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Kokonaiseloon-jääminen (toissijainen) - kuolemat	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Rajattu tautivapaan eloonjäämisen analyysi <sup>3</sup>	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	-
Rajattu kokonaiseloon-jäämisen analyysi <sup>3</sup>	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	-

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

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

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

#### *Sekventiaalisten hoitojen analyysi*

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

	<b>N</b>	<b>Tapahtumia<sup>1</sup></b>	<b>Riskisuhde<sup>2</sup></b>	<b>(97,5 % luottamusväli)</b>	<b>p-arvo, Coxin malli</b>
<b>[Letrotsoli → Tamoksifeeni]</b>	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
<b>Letrotsoli</b>	1464	249			

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

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

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

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

	<b>Letrotsoli → Tamoksifeeni</b>	<b>Letrotsoli</b>
Potilaiden lukumäärä	1540	1546
Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS)	330	319

tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä) Riskisuhde <sup>1</sup> (99 % CI)	1,04 (0,85, 1,27)	
Potilaiden lukumäärä	<b>Letrotsoli → Tamoksifeeni</b>	<b>Tamoksifeeni<sup>2</sup></b>
Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)	1540 330	1548 353
Riskisuhde <sup>1</sup> (99 % CI)	0,92 (0,75, 1,12)	
<sup>1</sup> Korjattu kemoterapian käytön mukaan (kyllä/ei)		
<sup>2</sup> 626 potilasta (40 %) siirtyi letrotsolihoitoon, kun tamoksifeeniryhmän sokkoutus oli purettu vuonna 2005		

### D2407-tutkimus

D2407-tutkimus oli myyntiluvan myöntämisen jälkeinen, avoin, satunnaistettu monikeskusturvallisuustutkimus, jossa verrattiin letrotsolilla ja tamoksifeenilla toteutettavan liittäishoidon 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 liittäishoito (MA-17)

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun monikeskustutkimukseen (MA-17) osallistui yli 5 100 reseptoristatuksestaan positiivista tai tuntematonta primaaria rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, jotka saaneet tamoksifeeniliittäishoidon loppuun (4,5–6 vuotta). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko letrotsolia tai lumelääkettä 5 vuoden ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli tautivapaa eloonjääminen, jonka määritelmänä oli satunnaistamisesta kuluva aika paikalliseen/alueelliseen uusiutumiseen tai systeemisen etäpesäkkeen tai toisen rinnan syövän kehittymiseen.

Ensimmäinen suunniteltu välianalyysi tehtiin, kun seuranta-ajan mediaani oli noin 28 kk (25 % prosenttia potilaista oli seurattu vähintään 38 kk). Analyysin mukaan letrotsoli pienensi rintasyövän uusiutumisen riskiä 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 letrotsolihoitoon enintään 5 v ajaksi. Yli 60 % soveltuvista (sokkouttamishetkellä tautivapaista) potilaista käytti mahdollisuutta siirtyä letrotsolihoitoon. Lopulliseen analyysiin sisältyi 1 551 naista, jotka olivat siirtyneet lumelääkkeestä letrotsolihoitoon 31 kk kohdalla (mediaani, vaihteluväli 12–106 kk) suoritettuaan tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun. Vaihdon jälkeisen letrotsolihoiton mediaanikesto oli 40 kk.

Lopullinen analyysi osoitti, että letrotsoli vähensi rintasyövän uusiutumisen riskiä merkitsevästi, kun mediaaniseuranta-aika oli 62 kuukautta.

**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) <sup>2</sup> p-arvo	Letrotsoli N=2582	Lumelääke N=2586	HR (95 % CI) <sup>2</sup> p-arvo
<b>Tautivapaa eloonjääminen<sup>3</sup></b>						
Tapahtumat	92 (3,6 %)	155 (6,0 %)	0,58 (0,45, 0,76) 0,00003	209 (8,1 %)	286 (11,1 %)	0,75 (0,63, 0,89)
4 v tautivapaa eloonjääminen	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
<b>Tautivapaa elossaolo<sup>3</sup>, myös kuolemantapaukset syystä riippumatta</b>						
Tapahtumat	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3 %)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77, 1,03)
5 v tautivapaa eloonjääminen (DFS)	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
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)
<b>Kokonaiseloonjääminen</b>						
Kuolemat	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95, 1,36)
Kuolemat <sup>4</sup>	- -	- -	- -	236 <sup>5</sup> (9,1 %)	170 <sup>6</sup> (6,6 %)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = riskisuhde; CI = luottamusväli

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Ositettu reseptoristatuksen, imusolmukestatuksen ja aiemman liitännäiskemoterapian mukaan.

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

<sup>4</sup> Eksploraatiivinen analyysi, lumeryhmän seuranta-aika mahdollisella hoidonvaihtohetkellä rajattuna.

<sup>5</sup> Seuranta-ajan mediaani 62 kk.

<sup>6</sup> Seuranta-ajan mediaani mahdolliseen hoidonvaihtohetkeen asti 37 kk.

MA-17-luusto-osatutkimuksessa, jossa annettiin samanaikaisesti kalsiumia ja D-vitamiinia, luuntiheys pieneni lähtötilanteeseen nähden enemmän letrotsolihoitolla kuin lumehoidolla. Ainoa tilastollisesti

merkittävä 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 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 letrotsolihoitoa tai tamoksifeeniä 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 hoitajakson aikana tauti eteni kliinisen arvion mukaan 12 %:lla letrotsoliryhmän potilaista ja 17 %:lla tamoksifeeniryhmän potilaista.

### Ensilinjan hoito

Kontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa verrattiin letrotsoli 2,5 mg:aa tamoksifeeni 20 mg:aan 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), objektiivista kokonaisvastetta, aikaa hoidon epäonnistumiseen ja kliinistä hyötyä.

Tulokset esitetään taulukossa 9.

**Taulukko 9 Tulokset seuranta-ajan mediaanin ollessa 32 kuukautta**

Muuttuja	Tilastollinen arviointi	letrotsoli n=453	tamoksifeeni n=454
<b>Aika taudin etenemiseen</b>	mediaani	9,4 kuukautta	6,0 kuukautta
	(mediaanin 95 % luottamusväli)	(8,9–11,6 kuukautta)	(5,4–6,3 kuukautta)
	riskisuhde (hazard ratio) (riskisuhteen 95 % luottamusväli)	0,72 (0,62, 0,83)	
		$P < 0,0001$	
<b>Objektiivinen vaste</b>	Täydellinen/osittainen vaste CR+PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(vasteen 95 % luottamusväli)	(28–36 %)	(17–25 %)
	Ristitulosuhde (odds ratio)	1,78	
	(Ristitulosuhteen 95 % luottamusväli)	(1,32–2,40)	
	$P$	$P = 0,0002$	

Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkitsevästi pidempi ja hoitovaste merkitsevästi suurempi letrotsolihoidolla riippumatta siitä, oliko liittäishoitona käytetty antiestrogeenia. Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkitsevästi pidempi letrotsolihoidolla 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 (letrotsolihoidosta tamoksifeeniin) ja 13 kk (tamoksifeenista letrotsolihoitoon).

Käytettäessä letrotsolia pitkälle edenneen rintasyövän ensisijaishoidossa kokonaiseloonjäämisen mediaani oli 34 kk, kun vertailuarvo tamoksifeenilla oli 30 kk (logrank-testi  $p = 0,53$ , ei merkitsevä). Letrotsolin kokonaiseloonjäämishyödyn puuttuminen saattaa johtua vaihtovuoroisesta (crossover) tutkimusasetelmasta.

#### Toisen linjan hoito

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

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 epäonnistumiseen ( $p = 0,04$ ). Kokonaiseloonjäämisessä ei havaittu merkitsevää eroa 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 kokonaiseloonjäämisessä ( $p = 0,002$ ).

#### Miesten rintasyöpä

Letrotsolin 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 tyhjään mahaan ja 2 tuntia ruokailun yhteydessä; keskiarvo-  $C_{max}$ :  $129 \pm 20,3$  nmol/l tyhjään mahaan ja  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l ruokailun yhteydessä), mutta imeytymisprosentti (AUC-arvo) ei muutu. Tätä vähäistä imeytymisnopeuden muutosta ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä, joten ruokailua ei tarvitse ottaa huomioon letrotsolin annostelussa.

#### Jakautuminen

Letrotsoli sitoutuu plasman proteiineihin 60-prosenttisesti, pääasiassa albumiiniin (55 %). Letrotsolin pitoisuus punasoluissa on noin 80 % sen pitoisuudesta plasmassa. Annettaessa 2,5 mg  $^{14}C$ -merkittyä letrotsolia noin 82 % plasman radioaktiivisuudesta oli kanta-aineen muodossa. Systeeminen metaboliittitilastus on siis pieni. 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 ( $CL_m = 2,1 \text{ l/h}$ ), mutta se on suhteellisen hidas verrattuna maksan verenkiertoon (n.  $90 \text{ l/h}$ ) nähden. CYP3A4- ja CYP2A6- isoentsyymien on havaittu pystyvän muuttamaan letrotsolia kyseiseksi metaboliitiksi. Vähäisempien tunnistamattomien metaboliittien muodostus sekä suora munuaisteitse ja ulosteeseen tapahtuva erittyminen ovat merkitykseltään vähäisiä letrotsolin kokonaiseliminaatioissa. Kahden viikon kuluessa  $^{14}\text{C}$ -merkityn  $2,5 \text{ mg:n}$  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 eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 2–4 vuorokautta. Kun valmistetta annetaan  $2,5 \text{ mg}$  vuorokaudessa, vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 2–6 viikon kuluessa. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa on noin 7 kertaa suurempi kuin  $2,5 \text{ mg}$  kerta-annoksen jälkeen, ja 1,5–2 kertaa suurempi kuin kerta-annoksen antamisen jälkeen saatujen pitoisuuksien perusteella ennustettu vakaan tilan pitoisuus, mikä osoittaa letrotsolin farmakokinetiikan olevan hiukan epälineaarinen annostuksella  $2,5 \text{ mg/vrk}$ . Vakaan tilan pitoisuudet pysyvät samoina ajan myötä, mistä voidaan päätellä, ettei letrotsoli kumuloidu elimistöön jatkuvassa annostelussa.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Letrotsolin farmakokinetiikka oli annosriippuvaista oraalilla kerta-annoksilla  $10 \text{ mg:aan}$  asti (annosväli  $0,01\text{--}30 \text{ mg}$ ) ja vuorokausiannoksilla  $1,0 \text{ mg:aan}$  asti (annosväli  $0,1\text{--}5 \text{ mg}$ ). Oraalisen  $30 \text{ mg:n}$  kerta-annoksen jälkeen havaittiin pieni epälineaarinen nousu AUC-arvossa. Tämä epälineaarinen nousu johtuu todennäköisesti metabolisten eliminaatioprosessien saturoitumisesta. Vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin 1-2 kuukauden annostelun jälkeen kaikilla testatuilla hoitoannoksilla ( $0,1\text{--}5,0 \text{ mg/vrk}$ ).

### Erityisryhmät

#### *Ikäkkäät potilaat*

Ikä ei vaikuttanut letrotsolin farmakokinetiikkaan.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tutkimuksessa, johon osallistuneilla  $19$  koehenkilöllä oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa ( $24$  tunnin kreatiinipuhdistuma  $9\text{--}116 \text{ ml/min}$ ), ei havaittu vaikutusta letrotsolin farmakokinetiikkaan  $2,5 \text{ mg}$  kerta-annoksella.

Yllä mainitun tutkimuksen lisäksi suoritettiin kovariaattianalyysi kahdesta pivotaalitutkimuksesta (tutkimus AR/BC2 ja tutkimus AR/BC3). Lasketussa kreatiinipuhdistumassa (CLcr) [tutkimus AR/BC2 vaihteluväli:  $19\text{--}187 \text{ ml/min}$ ; tutkimus AR/BC3 vaihteluväli:  $10\text{--}180 \text{ ml/min}$ ] ei todettu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä letrotsolin vakaan tilan  $C_{\min}$ -arvojen välillä. Tutkimuksissa AR/BC2 ja AR/BC3 ei todettu viitteitä siitä, että letrotsoli vaikuttaisi haitallisesti CLcr-arvoon tai heikentäisi munuaisten toimintaa etäpesäkkeisen rintasyövän toisen linjan hoidossa.

Tämän vuoksi annosta ei ole tarpeen muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ( $CLcr \geq 10 \text{ ml/min}$ ). Letrotsolin käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ( $CLcr < 10 \text{ ml/min}$ ) on vain vähän tietoa.

#### *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 ja  $t_{1/2}$  187 %. Letrotsolin käytössä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on siis noudatettava varovaisuutta ja hyöty/riskisuhde on punnittava yksilöllisesti 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. Koirilla 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 taso oli 0,3 mg/kg kummallakin lajilla.

Letrotsolin anto suun kautta naarasrotille aiheutti parittelun ja tiineyden vähenemistä ja lisäsi varhaisia alkiokuolemia.

*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 hyvänlaatuisten ja pahanlaatuisten nisäkasvaimien ilmaantuvuus pieneni kaikilla letrotsoliannoksilla.

Hiiirillä tehdyssä 104 viikon pituisessa karsinogeenisuustutkimuksessa uroshiirillä ei havaittu hoitoon liittyviä kasvaimia. Naarashiirillä todettiin ovarioiden hyvänlaatuisten granuloosa-teekasolukasvaimien ilmaantumisen lisääntymistä, mikä tavallisesti oli annosriippuvaista, kaikilla tutkituilla annoksilla. Näiden kasvainten arveltiin johtuvan estrogeenisynteesin farmakologisesta estosta, minkä syynä voi olla suurentunut LH-pitoisuus seurauksena kiertävän estrogeenin vähentyneestä määrästä.

Letrotsoli oli alkio- ja sikiötoksinen tiineillä rotilla ja kaneilla, jotka saivat kliinisesti relevantteja annoksia suun kautta. Elävillä rotan sikiöillä havaittiin epämuodostumien lisääntymistä. Näitä olivat mm. kupolimainen pää ja kaularangan nikamasolmujen yhteenluutuminen. Kanilla ei havaittu sikiöepämuodostumien lisääntymistä. Ei tiedetä, oliko kyseessä farmakologisista ominaisuuksista (estrogeenisynteesin esto) johtuva epäsuora vaikutus vai lääkkeen suora vaikutus (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Prekliiniset havainnot rajoittuvat lääkeaineen tiedossa olevaan farmakologiseen vaikutukseen liittyviin havaintoihin, mikä on ainoa eläintutkimuksissa havaittu ihmistä koskeva turvallisuusriski.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Mikrokiteinen selluloosa  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti.

Päällyste sisältää:

Makrogoli

Hypromelloosi

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172).

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PE/PVDC-alumiiniläpipainopakkaus

Tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin, joissa on 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bluefish Pharmaceuticals AB

P.O. Box 49013

100 28 Tukholma

Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

27056

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.05.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.1.2018