

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Letrozol ratiopharm 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg letrotsolia.

Apuaine:

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 62,0 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Keltainen, pyöreä ja kaksoiskupera tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Varhaisvaiheen hormonireseptoripositiivisen, 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 antiestrogeenihoitoa.
- 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

Suosittelu letrotsoliannos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Jos rintasyöpä on pitkälle edennyt tai etäpesäkkeinen, letrotsolihoitoa on jatkettava, kunnes syövän etenemisestä on selviä merkkejä.

Liitännäishoidossa ja jatketussa liitännäishoidossa letrotsolivalmistetta on käytettävä viiden vuoden ajan tai kunnes syöpä uusiutuu, riippuen siitä, kumpi näistä tapahtuu ensin.

Liitännäishoidossa voidaan harkita myös sekventiaalista hoito-ohjelmaa (letrotsolia kahden vuoden ajan, ja sen jälkeen tamoksifeenia kolmen vuoden ajan) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

Pediatriset potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

Letrozol ratiopharm 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit otetaan suun kautta, joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Menopausaalinen status

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Letrotsoli on voimakas estrogeenipitoisuutta pienentävä lääke. Naisilla, joilla on osteoporoosi ja/tai luunmurtumia tai joilla on suurentunut osteoporoosiriski, luuntiheys on määritettävä ennen liitännäishoidon tai jatkettua liitännäishoidon aloittamista ja tilannetta on seurattava letrotsolihoiton aikana ja sen jälkeen. Osteoporoosin hoito tai ehkäisy aloitetaan tarvittaessa, ja huolellinen seuranta on tarpeen. Liitännäishoidossa voidaan harkita myös sekventiaalista hoito-ohjelmaa (letrotsoli kahden vuoden ajan ja sen jälkeen tamoksifeeni kolmen vuoden ajan) potilaan turvallisuusprofiilista riippuen (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.1)

Muut varoitukset

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

Letrozol ratiopharm 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, vaikea laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Perimenopausaaliset naiset ja naiset, jotka voivat saada lapsia

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

Raskaus

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

Letrotsolin käyttö 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 pois sulkea.

Letrotsolin 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 gonadotropiinien (LH, FSH) pitoisuuksia palautemekanismin kautta. Suurentuneet FSH-pitoisuudet puolestaan stimuloivat munarakkuloiden kypsymistä, ja saattavat aiheuttaa ovulaation.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Letrotsolilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Letrotsolin käytön yhteydessä on havaittu väsymystä, heitehuimausta ja 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 letrotsolihoidon 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 letrotsoli tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen:

Taulukko 1

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan, yleisimmät ensin, seuraavasti: 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).

<i>Infektiot</i>	
melko harvinaiset:	virtsatietulehdukset
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>	
melko harvinaiset:	kasvainkipu ¹
<i>Veri ja imukudos</i>	
melko harvinaiset:	leukopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
yleisyys tuntematon:	anafylaktiset reaktiot
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	
hyvin yleiset:	hyperkolesterolemia
yleiset:	ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
yleiset:	masennus
melko harvinaiset:	ahdistuneisuus (mukaan lukien hermostuneisuus), ärtyneisyys
<i>Hermosto</i>	
yleiset:	päänsärky, heitehuimaus
melko harvinaiset:	uneliaisuus, unettomuus, muistihäiriöt, dysestesia (mukaan lukien parestesia, hypestesia), makuhäiriöt, aivoverenkiertotapahtumat
<i>Silmät</i>	
melko harvinaiset:	kaihi, silmien ärsytys, näön hämärtyminen
<i>Sydän</i>	
yleiset:	sydämentykytys ¹
melko harvinaiset:	takykardia, iskeemiset sydäntapahtumat (mukaan lukien uusi tai pahentunut <i>angina pectoris</i> , leikkauhoitoa vaativa <i>angina pectoris</i> , sydäninfarkti ja sydänlihaskemia)
<i>Verisuonisto</i>	
hyvin yleiset:	kuumat aallot
yleiset:	hypertensio
melko harvinaiset:	tromboflebiitti (mukaan lukien pinnalliset ja syvät laskimotromboflebiitit)
harvinaiset:	keuhkoemboliat, valtimotromboosi, aivoinfarkti
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
melko harvinaiset:	hengenahdistus, yskä
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
yleiset:	pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt ¹ , ummetus, vatsakipu, ripuli, oksentelu
melko harvinaiset:	suun kuivuus, suutulehdus ¹
<i>Maksa ja sappi</i>	
melko harvinaiset:	maksaentsyymiarvojen nousu, hyperbilirubinemia, ikterus
yleisyys tuntematon:	maksatulehdus

<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
hyvin yleiset:	lisääntynyt hikoilu
yleiset:	alopesia, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen, makulopapulaarinen, psoriforminen ja rakkulainen), kuiva iho
melko harvinaiset:	kutina, nokkosihottuma
yleisyys tuntematon:	angioedeema, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, <i>erythema multiforme</i>
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
hyvin yleiset:	nivelkipu
yleiset:	lihaskipu, luukipu ¹ , osteoporoosi, luunmurtumat, niveltulehdus
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
melko harvinaiset:	tihentynyt virtsaamistarve
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
yleiset:	verenvuoto emättimestä
melko harvinaiset:	eritevuoto emättimestä, emättimen kuivuus, rintojen kipu
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
hyvin yleiset:	väsytys (mukaan lukien astenia, huonovointisuus)
yleiset:	ääreisosien turvotus, rintakipu
melko harvinaiset:	yleinen turvotus, limakalvojen kuivuminen, jano, kuume
<i>Tutkimukset</i>	
yleiset:	painon nousu
melko harvinaiset:	painon lasku

¹ Ilmoitettu ainoastaan etäpesäkkeistä tautia sairastaneilla.

Joidenkin haittavaikutusten esiintyvyys on ollut huomattavan erilainen liitännäishoidossa kuin muulloin. Seuraavissa taulukoissa on tietoja merkitsevistä eroista, kun letrotsolia verrataan tamoksifeenimonoterapiaan tai sekventiaaiseen letrotsoli- ja tamoksifeenihoitoon.

Taulukko 2 Letrotsoliliitännäishoito vs. tamoksifeenimonoterapia – haittavaikutukset, joiden esiintyvyydessä on merkitseviä eroja

	letrotsoli, ilmaantuvuus	tamoksifeeni, ilmaantuvuus
luunmurtumat	10,1 % (13,8 %)	7,1 % (10,5 %)
osteoporoosi	5,1 % (5,1 %)	2,7 % (2,7 %)
tromboemboliset tapahtumat	2,1 % (2,9 %)	3,6 % (4,5 %)
sydäninfarkti	1,0 % (1,5 %)	0,5 % (1,0 %)
endometriumien hyperplasia / endometriumien syöpä	0,2 % (0,4 %)	2,3 % (2,9 %)

huom! Hoidon mediaanikesto oli 60 kuukautta. Raportointiaikaan kuului hoitojakso ja hoidon lopettamisen jälkeiset 30 vuorokautta.

Suluissa olevat prosentit viittaavat tapahtuman yleisyyteen milloin tahansa satunnaistamisen jälkeen, myös tutkimuslääkityksen lopettamisen jälkeen. Seuranta-ajan mediaani oli 73 kuukautta.

Taulukko 3 Sekventiaalinen hoito vs. letrotsolimonoterapia – haittatapahtumat, joiden esiintyvyydessä on merkitseviä eroja

	letrotsolimonoterapia	letrotsoli -> tamoksifeeni	tamoksifeeni -> letrotsoli
luunmurtumat	9,9 %	7,6 %*	9,6 %
kohdun limakalvon proliferatiiviset häiriöt	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
hyperkolesterolemia	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
kuumat aallot	37,7 %	41,7 %**	43,9 %**
verenvuodot emättimestä	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
* merkitsevästi vähemmän kuin letrotsolimonoterapian yhteydessä ** merkitsevästi enemmän kuin letrotsolimonoterapian yhteydessä Huom! Raportointiaikaan kuului hoitajakso ja hoidon lopettamisen jälkeiset 30 vuorokautta.			

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sydämeen liittyvät haittavaikutukset

Taulukossa 2 esitettyjen tietojen lisäksi liitännäishoidossa on ilmoitettu seuraavia haittatapahtumia (hoidon mediaanikesto 60 kuukautta + 30 vuorokautta): 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 viisi vuotta) ja lumelääkkeen (hoidon mediaanikesto kolme 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 %), tromboembolinen tapahtuma* (0,9 % vs. 0,3 %), aivohalvaus/TIA-kohtaus* (1,5 % vs. 0,8 %).

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

Luustoon liittyvät haittavaikutukset

Luustoon liittyvät turvallisuustiedot liitännäishoidossa, ks. taulukko 2.

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yksittäisiä letrotsoliyliannostustapauksia on raportoitu.

Spesifistä yliannostuksen hoitoa ei tunneta. Hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Letrotsoli on steroideihin kuuluvan aromataasin estäjä. Se estää aromataasientsyymiä sitoutumalla kompetitiivisesti aromataasi-sytokromi P450:n hemiin, jolloin estrogeenisynteesi vähenee kaikissa kudoksissa, joissa sitä esiintyy.

Terveillä postmenopausaalisilla naisilla 0,1 mg letrotsolikerta-annos pienentää seerumin estroni- ja estradiolipitoisuutta 75 %, 0,5 mg annos pienentää näitä pitoisuuksia 78 % ja 2,5 mg annos 78 % lähtötilanteeseen nähden. Maksimaalinen suppressio saavutetaan 48–78 tunnissa.

Pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavilla postmenopausaalisilla potilailla 0,1–5 mg vuorokausiannokset pienensivät estradiolin, estronin ja estronisulfaatin pitoisuuksia plasmassa 75–95 % lähtötilanteeseen nähden kaikilla hoidetuilla potilailla. Vähintään 0,5 mg annoksilla monet estronin ja estronisulfaatin arvot olivat alle havaitsemisrajan, mikä osoittaa, että näillä annoksilla saavutetaan tehokkaampi estrogeenisuppressio. Estrogeenisuppressio säilyi koko hoidon ajan kaikilla näillä potilailla.

Letrotsoli on erittäin spesifinen aromataasitoiminnan estäjä. Lisämunaisten steroidogeneesin heikkenemistä ei ole havaittu. Tutkimuksissa ei todettu kliinisesti merkityksellisiä muutoksia plasman kortisoli-, aldosteroni-, 11-deoksikortisoli-, 17-hydroksiprogesteroni- eikä ACTH-pitoisuuksissa eikä plasman reniiniaktiivisuudessa postmenopausaalisilla potilailla, jotka saivat letrotsolia 0,1–5 mg vuorokausiannoksina. Aldosteroni- tai kortisolituotannon heikkenemistä ei havaittu ACTH-stimulaatiokokeessa, joka tehtiin 6 ja 12 viikon pituisen 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2,5 ja 5 mg vuorokausiannoksilla toteutetun hoidon jälkeen. Glukokortikoidi- ja 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 estrogeenisynteessin salpaus ei johda sen androgeenisten esiasteiden kertymiseen. Letrotsoli ei vaikuta plasman LH- ja FSH-pitoisuuksiin eikä kilpirauhasen toimintaan TSH:n, T4:n ja T3:n soluunoton perusteella arvioituna.

Liitännäishoito

BIG 1-98-tutkimus

Kaksoissokkoutetussa BIG 1-98-monikeskustutkimuksessa yli 8 000 postmenopausaalista naista, joilla oli hormonireseptoriposiitivinen varhaisvaiheen rintasyöpä, satunnaistettiin saamaan jotakin seuraavista hoidoista:

- A. tamoksifeeni viiden vuoden ajan,
- B. letrotsoli viiden vuoden ajan,
- C. tamoksifeeni kahden vuoden ajan, minkä jälkeen letrotsoli kolmen vuoden ajan,
- D. letrotsoli kahden vuoden ajan, minkä jälkeen tamoksifeeni kolmen vuoden ajan.

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

Tehotulokset 26 ja 60 kuukauden 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 kuukautta ja seuranta-ajan mediaani 26 kuukautta, sekä kun hoidon mediaanikesto oli 32 kuukautta ja seuranta-ajan mediaani 60 kuukautta.

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

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

pääanalyysi	seuranta-ajan mediaani 26 kk			seuranta-ajan mediaani 60 kk		
	letrotsoli n = 4 003	tamoksifeeni n = 4 007	HR ¹ (95 % CI) P	letrotsoli n = 4 003	tamoksifeeni n = 4 007	HR ¹ (95 % CI) P
tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) - tapahtumat (tutkimus-suunnitelman määritelmä ²)	351	428	0,81 (0,70- 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77- 0,96) 0,008
kokonaiseloonjääminen (toissijainen) - tapahtuma kuoleman-tapaukset	166	192	0,86 (0,70- 1,06)	330	374	0,87 (0,75- 1,01)

Hazard Ratio, HR = riskisuhde; Confidence Interval, CI = luottamusväli

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

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

Tulokset 73 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen (vain monoterapiaryhmät)

Taulukossa 5 esitetään päivitetty monoterapiaryhmien analyysi pelkän letrotsolihoidon pitkäaikaistehosta verrattuna pelkkään tamoksifeeniin (liitännäishoidon mediaanikesto: viisi vuotta).

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

	Letrotsoli	Tamoksifeeni n = 2 459	Riskisuhde (HR) ¹ (95 % CI)	p-arvo
tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) ²	509	565	0,88 (0,78–0,99)	0,03
aika systeemiin etäpesäkkeisiin (toissijainen) kuolemat	257	298	0,85 (0,72-1,00)	0,045
kokonaiselossaolo (toissijainen päätetapahtuma) – kuolemantapausten määrä	303	343	0,87 (0,75-1,02)	0,08
rajattu tautivapaan eloonjäämisen analyysi ³	509	543	0,85 (0,75-0,96)	
rajattu kokonaiseloönjäämisen analyysi ³	303	338	0,82 (0,70-0,96)	

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

² Tautivapaan 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.

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

Sekventiaalisten hoitojen analyysi

Sekventiaalisten hoitojen analyysissä tarkasteltiin peräkkäisten tamoksifeeni- ja letrotsolihoitojen mahdollista paremmuutta verrattuna monoterapiaan. Kyseessä oli BIG 1-98 -tutkimuksen toinen ensisijainen tutkimuskysymys. Toiseen hoitoon siirtymisen jälkeen tautivapaassa eloonjäämisessä (DFS), kokonaiseloönjäämisessä (OS), elossaolossa ilman systeemistä tautia (SDFS) ja etäpesäkkeettömässä elossaolossa ei ollut merkitseviä eroja verrattuna monoterapiaan (taulukko 6).

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

	n	tapahtuma ¹	riskisuhde (HR) ²	(97,5 % CI)	p-arvo Coxin malli
letrotsoli -> tamoksifeeni	1 460	160	0,92	(0,72-1,17)	0,42
letrotsoli	1 463	178			

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

² Korjattu kemoterapian käytön mukaan

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

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

	letrotsoli --> tamoksifeeni	letrotsoli
potilaiden lukumäärä	1 540	1 546
potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)	236	248
riskisuhde (HR) ¹ (99 %CI)	0,96 (0,76-1,21)	
	letrotsoli --> tamoksifeeni	tamoksifeeni²
potilaiden lukumäärä	1 540	1 548
potilaat, joilla on tautivapaan elossaolon (DSF) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)	236	269
riskisuhde (HR) ¹ (99 % CI)	0,87 (0,69-1,09)	
¹ Korjattu kemoterapian käytön mukaan (kyllä/ei)		
² 624 potilaista (40 %) siirtyi letrotsolihoitoon, kun tamoksifeeniryhmän sokkoutus oli purettu vuonna 2005		

Tutkimus-D2407

Tutkimus-D2407 on myyntiluvan myöntämisen jälkeen suoritettu, avoin, satunnaistettu monikeskusturvallisuustutkimus, jossa verrattiin letrotsolilla ja tamoksifeenilla toteutettavan liittäishoidon vaikutusta luuntiheyteen ja seerumin lipidiprofiiliin. Yhteensä 262 potilasta satunnaistettiin saamaan joko letrotsolia viiden vuoden ajan tai tamoksifeenia kahden vuoden ajan ja sen jälkeen letrotsolia kolmen vuoden ajan.

24 kuukauden 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 kahden hoitovuoden aikana, ja vain yhdelle lähtötilanteessa osteopeniaa sairastaneelle potilaalle (T-pisteet -1,9) kehittyi hoidon aikana osteoporoosi (keskitetty arviointi).

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

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

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

Jatkettu adjuvanttihoito (MA-17)

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun monikeskustutkimukseen (MA-17) osallistui yli 5 100 reseptoristatukseltaan positiivista tai tuntematonta, primaaria rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, jotka olivat saaneet tamoksifeeniliittäishoidon loppuun (4,5-6 vuotta). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko letrotsolia tai lumelääkettä viiden 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 kuukautta (25 % potilaista oli seurattu vähintään 38 kuukauden ajan). Analyysin mukaan letrotsoli pienensi rintasyövän uusiutumiseriskiä merkitsevästi 42 % verrattuna lumelääkkeeseen (riskisuhde (HR) 0,58, 95 % CI 0,45-0,76, p = 0,00003). Letrotsolin hyöty havaittiin imusolmukestatuksesta riippumatta. Kokonaiseloonjäämisessä ei havaittu merkittävää eroa (letrotsoliryhmässä 51 ja lumelääkeryhmässä 62 kuolemantapausta, riskisuhde (HR) 0,82; 95 % CI 0,56–1,19).

Tästä syystä tutkimuksen sokkoutus purettiin ensimmäisen välianalyysin jälkeen, ja tutkimusta jatkettiin avoimena, ja lumelääkeryhmän potilaat saivat halutessaan vaihtaa letrotsolihoitoon enintään viiden vuoden ajaksi. Yli 60 % soveltuvista (sokkoutamishetkellä tautivapaista) potilaista käytti mahdollisuuttaan siirtyä letrotsolihoitoon. Lopulliseen analyysiin sisältyi 1 551 naista, jotka olivat siirtyneet lumelääkkeestä letrotsolihoitoon 31 kuukauden kohdalla (mediaani, vaihteluväli 12-106 kk) suoritettuaan ensin tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun. Vaihdon jälkeisen letrotsolihoitoon mediaanikesto oli 40 kuukautta.

Lopullinen analyysi, joka suoritettiin 62 kuukauden mediaaniseuranta-ajan jälkeen, vahvisti rintasyövän uusiutumiseriskin merkitsevästi pienenevän letrotsolihoitoon.

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

	seuranta-ajan mediaani 28 kk			seuranta-ajan mediaani 62 kk		
	letrotsoli n = 2 582	lumelääke n = 2 586	HR (95 % CI) ² p-arvo	letrotsoli n = 2 582	lumelääke n = 2 586	HR (95 % CI) ² p-arvo
tautivapaa eloonjääminen³						
tapahtumat	92 (3,6 %)	155 (6,0 %)	0,58 (0,45- 0,76) 0,00003	209 (8,1 %)	286 (11,1 %)	0,75 (0,63- 0,89)
neljän vuoden tautivapaa eloonjääminen	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
tautivapaa elossaolo³, myös kuolemantapaukset syystä riippumatta						
tapahtumat	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0,49- 0,78)	344 (13,3 %)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77- 1,03)
viiden vuoden tautivapaa eloonjääminen	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)
kokonaiseloonjääminen						
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)

Hazard Ratio, HR = riskisuhde; Confidence Interval, CI = luottamusväli

¹ Kun tutkimuksen sokkoutus purettiin vuonna 2003, lumelääkeryhmään satunnaistetuista potilaista 1 551 (60 % vaihtoon soveltuneista, eli tautivapaista potilaista) siirtyi letrotsolihoitoon 31 kuukauden (mediaani) kuluttua satunnaistamisesta. Tässä esitetyissä analyyseissä ei ole otettu huomioon tätä selektiivistä hoitoryhmän vaihtoa.

² Ositettu reseptoristatuksen, imusolmukestatuksen ja aiemman liitännäiskemoterapian mukaan.

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

⁴ Eksploraatiivinen analyysi, lumeryhmän seuranta-aika mahdollisella hoitovaihtoheikellä rajattuna

⁵ Seuranta-ajan mediaani 62 kuukautta.

⁶ Seuranta-ajan mediaani mahdolliseen hoidonvaihtohetkeen asti 37 kuukautta.

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

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

Elämänlaatuosatutkimuksen päivityksissä 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 johtuvia oireita (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 letrotsolia tai tamoksifeenia neljän kuukauden 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 % letrotsoliryhmän potilaista ja 36 % tamoksifeeniryhmän potilaista 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 ($p = 0,02$). Neljän kuukauden 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 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 päätetapahtuma), sekä objektiivista kokonaisvastetta, aikaa hoidon epäonnistumiseen ja kliinistä hyötyä.

Tulokset esitetään yhteenvetona taulukossa 9.

Taulukko 9: Tulokset 32 kuukauden seurannan kohdalla (mediaani)

muuttuja	tilastollinen arviointi	letrotsoli n = 453	tamoksifeeni n = 454
aika taudin etenemiseen	mediaani (mediaanin 95 % CI)	9,4 kk (8,9-11,6 kk)	6,0 kk (5,4-6,3 kk)
	riskisuhde (HR) (riskisuhteen 95 % CI)	0,72 (0,62-0,83)	
	p	< 0,0001	
objektiivinen hoitovaste	täydellinen/osittainen vaste CR + PR (vasteen 95 % CI)	145 (32 %) (28-36 %)	95 (21 %) (17-25 %)
	ristitulosuhde (OR) (ristitulosuhteen 95 % CI)	1,78 (1,32-2,40)	
	p	0,0002	

Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkitsevästi pidempi ja hoitovaste merkitsevästi suurempi letrotsolihoitolla riippumatta siitä, oliko liitännäishoitona käytetty antiestrogeneia. Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkitsevästi pidempi letrotsolihoitolla riippumatta taudin pääasiallisesta sijainnista. Etenemiseen kuluneen ajan mediaani oli letrotsoliryhmässä 12,1 kuukautta ja tamoksifeeniryhmässä 6,4 kuukautta, jos tauti sijaitti ainoastaan pehmytkudoksessa, ja letrotsoliryhmässä 8,3 kuukautta ja tamoksifeeniryhmässä 4,6 kuukautta, 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 kuukauden kuluessa. Toiseen hoitoon siirtymiseen kuluneet mediaaniajat olivat 17 kuukautta (letrotsolihoitosta tamoksifeeniin) ja 13 kuukautta (tamoksifeenista letrotsolihoitoon).

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

Toisen linjan hoito

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

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

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

Miesten rintasyöpä

Letrotsolin käyttöä miesten rintasyövän hoidossa ei ole tutkittu.

5.2 Farmakokinetiikka

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, C_{\max} - keskiarvo $129 \pm 20,3$ 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 noin 60-prosenttisesti, pääasiassa albumiiniin (55 %). Letrotsolin pitoisuus punasoluissa on noin 80 % sen pitoisuudesta plasmassa. 2,5 mg ^{14}C -merkityn letrotsoliannoksen jälkeen noin 82 % plasman radioaktiivisuudesta oli kanta-aineen muodossa. Systeeminen metaboliittitistus on siis pieni. Letrotsoli jakaantuu kudoksiin nopeasti ja suuressa määrin. Sen näennäinen vakaan tilan jakaantumistilavuus on noin $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformaatio

Metabolinen puhdistuma farmakologisesti inaktiiviseksi karbinolimetaboliitiksi on letrotsolin tärkein eliminaatioreitti ($CL_m = 2,1$ l/h), mutta se on suhteellisen hidas maksan verenkiertoon (n. 90 l/h) nähden. CYP3A4- ja CYP2A6- isoentsyymien on havaittu pystyvän muuttamaan letrotsolia kyseiseksi metaboliitiksi. Vähäisempien, tunnistamattomien metaboliittien muodostus sekä suora munuaisteitse ja ulosteeseen tapahtuva eliminaatio ovat merkitykseltään vähäisiä letrotsolin kokonaiseliminaatiossa. Kahden viikon kuluessa ^{14}C -merkityn 2,5 mg letrotsoliannoksen antamisesta terveille postmenopausaalisille koehenkilöille $88,2 \pm 7,6$ % radioaktiivisuudesta havaittiin virtsassa ja $3,8 \pm 0,9$ % ulosteessa. Vähintään 75 % virtsaan 216 tunnin kuluessa erittyneestä radioaktiivisuudesta ($84,7 \pm 7,8$ % annoksesta) oli peräisin karbinolimetaboliitin glukuronidista, noin 9 % kahdesta tunnistamattomasta metaboliitista ja 6 % muuttumattomasta letrotsolista.

Näennäinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin kaksi vuorokautta. Kun valmistetta annetaan 2,5 mg vuorokaudessa, vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 2–6 viikon kuluessa. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa on noin seitsemän kertaa suurempi kuin 2,5 mg kertaannoksen jälkeen, ja 1,5–2 kertaa suurempi kuin kertaannoksen antamisen jälkeen saatujen pitoisuuksien perusteella ennustettu vakaan tilan pitoisuus, mikä osoittaa letrotsolin farmakokinetiikan olevan hiukan epälineaarinen annostuksella 2,5 mg/vrk. Vakaan tilan pitoisuudet pysyvät samoina ajan myötä, mistä voidaan päätellä, ettei letrotsoli kumuloidu elimistöön jatkuvassa annostelussa.

Erityisryhmät

lääkkäät potilaat

Ikä ei vaikuttanut letrotsolin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksessa, johon osallistuneilla 19 koehenkilöllä oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa (24 tunnin kreatiniinipuhdistuma 9–116 ml/min), ei havaittu vaikutusta letrotsolin farmakokinetiikkaan 2,5 mg kerta-annoksella.

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Letrotsoli aiheutti vähäistä akuuttia toksisuutta jyrksijöille, jotka saivat enimmillään 2 000 mg/kg. Koirilla letrotsoli aiheutti kohtalaista toksisuutta annostasolla 100 mg/kg.

Enimmillään 12 kuukauden pituisissa toistuvan annon toksisuustutkimuksissa rotalla ja koiralla pääasiallisten löydösten voidaan katsoa johtuneen yhdisteen farmakologisesta vaikutuksesta. Haitaton annos oli 0,3 mg/kg kummallakin lajilla.

In vitro ja *in vivo* tehdyissä mutageenisuustutkimuksissa ei havaittu viitteitä letrotsolin genotoksisuudesta.

Rotilla tehdyssä, 104 viikkoa kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa urosrotilla ei havaittu lääkkeestä johtuvia kasvaimia. Naarasrotilla hyvän- ja pahanlaatuisten nisäkasvainten ilmaantuvuus pieneni kaikilla letrotsoliannostasilla.

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 nikamosolmujen 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)
hypromelloosi
hydroksipropyyliselluloosa
magnesiumstearaatti
talkki
puuvillansiemenöljy
keltainen rautaoksidi (E 172)
punainen rautaoksidi (E 172)
titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

48 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/Al-läpipainopakkaus

Pakkauskoot:

10, 28, 30, 98 tai 100 (10 x 10) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28180

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄUUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.9.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.9.2017