

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Letrozol STADA 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg letrotsolia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 62,0 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Varhaisvaiheen hormonireseptoripositiivisen, invasiivisen rintasyövän adjuvanttihoito postmenopausaalisille naisille.
- Hormoniriippuvaisen, invasiivisen rintasyövän jatkettu adjuvanttihoito postmenopausaalisille naisille, jotka ovat saaneet aiempaa standardiadjuvanttihoitoa tamoksifeenilla 5 vuoden ajan.
- Pitkälle edenneen hormoniriippuvaisen rintasyövän hoito postmenopausaalisille naisille, jotka eivät ole aiemmin saaneet rintasyöpään lääkehoitoa.
- Pitkälle edenneen rintasyövän hoito luonnollisessa tai keinotekoisesti aiheutetussa postmenopausaalivaiheessa oleville naisille, joiden sairaus on uusiutunut tai etenee ja joita on aikaisemmin hoidettu antiestrokeeneilla.
- Hormonireseptoripositiivista, HER-2-negatiivista rintasyöpää sairastavien postmenopausaalisten naisten neoadjuvanttihoito, kun kemoterapia ei sovi eikä välitön leikkaus ole aiheellinen.

Tehoa ei ole osoitettu naisilla, joilla on hormonireseptorinegatiivinen rintasyöpä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät

Suosittelun letrotsoliannos on 2,5 mg kerran päivässä. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä hoidettaessa.

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

Liitännäishoidossa ja jatkettussa liitännäishoidossa Letrozol Stada -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 Stada -hoitoa voidaan jatkaa 4-8 kk ajan, jotta kasvain pienenee

mahdollisimman paljon. Jos vaste ei riitä, Letrozol Stada -hoito on lopetettava ja leikkaus suunniteltava ja/tai keskusteltava jatkohoitovaihtoehdoista potilaan kanssa.

Pediatriset potilaat

Letrozol Stada -valmistetta ei suositella käytettäväksi lasten eikä nuorten hoitoon. Letrozol Stada -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

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

Antotapa

Letrozol Stada 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 estradiolipitoisuus on arvioitava ennen letrotsolihoiton aloittamista. Letrotsolia saa käyttää vain postmenopausaalisten naisten hoitoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Letrotsolia ei ole tutkittu riittävän monilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min. Näiden potilaiden mahdollinen hyöty-riskisuhde on arvioitava tarkoin ennen letrotsolin 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).

Vaikutukset luustoon

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 seurattavaan letrotsolihoiton aikana ja sen jälkeen. Osteoporoosin hoito tai ehkäisy aloitetaan tarvittaessa, ja huolellinen seuranta on tarpeen. Liitännäishoidossa

voidaan harkita myös sekventiaalista hoito-ohjelmaa (letrotsoli 2 vuoden ajan ja sen jälkeen tamoksifeeni 3 vuoden ajan) potilaan turvallisuusprofiilista riippuen (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.1).

Muut varoitukset

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

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosiintoleranssi, 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 antiestrogenit tai estrogeenia sisältävät valmisteet voivat heikentää letrotsolin farmakologista vaikutusta. Tamoksifeenin ja letrotsolin samanaikaisen käytön on myös osoitettu pienentävän huomattavasti plasman letrotsolipitoisuuksia. Letrotsolin samanaikaista käyttöä tamoksifeenin, muiden antiestrogenien tai estrogeenien kanssa on vältettävä.

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

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

Letrotsoli 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.

Letrotsoli 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. Koska letrotsolin käytön yhteydessä on havaittu väsymystä ja heitehuimausta sekä melko harvoin uneliaisuutta, autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä on noudatettava 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 jatkettussa 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 letrotsolitutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen:

Taulukko 1

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaisessa järjestyksessä, yleisin ensimmäiseksi, seuraavan jaottelun mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot	
Melko harvinaiset:	Virtsatietulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Melko harvinaiset:	Kasvainkipu ¹
Veri ja imukudos	
Melko harvinaiset:	Leukopenia
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon:	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset:	Hyperkolesterolemia
Yleiset:	Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt	
Yleiset:	Masennus
Melko harvinaiset:	Ahdistuneisuus (mukaan lukien hermostuneisuus), ärtyneisyys
Hermosto	
Yleiset:	Päänsärky, heitehuimaus
Melko harvinaiset:	Uneliaisuus, unettomuus, muistihäiriöt, dysestesia (mukaan lukien

	parestesia, hypestesia), makuhäiriöt, aivoverenkiertotapahtumat, rannekanavaoireyhtymä
Silmät	
Melko harvinaiset:	Kaihi, silmien ärtyminen, näön hämärtyminen
Sydän	
Yleiset:	Sydämentykytys ¹ ,
Melko harvinaiset:	Takykardia, iskeemiset sydäntapahtumat (mukaan lukien uusi tai pahentunut angina pectoris, leikkaushoitoa vaativa angina pectoris, sydäninfarkti ja sydänlihasiskemia)
Verisuonisto	
Hyvin yleiset:	Kuumat aallot
Yleiset:	Hypertensio
Melko harvinaiset:	Tromboflebiitti (mukaan lukien pinnalliset ja syvät laskimotromboflebitit)
Harvinaiset:	Keuhkoembolia, valtimotromboosi, aivoinfarkti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinaiset:	Hengenahdistus, yskä
Ruoansulatuselimistö	
Yleiset:	Pahoinvointi, ruoansulatushäiriöt ¹ , ummetus, vatsakipu, ripuli, oksentelu
Melko harvinaiset:	Suun kuivuus, suutulehdus ¹
Maksa ja sappi	
Melko harvinaiset:	Maksaentsyymiarvojen nousu, hyperbilirubinemia, ikterus
Tunteeton:	Maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleiset:	Lisääntynyt hikoilu
Yleiset:	Alopesia, ihottuma (mukaan lukien erytematoottinen, makulopapulaarinen, psoriforminen ja rakkulainen), kuiva iho
Melko harvinaiset:	Kutina, nokkosihottuma
Tunteeton:	Angioedeema, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleiset:	Nivelkipu
Yleiset:	Lihaskipu, luukipu ¹ , osteoporoosi, luunmurtumat, niveltulehdus
Tunteeton:	Napsusormisuus
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset:	Tihentynyt virtsaamistarve
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleiset:	Verenvuoto emättimestä
Melko harvinaiset:	Eritevuoto emättimestä, emättimen kuivuus, rintojen kipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset:	Väsymys (mukaan lukien astenia, huonovointisuus)
Yleiset:	Ääreisosien turvotus, rintakipu
Melko harvinaiset:	Yleinen turvotus, limakalvojen kuivuminen, jano, kuume
Tutkimukset	
Yleiset:	Painonnousu
Melko harvinaiset:	Painon lasku

¹ Ilmoitettu ainoastaan etäpesäkkeistä tautia sairastaneilla

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

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

	Letrotsoli, ilmaantuvuus		Tamoksifeeni, ilmaantuvuus	
	N = 2448		N = 2447	
	Hoidon aikana (mediaani 5 vuotta)	Milloin tahansa satunnais tamisen jälkeen (mediaani 8 vuotta)	Hoidon aikana (mediaani 5 vuotta)	Milloin tahansa satunnais tamisen jälkeen (mediaani 8 vuotta)
Luumurtumat	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
Osteoporoosi	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
Tromboemboliatapahtumat	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Sydäninfarktit	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Endometriumin hyperplasia/syöpä	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %

Huom. Ajanjaksoon ”hoidon aikana” sisältyy 30 vrk:n jakso viimeisen annoksen jälkeen. Termiin ” milloin 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 = 1535	N = 1527	N = 1541
	5 vuotta	2 vuotta -> 3 vuotta	2 vuotta -> 3 vuotta
Luumurtumat	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 merkittävästi 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 on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkkeaineet. Hormoniantagonistit ja vastaavat valmisteet: Entsyymi-inhibiittorit, ATC-koodi: L02BG04

Farmakodynaamiset vaikutukset

Endokrinologisessa hoidossa estrogeenivälitteisen kasvustimulaation poistaminen on tuumorivasteen edellytys tapauksissa, joissa kasvainkudoksen kasvu on estrogeenista riippuvainen. Postmenopausaalisilla naisilla estrogeeni muodostuu lähinnä aromataasientsyymien kautta. Aromataasientsyymi muuntaa lisämunaisten androgeenit, lähinnä androsteenidionin ja testosteronin, estroniksi ja estradioliksi. Estrogeenin biosynteesi perifeerisissä kudoksissa ja itse syöpäkudoksessa voidaan niin ollen estää spesifisellä aromataasientsyymien estolla.

Letrotsoli on steroideihin kuulumaton aromataasin estäjä. Se estää aromataasientsyymiä sitoutumalla kilpailevasti aromataasi-sytokromi P450:n hemiiniin, jolloin estrogeenin biosynteesi vähenee kaikissa kudoksissa, joissa 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 % lähtötasoon verrattuna. 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 hoitoa saaneilla potilailla. Annosten ollessa 0,5 mg tai suurempia, 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. Lisämunaisten 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 havaittu ACTH-stimulaatiotestissä, joka tehtiin 6 ja 12 viikon kuluttua 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.

Terveiden postmenopausaalisten naisten plasman androgeenipitoisuuksissa (androsteenidioni ja testosteroni) ei havaittu muutoksia 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 potilaan plasman LH- ja FSH-pitoisuuksiin eikä kilpirauhasen toimintaan TSH:n, T4:n ja T3:n soluunoton perusteella.

Adjuvanttihoito

BIG 1-98 -tutkimus

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

A. tamoksifeeni 5 vuoden ajan, B. 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 eloonjääminen (DFS). Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat aika systeemisten etäpesäkkeiden kehittymiseen (TDM), etäpesäkkeen 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 26 kk			Seuranta-ajan mediaani 60 kk		
	Letrotsoli N = 4003	Tamoksi- feeni N = 4007	HR ¹ (95 % CI) P	Letrotsoli N = 4003	Tamok- sifeeni N = 4007	HR ¹ (95 % CI) P
Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) -tapahtumat (tutkimussuunnitelman määritelmä ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Kokonaiseloonjääminen (toissijainen) Kuolemantapaukset	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

HR = riskisuhde; CI = luottamusväli

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

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

Tulokset 96 kk mediaaniseuranta-ajan kohdalla (vain monoterapiaryhmät)

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

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

	Letrotsoli N = 2463	Tamoksifeeni N = 2459	Riskisuhde¹ (95 %:n luottamusväli)	P-arvo
Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) ²	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
Aika systeemisiin etäpesäkkeisiin (toissijainen)	301	342	0,86 (0,74; 1,01)	0,06
Kokonaiseloönjääminen (toissijainen) - kuolemat	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
Rajattu tautivapaan eloonjäämisen analyysi ³	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Rajattu kokonaiseloönjäämisen analyysi ³	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

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

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

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

Sekventiaalisten hoitojen analyysi

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

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

	N	Tapahtumia¹	Riskisuhde²	(97,5 %) luottamusväli	P-arvo Coxin malli
[Letrotsoli→] tamoksifeeni	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Letrotsoli	1460	249			

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

² Korjattu kemoterapian käytön mukaan

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

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

	Letrotsoli → tamoksifeeni	Letrotsoli
Potilaiden lukumäärä	1540	1546
Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)	330	319
Riskisuhde ¹ (99 % CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrotsoli → tamoksifeeni	Tamoksifeeni²
Potilaiden lukumäärä	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)

² 626 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 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 5100 reseptoristatukseltaan 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 eloonjääminen, jonka määritelmänä oli satunnaistamisesta kuluva aika paikalliseen/alueelliseen uusiutumiseen tai systeemisen etäpesäkkeen tai toisen rinnan syövän kehittymiseen.

Ensimmäinen suunniteltu välianalyysi tehtiin, kun seuranta-ajan mediaani oli noin 28 kk (25 % potilaista oli seurattu vähintään 38 kk). Analyysin mukaan letrotsoli pienensi rintasyövän uusiutumisriskiä 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 (sokkoutamishetkellä tautivapaista) potilaista käytti mahdollisuutta siirtyä letrotsolihoitoon. Lopulliseen analyysiin sisältyi 1551 naista, jotka olivat siirtyneet lumelääkkeestä letrotsoliin 31 kk kohdalla (mediaani, vaihteluväli 12–106 kk) suoritetuun tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun. Vaihdon jälkeisen letrotsolihoitoon mediaanikesto oli 40 kk.

Lopullinen analyysi osoitti letrotsolin pienentävän merkitsevästi riskiä sairastua uudelleen rintasyöpään, kun seuranta-ajan mediaani oli 62 kuukautta.

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 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)
4 v tautivapaa eloonjääminen (DFS)	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Tautivapaa elossaolo³, myös kuolemantapaukset syystä riippumatta						
Tapahtumat	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3 %)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77; 1,03)
5 v tautivapaa eloonjääminen (DFS)	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Kaukaiset etäpesäkkeet						
Tapahtumat	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70; 1,10)
Kokonaiseloonjääminen						
Kuolemat	51 (2 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95; 1,36)
Kuolemat ⁴				236 ² (9,1 %)	170 ² (6,6 %)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = riskisuhde; CI = luottamusväli

¹ Kun tutkimuksen sokkoutus purettiin vuonna 2003, lumeryhmään satunnaistetuista potilaista 1551 (60 % vaihtoon soveltuneista eli tautivapaista potilaista) siirtyi letrotsolihoitoon 31 kk (mediaani) kuluttua satunnaistamisesta. Tässä esitetyissä analyyseissä ei ole otettu huomioon tätä selektiivistä hoitoryhmän vaihtoa.

² Ositettu reseptoristatuksen, imusolmukestatuksen ja aiemman liitännäiskemoterapian mukaan.

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

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

⁵ Seuranta-ajan mediaani 62 kk.

⁶ Seuranta-ajan mediaani mahdolliseen hoidonvaihtohetkeen 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 letrotsolia tai tamoksifeenia 4 kk ajan. Lähtötilanteessa kaikkien potilaiden kasvainluokitus oli T2–T4c, N0–2, M0. Kasvaimet olivat ER- ja/tai PgRpositiivisia, 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 2,5 mg letrotsolia ja 20 mg tamoksifeenia ensilinjan hoitona postmenopausaalisilla naisilla, joilla oli pitkälle edennyt rintasyöpä. Tässä 907 naisen aineistossa letrotsoli oli tehokkaampi kuin tamoksifeeni, kun tarkasteltiin aikaa taudin etenemiseen (ensisijainen päätetapahtuma), sekä objektiivista kokonaisvastetta, aikaa hoidon epäonnistumiseen ja kliinistä hyötyä.

Tulokset esitetään yhteenvedona taulukossa 9:

Taulukko 9. Tulokset 32 kk seurannan kohdalla (mediaani)

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

Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkitsevästi pidempi ja hoitovaste merkitsevästi suurempi letrotsolihoitolla riippumatta siitä, oliko liittänohoitona käytetty antiestrogeenia. Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkitsevästi 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 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 aiemmin antiestrogeeneilla hoidettuja pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavia postmenopausaalisia naisia, verrattiin kahta letrotsoliannosta (0,5 mg ja 2,5 mg) megestroliasettaattiin ja aminoglutetimidiin.

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

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

Miesten rintasyöpä

Letrotsolin käyttöä miesten rintasyövän hoidossa ei ole tutkittu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Letrotsoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti mahasuolikanavasta (keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus: 99,9 %). Ruoka hidastaa imeytymistä hieman (t_{\max} :n mediaani: 1 tunti tyhjän mahaan ottaessa ja 2 tuntia ruokailun yhteydessä, C_{\max} :n keskiarvo: $129 \pm 20,3$ nmol/l tyhjän mahaan ja $98,7 \pm 18,6$ nmol/l ruokailun yhteydessä), mutta imeytyvä kokonaismäärä (AUC) ei muutu. Tätä vähäistä imeytymisnopeuden muutosta ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä eikä letrotsolin annostelussa ei tarvitse siksi ottaa ruokailuaikoja huomioon.

Jakaantuminen

Letrotsoli sitoutuu plasman proteiineihin noin 60-prosenttisesti, pääasiassa albumiiniin (55 %). Veren punasoluissa letrotsolipitoisuus on noin 80 % pitoisuudesta plasmassa. Annettaessa 2,5 mg ^{14}C -merkittyä letrotsolia noin 82 % plasman radioaktiivisuudesta oli peräisin muuttumattomasta yhdisteestä. Näin ollen systeeminen altistus metaboliteille 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 (noin 90 l/h) nähden. Sytokromi P450:n isoentsyymien 3A4 ja 2A6 todettiin kykenevän muuntamaan letrotsolia täksi

metaboliitiksi. Vähäisempien tunnistamattomien metaboliittien muodostus sekä suoran munuaisteitse ja ulosteeseen tapahtuvan erittymisen merkitys on letrotsolin kokonaiseliminaation kannalta vähäinen. Kahden viikon kuluessa ¹⁴C-merkityn 2,5 mg:n letrotsoliannoksen antamisesta terveille postmenopausaalisille vapaaehtoisille 88,2 ± 7,6 % radioaktiivisuudesta todettiin virtsassa ja 3,8 ± 0,9 % ulosteessa. Vähintään 75 % virtsaan 216 tunnin kuluessa erittyneestä radioaktiivisuudesta (84,7 ± 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. Annettaessa letrotsolia 2,5 mg vuorokaudessa vakaa tila saavutetaan 2-6 viikossa. Pitoisuudet plasmassa ovat vakaassa tilassa 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 mittaan, voidaan päätellä, ettei jatkuvassa annossa 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

Läkkäät

Yllä ei ollut vaikutusta letrotsolin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 19 munuaistoiminnaltaan erilaista vapaaehtoista koehenkilöä (24 tunnin kreatiinipuhdistuma 9-116 ml/min), ei todettu vaikutusta letrotsolin farmakokinetiikkaan 2,5 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Edellä mainitun, munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia letrotsoliin selvittäneen tutkimuksen lisäksi suoritettiin kovariaattianalyysi kahden päätutkimuksen tuloksista (tutkimukset AR/BC2 sekä AR/BC3). Laskennallisen kreatiinipuhdistuman (Clcr) (vaihteluväli tutkimuksessa AR/BC2: 19-187 ml/min; vaihteluväli tutkimuksessa AR/BC3: 10-180 ml/min) ja vakaan tilan alhaisimpien plasman letrotsolipitoisuuksien (C_{min}) välillä ei todettu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Lisäksi metastasoituneen rintasyövän toisen linjan hoitoa koskevissa, tutkimuksista AR/BC2 ja AR/BC3 saaduissa tiedoissa ei todettu minkäänlaisia merkkejä haitallisista vaikutuksista kreatiinipuhdistumaan eikä merkkejä munuaisten toiminnan heikkenemisestä.

Näin ollen annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnan vuoksi (Clcr ≥ 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 oli kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh B) 37 % suurempi kuin normaaleilla koehenkilöillä, mutta kuitenkin samalla vaihtelualueella kuin koehenkilöillä, joiden maksan toiminta ei ollut heikentynyt. Tutkimuksessa, jossa verrattiin oraalisesti annetun 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} piteni 187 %. Letrotsolin käytössä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on siis noudatettava varovaisuutta ja hyöty/riskisuhde on punnittava ennen hoitoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Useissa eri prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa tavanomaisilla koe-eläinlajeilla ei havaittu systeemistä eikä kohde-elintoksisuutta.

Letrotsoli aiheutti vähäistä akuuttia toksisuutta jyräjöille, jotka altistettiin enintään annoksille 2000 mg/kg. Koirille letrotsoli aiheutti kohtalaista toksisuutta annoksilla 100 mg/kg.

Enimmillään 12 kuukautta kestäneissä toistettujen annosten toksisuutta rotilla ja koirilla selvittäneissä tutkimuksissa tärkeimpien löydösten voidaan katsoa liittyneen yhdisteen farmakologisiin vaikutuksiin. Kummallakin lajilla haitaton annostaso oli 0,3 mg/kg.

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

Letrotsolin mutageenisuutta selvittäneissä tutkimuksissa *in vitro* ja *in vivo* ei havaittu viitteitä genotoksisuudesta.

Rotilla tehdyssä 104 viikkoa kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa urosrotilla ei havaittu lääkkeestä johtuvia kasvaimia. Naarasrotilla hyvänlaatuisten ja pahanlaatuisten nisän kasvaimien ilmaantuvuus väheni kaikkien letrotsoliannosten yhteydessä.

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

Letrotsoli oli alkio- ja 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 eläinkokeiden perusteella todettu turvallisuuteen liittyvä huolenaihe käytettäessä valmistetta ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumitärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Hypromelloosi (6 mPas)
Hydroksipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti
Talkki
Puuvillasiemenöljy
Rautaoksidi, keltainen (E 172)
Rautaoksidi, punainen (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/alumiini-läpipainopakkaus

Pakkauskoot:

10 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

100 kalvopäällysteistä tablettia (10 x 10) kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stada Arzneimittel AG

Stadastr. 2-18

61118 Bad Vilbel

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28167

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.9.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.8.2017