

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäälysmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Tämä lausuntopyyntömenettelyn taustalla on valmisteyhteenvedon, myyntipäälysmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen. Myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen, esittelijän ja avustavan esittelijän arviointilausuntojen sekä komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun arvioinnin perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että Femaran ja muiden kauppanimien riski-hyötysuhde on positiivinen.

Ottaen huomioon, että

- tämän lausuntopyynnön piiriin kuului valmisteyhteenvedon, myyntipäälysmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistaminen
- myyntiluvan haltijan ehdottamat valmisteyhteenvedo, myyntipäälysmerkinnät ja pakkausseloste on arvioitu toimitetun dokumentaation ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta

lääkevalmistekomitea on suositellut muutoksia myyntilupiin, joihin liittyvät valmisteyhteenvedo, myyntipäälysmerkinnät ja pakkausseloste ovat liitteessä III Femaralle ja muille kauppanimille, jotka on lueteltu liitteessä I.

Liite III

Valmisteyhteenvedo, merkitseminen ja pakkausseloste

Huom: Tämä valmisteyhteenvedo, merkitseminen ja pakkausseloste on Komission päätöksenteon aikaan voimassa oleva.

Komission päätöksen jälkeen jäsenvaltioiden viranomaiset, yhdessä viitejäsenvaltion kanssa päivittävät tuotetiedot tarpeen mukaan. Sen vuoksi tämä valmisteyhteenvedo, merkitseminen ja pakkausseloste eivät välttämättä vastaa voimassa olevaa tekstiä.

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

{Kauppanimi} ja muut kauppanimet (ks. liite I) vahvuus lääkekuoto
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[täytetään kansallisesti]

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEKUOTO

[täytetään kansallisesti]

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 antiestrogenihoitoa.
- Hormonireseptoripositiivista, HER-2-negatiivista rintasyöpää sairastavien postmenopausaalisten naisten neoadjuvanttihoito, kun kemoterapia ei sovi eikä välitön leikkaus ole aiheellinen.

Valmisteen tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on hormonireseptorinegatiivinen rintasyöpä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja iäkkäät potilaat

Suositeltu {Kauppanimi}- annos on 2,5 mg kerran vuorokaudessa. Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla.

Jos rintasyöpä on pitkälle edennyt tai etäpesäkkeinen, {Kauppanimi}-hoitoa on jatkettava, kunnes syöpä etenee.

Liitännäishoidossa ja jatkatussa liitännäishoidossa {Kauppanimi}-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).

Neoadjuvanttihoito {Kauppanimi}-hoitoa voidaan jatkaa 4-8 kk ajan, jotta kasvain pienenee mahdollisimman paljon. Jos vaste ei riitä, {Kauppanimi}-hoito on lopetettava ja leikkaus suunniteltava ja/tai keskusteltava jatkohoitovaihtoehtoista potilaan kanssa.

Pediatriset potilaat

{Kauppanimi}-valmistetta ei suositella käytettäväksi lasten eikä nuorten hoitoon. {Kauppanimi}-valmisteen 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

{Kauppanimi}-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

{Kauppanimi}-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

{Kauppanimi} 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 {Kauppanimi}-hoidon aloittamista. {Kauppanimi}-valmistetta saa käyttää vain postmenopausaalisten naisten hoitoon.

Munuaisten vajaatoiminta

{Kauppanimi}-valmistetta ei ole tutkittu riittävän monilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min. Näillä potilailla hoidon hyöty-riskisuhdetta on punnittava huolella ennen {Kauppanimi}-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

{Kauppanimi} on voimakas estrogeenipitoisuutta pienentävä lääke. Naisilla, joilla on osteoporoosi ja/tai luunmurtumia tai joilla on onsuurentunut osteoporoosiriski, luuntiheys on määritettävä ennen liitännäishoidon tai jatkettua liitännäishoidon aloittamista, ja tilannetta seurattavaan letrotsolihoitoon 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

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

{Kauppanimi}-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, vaikea laktaasipuutos 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.

{Kauppanimi}-valmisteen käytöstä yhdessä estrogeenien tai muiden syöpälääkkeiden (paitsi tamoksifeenin) kanssa ei toistaiseksi ole kliinistä kokemusta. Tamoksifeeni, muut antiestrogenit tai estrogeenia sisältävät valmisteet voivat heikentää letrotsolin farmakologista vaikutusta. Tamoksifeenin ja letrotsolin samanaikaisen käytön on myös osoitettu pienentävän huomattavasti plasman 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, klopidooreli).

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Perimenopausaaliset naiset ja naiset, jotka voivat saada lapsia

{Kauppanimi}-valmistetta saa käyttää vain naisilla, joiden postmenopausaalinen status on todettu selvästi (ks. kohta 4.4). {Kauppanimi}-hoidon 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) {Kauppanimi}-valmisteen epäillään aiheuttavan synnynnäisiä epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

{Kauppanimi} 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 poissulkea.

{Kauppanimi} 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 munarakkulojen kypsymistä ja saattavat aiheuttaa ovulaation.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

{Kauppanimi}-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. {Kauppanimi}-valmisteen käytön yhteydessä on havaittu väsymystä, heitehuimausta ja melko harvoin uneliaisuutta, joten ajamisen ja koneiden käytön suhteen suositellaan varovaisuutta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

{Kauppanimi}-valmisteen haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat pääasiassa kliinisissä tutkimuksissa kerättyihin tietoihin.

Haittavaikutuksia esiintyi {Kauppanimi}-hoitoa saaneista potilaista enintään noin kolmasosalla etäpesäkkeistä tautia sairastavista ja noin 80 %:lla liitännäishoidossa ja jatkettussaliitännäishoidossa. 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 {Kauppanimi}-hoidon 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

{Kauppanimi}-valmisteen käytön yhteydessä todettujen haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat pääasiassa kliinisissä tutkimuksissa kerättyihin tietoihin.

Seuraavat taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset on raportoitu kliinisissä {Kauppanimi}-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).

Infektiot

Melko harvinaiset: Virtsatietulehdus

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

Melko harvinaiset: Kasvainkipu¹

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

Nervous system disorders

Yleiset: Päänsärky, heitehuimaus

Melko harvinaiset: Uneliaisuus, unettomuus, muistihäiriöt, dysestesia (mukaan lukien parestesia, hypestesia), makuhäiriöt, aivoverenkiertotapahtumat

Silmät

Melko harvinaiset: Kaihi, silmien ärtyminen, näön hämärtyminen

Sydän

Melko harvinaiset: Sydämentykytys¹, takykardia, iskeemiset sydäntapahtumat (mukaan lukien uusi tai pahentunut angina pectoris, leikkaushoitoa vaativa angina pectoris, sydäninfarkti ja sydänlihaskemia)

Verisuonisto

Hyvin yleiset:	Kuumat aallot
Yleiset:	Hypertensio
Melko harvinaiset:	Tromboflebiitti (mukaan lukien pinnalliset ja syvät laskimotromboflebiitit)
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
Tuntematon:	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
Tuntematon:	Angioedeema, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin yleiset:	Nivelkipu
Yleiset:	Lihaskipu, luukipu ¹ , osteoporoosi, luunmurtumat
Melko harvinaiset:	Niveltulehdus

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
Melko harvinaiset:	Yleinen turvotus, limakalvojen kuivuminen, jano, kuume

Investigations

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 merkitsevästä eroista, kun {Kauppanimi}-hoitoa verrataan pelkkään tamoksifeeniin tai sekventiaaliiseen {Kauppanimi}- ja tamoksifeenihoitoon:

**Taulukko 2 {Kauppanimi}- Liitännäishoito vs. tamoksifeeni ainoana hoitona –
haittavaikutukset, joiden esiintyvyydessä merkitseviä eroja**

	{Kauppanimi}, ilmaantuvuus	Tamoksifeeni, ilmaantuvuus
Luunmurtumat	10,1 % (13,8 %)	7,1 % (10,5 %)
Osteoporoosi	5,1 % (5,1 %)	2,7 % (2,7 %)
Tromboemboliatapahtumat	2,1 % (2,9 %)	3,6 % (4,5 %)
Sydäninfarktit	1,0 % (1,5 %)	0,5 % (1,0 %)
Endometrium hyperplasia/syöpä	0,2 % (0,4 %)	2,3 % (2,9 %)
Huom. Hoidon mediaanikesto oli 60 kk. Raportointiaikaan kuuluu hoitajakso ja hoidon lopettamisen jälkeiset 30 vrk. Suluissa olevat prosentit viittaavat tapahtuman yleisyyteen milloin tahansa satunnaistamisen jälkeen, myös tutkimuslääkityksen lopettamisen jälkeen. Seuranta-ajan mediaani oli 73 kk.		

Taulukko 3 Sekventiaalinen hoito vs. {Kauppanimi} ainoana hoitona – haittatapahtumat, joiden esiintyvyydessä merkitseviä eroja

	{Kauppanimi} ainoana hoitona	{Kauppanimi} -> tamoksifeeni	Tamoksifeeni -> {kauppanimi}
Luunmurtumat	9,9 %	7,6 %*	9,6 %
Endometriumin proliferatiiviset häiriöt	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Hyperkolesterolemia	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Kuumat aallot	37,7 %	41,7 %**	43,9 %**
Verenvuoto emättimestä	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
* Merkitsevästi vähemmän kuin käytettäessä pelkkää {Kauppanimi}-valmistetta ** Merkitsevästi enemmän kuin käytettäessä pelkkää {Kauppanimi}-valmistetta 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 ({Kauppanimi} 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 {Kauppanimi}-valmisteen (hoidon mediaanikesto 5 vuotta) ja lumelääkkeen käytön yhteydessä (hoidon mediaanikesto 3 vuotta) on ilmoitettu seuraavia haittatapahtumia: leikkaushoitoa vaativa angina pectoris ({Kauppanimi} 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 {Kauppanimi}-ryhmässä (luunmurtumia 10,4 % ja osteoporoosia 12,2 %) kuin lumeryhmässä (luunmurtumia 5,8 % ja osteoporoosia 6,4 %). Hoidon mediaanikesto oli {Kauppanimi}-ryhmässä 5 vuotta ja lumeryhmässä 3 vuotta..

4.9 Yliannostus

Yksittäisiä {Kauppanimi}-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: 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 lisämunuaisten androgeenit – lähinnä androsteenidionin ja testosteronin – estroniksi ja estradioliksi. Spesifisellä aromataasin estolla voidaan siis saavuttaa estrogeenisynteesin suppressio ääreiskudoksissa ja itse syöpäkudoksessa.

Letrotsoli on steroideihin kuulumaton 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 edennyt rintasyöpä 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 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 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 soluunoton perusteella arvioituna.

Liitännäishoito

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. {Kauppanimi} 5 vuoden ajan, C. tamoksifeeni 2 vuoden ajan, minkä jälkeen {Kauppanimi} 3 vuoden ajan, D. {Kauppanimi} 2 vuoden ajan, minkä jälkeen tamoksifeeni 3 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.

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 {Kauppanimi}-ryhmässä 84 % ja tamoksifeeniryhmässä 81,4 %.

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

	Pääanalyysi					
	Seuranta-ajan mediaani 26 kk			Seuranta-ajan mediaani 60 kk		
	{Kauppanimi} N = 4 003	Tamoksifeeni N = 4 007	HR ¹ (95 % CI) p	{Kauppanimi} N = 4 003	Tamoksifeeni N = 4 007	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
Kokonaiseloontjääminen (toissijainen)	166	192	0,86 (0,70 - 1,06)	330	374	0,87 (0,75 - 1,01)
Kuolemantapaukset						

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 73 kk mediaaniseuranta-ajan kohdalla (vain monoterapiaryhmät)

Taulukossa 5 esitetään päivitetty monoterapiaryhmien analyysi pelkän {Kauppanimi}-hoidon pitkäaikaistehosta verrattuna pelkkään tamoksifeeniin (liitännäishoidon mediaanikesto: 5 v)

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

	{Kauppanimi}	Tamoksifeeni N = 2 459	Riskisuhde ¹ (95 % CI)	p-arvo
Tautivapaa eloonjääminen (ensisijainen) ²	509	565	0,88 (0,78 – 0,99)	0,03
Aika systeemisiin etäpesäkkeisiin (toissijainen)	257	298	0,85 (0,72 – 1,00)	0,045
Kokonaiseloontjääminen (toissijainen) - kuolemat	303	343	0,87 (0,75 – 1,02)	0,08
Rajattu tautivapaan eloonjäämisen analyysi ³	509	543	0,85 (0,75 – 0,96)	
Rajattu kokonaiseloontjäämisen analyysi ³	303	338	0,82 (0,70 - 0,96)	

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 letrotsolihoitojen mahdollista paremmuutta verrattuna monoterapiaan. Kyseessä oli BIG 1-98 -tutkimuksen toinen ensisijainen tutkimuskysymys. Toiseen hoitoon siirtymisen jälkeen tautivapaassa eloonjäämisessä (DFS), kokonaiseloontjäämisessä (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	Tapahtumia ¹	Riskisuhde ²	(97,5 % luottamusväli)	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 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	1 540	1 546
Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)	236	248
Riskisuhde ¹ (99 % CI)	0,96 (0,76 – 1,21)	
	Letrotsoli → tamoksifeeni	Tamoksifeeni ²
Potilaiden lukumäärä	1 540	1 548
Potilaat, joilla oli tautivapaan elossaolon (DFS) tapahtumia (tutkimussuunnitelman määritelmä)	236	269
Riskisuhde ¹ (99 % CI)	0,87 (0,69 – 1,09)	
¹ Korjattu kemoterapian käytön mukaan (kyllä/ei)		
² 624 potilasta (40 %) siirtyi letrotsolihoitoon, kun tamoksifeeniryhmän sokkoutus oli purettu vuonna 2005		

D2407-tutkimus

D2407-tutkimus oli myyntiluvan myöntämisen jälkeinen, avoin, satunnaistettu monikeskus-turvallisuustutkimus, jossa verrattiin letrotsolilla ja tamoksifeenilla toteutettavan liitännäishoidon vaikutusta luuntiheyteen ja seerumin lipidiprofiiliin. Yhteensä 262 potilasta satunnaistettiin saamaan joko letrotsolia 5 vuoden ajan tai tamoksifeenia 2 vuoden ajan ja sen jälkeen letrotsolia 3 vuoden ajan.

24 kk kohdalla todettiin ensisijaisen päätemuuttujan osalta tilastollisesti merkitsevä ero: lannerangan (L2–L4) luuntiheys pieneni letrotsoliryhmässä 4,1 % (mediaani) ja suureni tamoksifeeniryhmässä 0,3 % (mediaani).

Yhdellekään potilaalle, jonka luuntiheys oli lähtötilanteessa normaali, ei kehittynyt osteoporoosia 2 hoitovuoden aikana, ja vain yhdelle lähtötilanteessa osteopeniaa sairastaneelle potilaalle (T-pisteet -1,9) kehittyi hoidon aikana osteoporoosi (keskitetty arviointi).

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

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

Tamoksifeeniryhmässä kokonaiskolesterolin mediaaniarvot pienenevät 6 hoitokuukauden jälkeen 16 % lähtötilanteeseen nähden, ja tämä muutos säilyi seuraavilla käynneillä 24 kk asti.

Letrotsoliryhmässä kokonaiskolesteroli pysyi melko stabiilina ajan mittaan, ja tamoksifeeni oli tässä suhteessa tilastollisesti merkitsevästi parempi kaikkina mittausajankohtina.

Jatkettu liitännäishoito (MA-17)

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun monikeskustutkimukseen (MA-17) osallistui yli 5 100 reseptoristatukseltaan positiivista tai tuntematonta primaaria rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, jotka olivat saaneet tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun (4,5–6 vuotta). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko {Kauppanimi}-valmistetta 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 {Kauppanimi} pienensi rintasyövän uusiutumisriskiä merkitsevät 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 ({Kauppanimi}-ryhmässä 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 {Kauppanimi}-hoitoon enintään 5 v ajaksi. Yli 60 % soveltuvista (sokkouttamishetkellä tautivapaista) potilaista käytti mahdollisuutta siirtyä {Kauppanimi}-hoitoon. Lopulliseen analyysiin sisältyi 1 551 naista, jotka olivat siirtyneet lumelääkkeestä {Kauppanimi}-hoitoon 31 kk kohdalla (mediaani, vaihteluväli 12–106 kk) suoritettuaan tamoksifeeniliitännäishoidon loppuun. Vaihdon jälkeisen {Kauppanimi}-hoidon mediaanikesto oli 40 kk.

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

	Seuranta-ajan mediaani 28 kk			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)
Kokonaiseloönjääminen						
Kuolemat	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56 – 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95 – 1,36)
Kuolemat ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1 %)	170 ⁶ (6,6 %)	0,78 (0,64 – 0,96)

HR = riskisuhde; CI = luottamusväli

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

² Ositettu reseptoristatuksen, imusolmukestatuksen ja aiemman 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 hoidonvaihtoehdellä 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 {Kauppanimi}-hoidolla kuin lumehoidolla. Ainoa tilastollisesti merkitsevä ero havaittiin koko lonkan luuntiheydessä 2 v kohdalla (letrotsoliryhmässä mediaanipienenemä oli 3,8 % ja lumeryhmässä 2,0 %).

MA-17-lipidiasatutkimuksessa 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 {Kauppanimi}- kuin lumeryhmän naiset ilmoittivat estrogeenivajeesta johtuvat oireet (kuumat aallot ja emättimen kuivuus) MENQOL-asteikolla häiritsevimmiksi oireiksi (yleensä ensimmäisen hoitovuoden aikana). Useimpien potilaiden kokemaa häiritsevää 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 {Kauppanimi}-hoitoa 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 % {Kauppanimi}-ryhmästä ja 36 % tamoksifeeniryhmästä saavutti objektiivisen vasteen ($p < 0,001$). Tämä löydös vahvistui johdonmukaisesti kaikukuvauksessa ({Kauppanimi} 35 % vs. tamoksifeeni 25 %, $p = 0,04$) ja mammografiassa ({Kauppanimi} 34 % vs. tamoksifeeni 16 %, $p < 0,001$). Rinnan säästävä leikkaushoito toteutui yhteensä 45 %:lla {Kauppanimi}-ryhmän potilaista ja 35 %:lla tamoksifeeniryhmän potilaista ($p = 0,02$). 4 kk pituisen leikkausta edeltävän hoitajakson aikana tauti eteni kliinisen arvion mukaan 12 %:lla {Kauppanimi}-ryhmän potilaista ja 17 %:lla tamoksifeeniryhmän potilaista.

Ensilinjan hoito

Kontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa verrattiin 2,5 mg {Kauppanimi}-valmistetta (letrotsoli) ja 20 mg tamoksifeeniä 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 yhteenvetona taulukossa 9:

Taulukko 9 Tulokset 32 kk seurannan kohdalla (mediaani)

Muuttuja	Tilastollinen arviointi	{Kauppanimi} 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)
Objektiivinen vaste	p		< 0,0001
	Täydellinen/osittainen vaste CR+PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(vasteen 95 % CI)	(28 - 36 %)	(17 - 25 %)
	Ristitulosuhde (OR)		1,78
	(Ristitulosuhteen 95 % CI)		(1,32 - 2,40)
	p		0,0002

Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkitsevästi pidempi ja hoitovaste merkitsevästi suurempi letrotsolihoidolla riippumatta siitä, oliko liitännäishoitona käytetty antiestrogenia. Taudin etenemiseen kulunut aika oli merkitsevästi pidempi letrotsolihoidolla riippumatta taudin pääasiallisesta sijainnista. Etenemiseen kuluneen ajan mediaani oli {Kauppanimi}-ryhmässä 12,1 kk ja tamoksifeeniryhmässä 6,4 kk, jos tauti sijaitsi ainoastaan pehmytkudoksessa, ja {Kauppanimi}-ryhmässä 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 ({Kauppanimi}-hoidosta tamoksifeeniin) ja 13 kk (tamoksifeenista {Kauppanimi}-hoitoon).

Käytettäessä {Kauppanimi}-valmistetta pitkälle edenneen rintasyövän ensisijaishoidossa kokonaiseloönjäämisen mediaani oli 34 kk, kun vertailuarvo tamoksifeenilla oli 30 kk (logrank-testi $p = 0,53$, ei merkitsevää). {Kauppanimi}-valmisteen kokonaiseloönjäämishyödyn puuttuminen saattaa johtua vaihtovuoroisesta (crossover) tutkimusasetelmasta.

Toisen linjan hoito

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

2,5 mg letrotsoliannoksen ja megestroliasetaatin välillä ei ollut 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 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

{Kauppanimi}-valmisteen 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 tyhjiin mahaan ja 2 tuntia ruokailun yhteydessä, $C_{\max}$ -keskiarvo $129 \pm 20,3$ nmol/l tyhjiin 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, lähinnä 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 metaboliittitilastus 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 verrattuna maksan verenkiertoon (n. 90 l/h). 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 letrotsolistista.

Näennäinen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 2 vuorokautta. Kun valmistetta annetaan 2,5 mg vuorokaudessa, vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 2–6 viikon kuluessa. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa on noin 7 kertaa suurempi kuin 2,5 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 mg/vrk. Vakaan tilan pitoisuudet pysyvät samoina ajan myötä, mistä voidaan päätellä, ettei letrotsoli kumuloidu elimistöön jatkuvassa annostelussa.

Erityisryhmät

Iäkkäät 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 %. {Kauppanimi}-valmisteen 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 jyrsijöillä, jotka saivat enimmillään 2 000 mg/kg. Koiralla 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 annos oli 0,3 mg/kg kummallakin lajilla.

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 hyvän- ja pahanlaatuisten nisäkasvaimien ilmaantuvuus pieneni kaikilla letrotsoliannoksilla.

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

[täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[täytetään kansallisesti]

6.3 Kestoaika

[täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

[täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

[täytetään kansallisesti]

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

{Kauppanimi} ja muut kauppanimet (ks. liite I) vahvuus lääkekuoto
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

letrotsoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä {Kauppanimi} on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät {Kauppanimi}-valmistetta
3. Miten {Kauppanimi}-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. {Kauppanimi}-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä {Kauppanimi} on ja mihin sitä käytetään

Mitä {Kauppanimi} on ja miten se vaikuttaa

{Kauppanimi}-valmisteen vaikuttava aine on letrotsoli, joka kuuluu ns. aromataasin estäjien lääkeryhmään. Se on hormonaalinen (endokriininen) rintasyöpälääke. Estrogeenit eli naissukupuolihormonit kiihdyttävät usein rintasyövän kasvua. {Kauppanimi} pienentää elimistön estrogeenipitoisuutta estämällä erään estrogeenituotantoon osallistuvan entsyymin (aromataasin) toimintaa, jolloin estrogeeneistä riippuvan rintasyövän kasvu saattaa estyä. Tällöin syöpäsolujen kasvu ja/tai syövän leviäminen muualle elimistöön hidastuu tai pysähtyy.

Mihin {Kauppanimi}-valmistetta käytetään

{Kauppanimi}-valmistetta käytetään rintasyövän hoitoon vaihdevuodet ohittaneilla naisilla, eli kuukautisten päättymisen jälkeen.

{Kauppanimi}-valmistetta käytetään rintasyövän uusiutumisen ehkäisyyn. Sitä voidaan käyttää ensimmäisenä lääkkeenä ennen rintasyövän leikkaushoitoa, jos leikkausta ei voida tehdä välittömästi. Sitä voidaan myös käyttää leikkaushoidon jälkeen ensimmäisenä lääkkeenä tai viiden vuoden tamoksifeenihoidon jälkeen. {Kauppanimi}-valmistetta käytetään myös estämään rintasyövän leviäminen muualle elimistöön potilailla, joilla on pitkälle edennyt rintasyöpä.

Jos sinulla on kysyttävää {Kauppanimi}-valmisteen vaikutuksista tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät {Kauppanimi}-valmistetta

Noudata kaikkia lääkärin antamia ohjeita huolellisesti. Ne saattavat poiketa tässä pakkausselosteessa kerrotuista yleisohjeista.

Älä käytä {Kauppanimi}-valmistetta

- jos olet allerginen letrotsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vielä kuukautiset eli et ole ohittanut vielä vaihdevuotia.

- jos olet raskaana.
- jos imetät.

Jos jokin näistä koskee sinua, **älä ota tätä lääkettä, vaan keskustele asiasta lääkärin kanssa.**

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat {Kauppanimi}-valmistetta.

- jos sinulla on vaikea munuaissairaus.
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.
- jos sinulla on aiemmin ollut osteoporoosi tai luunmurtumia (ks. myös ”{Kauppanimi}-hoidon seuranta” kohdassa 3).

Jos jokin näistä seikoista koskee sinua, **kerro siitä lääkärille.** Lääkäri ottaa nämä asiat huomioon {Kauppanimi}-hoidon aikana.

Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat)

Tätä lääkettä ei pidä käyttää lasten ja nuorten hoitoon.

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Vähintään 65-vuotiaat potilaat voivat käyttää tätä lääkettä samoilla annoksilla kuin muutkin aikuiset.

Muut lääkevalmisteet ja {Kauppanimi}

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky

- Käytä {Kauppanimi}-hoitoa ainoastaan, kun olet läpikäynytvaihevuodet. Lääkärin tulee kuitenkin keskustella kanssasi tehokkaasta raskauden ehkäisystä, sillä saatat yhä tulla raskaaksi {Kauppanimi}-hoidon aikana.
- {Kauppanimi}-valmistetta ei saa käyttää raskauden eikä imetyksen aikana, sillä se voi aiheuttaa haittaa vauvalle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinua huimaa tai väsyttää tai sinulla on uneliaisuutta tai yleistä huonovointisuutta, älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita ennen kuin vointisi on normaali.

{Kauppanimi} sisältää laktoosia

{Kauppanimi} sisältää laktoosia (maitosokeri). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten {Kauppanimi}-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavanomainen annos on yksi {Kauppanimi}-tabletti kerran vuorokaudessa. {Kauppanimi} kannattaa ottaa samaan aikaan joka päivä, jotta muistaisit sen ottamisen helpommin.

Tabletti voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman, ja se niellään kokonaisena vesilasillisen tai jonkin muun juoman kera.

Kuinka kauan {Kauppanimi}-valmistetta käytetään

Jatka {Kauppanimi}-valmisteen käyttöä päivittäin niin pitkään kuin lääkärisi on määrännyt. Läkettä voi olla tarpeen käyttää kuukausien tai jopa vuosien ajan. Jos sinulla on kysyttävää siitä, kuinka kauan {Kauppanimi}-hoitoa on käytettävä, käänny lääkärin puoleen.

{Kauppanimi}-hoidon seuranta

Tätä lääkettä käytetään vain lääkärin tarkassa valvonnassa. Lääkäri seuraa tilaasi säännöllisesti

varmistaa, että hoito vaikuttaa oikealla tavalla.

{Kauppanimi} voi aiheuttaa luiden ohenemista tai haurastumista (osteoporoosia) elimistön estrogeenipitoisuuden pienenemisen takia. Lääkäri voi mittaustaa luuntiheytesi (osteoporoosin varalta) ennen hoitoa, sen aikana ja sen jälkeen.

Jos otat enemmän {Kauppanimi}-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän {Kauppanimi}-valmistetta kuin sinun pitäisi tai jos joku muu ottaa tabletteja vahingossa, kysy välittömästi neuvoa lääkäriltä tai sairaalasta. Näytä heille lääkepakkaus. Lääkärinhoito voi olla tarpeen.

Jos unohdat ottaa {Kauppanimi}-valmistetta

- Jos on jo melkein aika ottaa seuraava annos (esim. 2-3 tunnin kuluttua), jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Muussa tapauksessa ota tabletti heti kun muistat ja sen jälkeen seuraavat tabletit tavanomaiseen tapaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat {Kauppanimi}-valmisteen käytön

Älä lopeta {Kauppanimi}-valmisteen käyttöä, ellei lääkärisi kehota sinua tekemään niin. Ks. myös kohtaa ”Kuinka kauan {Kauppanimi}-valmistetta käytetään” edellä.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita ja häviävät yleensä muutaman hoitopäivän tai -viikon kuluttua.

Jotkin näistä haittavaikutuksista, kuten kuumat aallot, hiustenlähtö tai verenvuoto emättimestä, voivat johtua elimistön estrogeenipuutteesta.

Älä anna tämän haittavaikutusluettelon huolestuttaa sinua. Sinulle ei välttämättä kehity mitään niistä.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia:

Harvinaiset tai melko harvinaiset haittavaikutukset (1–100 potilaalla 10 000:sta):

- Heikotus, halvaus tai tunnon häviäminen mistä tahansa kehonosista (erityisesti käsistä tai jaloista), koordinaatiokyvyn heikkeneminen, pahoinvointi, puhe- tai hengitysvaikeus (aivovaurion, esim. aivohalvauksen merkkejä).
- Äkillinen, puristava rintakipu (sydänvaivojen oire).
- Hengitysvaikeus, rintakipu, pyörtyminen, sydämen tiheälyöntisyys, sinertävä iho tai äkillinen käsi-, sääri- tai jalkakipu (veritulpan merkkejä).
- Laskimon alueen turvotus, punoitus, voimakas aristus ja mahdollisesti kosketusarkuus.
- Korkea kuume, vilunväristykset tai infektiosta johtuvat suun haavaumat (valkosolujen vähyys merkkejä).
- Vaikea, pitkittynyt näön hämärtyminen.

Jos sinulle kehittyy jokin näistä, ota heti yhteys lääkäriin.

Ota heti yhteys lääkäriin myös, jos sinulle kehittyy jokin seuraavista oireista {Kauppanimi}-hoidon aikana:

- Turvotus lähinnä kasvojen ja nielun alueella (allergisen reaktion merkkejä).
- Ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, virtsan tummuus (maksatulehduksen merkkejä).
- Ihottuma, ihon punoitus, huulten, silmien ja suun limakalvojen rakkulamuodostus, ihon kesiminen, kuume (ihosairauden merkkejä).

Jotkin haittavaikutukset ovat hyvin yleisiä. Näitä haittavaikutuksia esiintyy yli 10 potilaalla 100:sta.

- Kuumat aallot
- Koholla olevat kolesteroliarvot
- Väsymys
- Lisääntynyt hikoilu
- Luu- ja nivelkipu

Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea, kerro siitä lääkärille.

Jotkin haittavaikutukset ovat yleisiä. Näitä haittavaikutuksia esiintyy 1–10 potilaalla 100:sta.

- Ihottuma
- Päänsärky
- Huimaus
- Yleinen huonovointisuus
- Ruoansulatuskanavan vaivat kuten pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatushäiriöt, ummetus, ripuli
- Ruokahalun voimistuminen tai ruokahaluttomuus
- Lihaskipu
- Luiden oheneminen tai haurastuminen (osteoporoosi), joka voi joissakin tapauksissa johtaa luunmurtumiin (ks. myös ”{Kauppanimi}-hoidon seuranta” kohdassa 3)
- Käsivarsien, käsien, jalkaterien ja nilkkojen turvotus
- Masennus
- Painonnousu
- Hiustenlähtö
- Kohonnut verenpaine
- Vatsakipu
- Ihon kuivuus
- Verenvuoto emättimestä

Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea, kerro siitä lääkärille.

Muut haittavaikutukset ovat melko harvinaisia. Näitä haittavaikutuksia esiintyy 1–10 potilaalla 1 000:sta.

- Hermoston häiriöt kuten ahdistuneisuus, hermostuneisuus, ärtyneisyys, raukeus, muistihäiriöt, unelisuus, unettomuus
- Aistihäiriöt, erityisesti tuntohäiriöt
- Silmävaivat kuten näön hämärtyminen, silmien ärsytys
- Sydämentykytys, sydämen tiheälyöntisyys
- Iho-ongelmat kuten kutina (nokkosihottuma)
- Eritevuoto emättimestä tai emättimen kuivuus
- Nivelreuma
- Rintojen kipu
- Kuume
- Jano, makuhäiriöt, suun kuivuus
- Limakalvojen kuivuus
- Painon lasku
- Virtsatietulehdus, tihentynyt virtsaamistarve
- Yskä
- Entsyymiarvojen kohoaminen

Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea, kerro siitä lääkärille.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. {Kauppanimi}-valmisteen säilyttäminen

[täytetään kansallisesti]

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä {Kauppanimi} sisältää

- Vaikuttava aine on letrotsoli. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg letrotsolia.
- Muut aineet ovat [täytetään kansallisesti]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

[täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks. Liite I – täytetään kansallisesti]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

[Ks. Liite I – täytetään kansallisesti]

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}.

[täytetään kansallisesti]