

Viðauki III

Samantekt á eiginleikum lyfs, áletranir og fylgiseðill

Athugið: Þessi samantekt á eiginleikum lyfs, áletranir og fylgiseðill er sú útgáfa sem er í gildi við CD (Commission Decision)

Eftir CD munu yfirvöld aðildarlanda, í samvinnu við viðmiðunarland, uppfæra upplýsingar um lyfið eftir þörfum. Það er því ekki víst að þessi samantekt á eiginleikum lyfs, áletranir og fylgiseðill séu í samræmi við gildandi texta.

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

{Sérheiti} og tengd heiti (sjá Viðauka I) styrkleiki lyfjaform
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

2. INNIHALDSLÝSING

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- Viðbótarmeðferð (adjuvant treatment) hjá konum eftir tíðahvörf, með brjóstakrabbamein sem er jákvætt fyrir hormónaviðtökum, hvort sem það hefur borist til eitla í brjósti eða holhönd, eða ekki (early breast cancer).
- Framlengd viðbótarmeðferð (extended adjuvant treatment) við hormónaháðu ífarandi brjóstakrabbameini hjá konum eftir tíðahvörf, sem áður hafa fengið hefðbundna viðbótarmeðferð með tamoxifeni í 5 ár.
- Fyrsta val við meðferð hjá konum með langt gengið hormónaháð brjóstakrabbamein eftir tíðahvörf.
- Langt gengið brjóstakrabbamein sem hefur komið fram að nýju eða versnað hjá konum eftir eðlileg eða framkölluð tíðahvörf, sem hafa áður fengið meðferð með andestrógenum.
- Formeðferð (neo-adjuvant) hjá konum eftir tíðahvörf með HER-2 neikvætt brjóstakrabbamein sem er jákvætt fyrir hormónaviðtökum, þar sem lyfjameðferð er ekki viðeigandi og bráðaskurðaðgerð á ekki við.

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein sem er neikvætt fyrir hormónaviðtökum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir og aldraðir sjúklingar

Ráðlagður skammtur af {Sérheiti} er 2,5 mg einu sinni á sólarhring. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum.

Hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum, skal halda meðferð með {Sérheiti} áfram þar til staðfest er að sjúkdómurinn fer versnandi.

Hvað varðar viðbótar- og framlengda viðbótarmeðferð, skal halda meðferð með {Sérheiti} áfram í 5 ár eða þar til ætlið tekur að vaxa á ný, hvort sem kemur á undan.

Hvað varðar viðbótarmeðferð, má einnig íhuga raðbundna meðferðaráætlun (letrozol í 2 ár og í kjölfarið tamoxifen í 3 ár) (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Hvað varðar formeðferð, má halda áfram meðferð með {Sérheiti} áfram í 4 til 8 mánuði til að ná fram ákjósanlegri æxlisminnkun. Ef svörun er ekki nægileg, skal stöðva meðferð með {Sérheiti} og

tímasetja skurðaðgerð og/eða ræða frekari meðferðarmöguleika með sjúklingi.

Börn

{Sérheiti} er ekki ráðlagt til notkunar hjá börnum og unglingum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun {Sérheiti} hjá börnum og unglingum yngri en 17 ára. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir og ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum {Sérheiti} hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ef úthreinsun kreatíníns er ≥ 10 ml/mín. Ekki liggja fyrir fullnægjandi gögn um skerta nýrnastarfsemi þegar úthreinsun kreatíníns er minni en 10 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum {Sérheiti} hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A eða B). Ekki liggja fyrir fullnægjandi gögn um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi. Hafa þarf náð eftirlit með sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfjagjöf

{Sérheiti} er ætlað til inntöku og má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Innkirtlastarfsemi eins og hún er fyrir tíðahvörf
- Meðganga (sjá kafla 4.6)
- Brjósttagjöf (sjá kafla 4.6)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tíðahvörf

Þegar ekki er ljóst hvort tíðahvörf hafa átt sér stað, skal mæla þéttni gulbúsörvandi hormóns (LH), eggbúsörvandi hormóns (FSH) og/eða estradíóls hjá sjúklingum, áður en meðferð með {Sérheiti} hefst. Einungis konur með innkirtlastarfsemi eins og hún var fyrir tíðahvörf eiga að fá meðferð með {Sérheiti}.

Skert nýrnastarfsemi

{Sérheiti} hefur ekki verið rannsakað hjá nægum fjölda sjúklinga með úthreinsun kreatíníns minni en 10 ml/mín. Leggja skal ítarlegt mat á hugsanlegan ávinning/áhættu hjá slíkum sjúklingum áður en meðferð með {Sérheiti} hefst.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C), um það bil tvöfölduðust altæk útsetning og lokahelmingunartími samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Því skal hafa náð eftirlit með slíkum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Áhrif á bein

{Sérheiti} er öflugt estrógenlækkandi lyf. Hjá konum með sögu um beinþynningu og/eða beinbrot, sem og hjá konum sem eru í aukinni hættu á beinþynningu, skal með formlegum hætti leggja mat á beinþéttni, áður en viðbótarmeðferð eða framlengd viðbótarmeðferð hefst, og fylgjast skal með beinþynningu, á meðan meðferð með letrozoli varir og í kjölfar slíkrar meðferðar. Eftir því sem við á skal hefja meðferð eða fyrirbyggjandi meðferð við beinþynningu og viðhafa skal nákvæmt eftirlit. Hvað varðar viðbótarmeðferð má einnig íhuga raðbundna meðferðaráætlun (letrozol í 2 ár og í kjölfarið tamoxifen í 3 ár) háð öryggissniði (safety profile) sjúklingsins (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.1).

Önnur varnaðarorð

Forðast skal samhliða gjöf {Sérheiti} með tamoxifeni, öðrum andestrógenum eða öðrum meðferðum

sem innihalda estrógen þar sem þessi lyf geta dregið úr lyfjafræðilegum áhrifum letrozols (sjá kafla 4.5).

Vegna þess að töflurnar innihalda mjólkursykur er {Sérheiti} ekki ætlað sjúklingum með sjaldgæfu, arfgengu sjúkdómana galaktósaóþol, alvarlegan laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Umbrot letrozols eru að hluta fyrir tilstilli CYP2A6 og CYP3A4. Cimetidin, sem er veikur ósértækur hemill CYP450 ensíma, hafði ekki áhrif á plasmabéttni letrozols. Áhrif öflugra CYP450 hemla eru ekki þekkt.

Eins og er, er engin klínísk reynsla af notkun {Sérheiti} samhliða estrógenum eða öðrum krabbameinslyfjum, öðru en tamoxifen. Tamoxifen, önnur andestrógen eða meðferðir með lyfjum sem innihalda estrógen geta dregið úr lyfjafræðilegum áhrifum letrozols. Að auki, hefur verið sýnt fram á að samhliða gjöf tamoxifens og letrozols lækkar töluvert plasmabéttni letrozols. Forðast skal samhliða gjöf letrozols og tamoxifens, annarra andestrógena eða estrógena.

In vitro hamlar letrozol cytochróm P450 ísóensímum 2A6 og í nokkrum mæli 2C19, en klínískt mikilvægi þessa er óþekkt. Þess vegna skal gæta varúðar þegar letrozol er gefið samhliða lyfjum sem eru aðallega háð þessum ísóensímum hvað varðar brotthvarf og eru með þröngt skammtabil (t.d. fenytoin, clopidogrel).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur við tíðahvörf eða á barneignaraldri

{Sérheiti} skal einungis nota hjá konum sem vitað er að hafa haft tíðahvörf (sjá kafla 4.4). Vegna þess að greint hefur verið frá konum þar sem starfsemi eggjastokka hófst að nýju meðan á meðferð með {Sérheiti} stóð þrátt fyrir að greinilegt hafi verið að þær hafi verið komnar yfir tíðahvörf við upphaf meðferðar, þarf læknirinn að ræða um fullnægjandi getnaðarvarnir þegar þess er þörf.

Meðganga

Samkvæmt reynslu af notkun lyfsins hjá konum þar sem greint hefur verið frá einstökum tilfellum af fæðingargöllum (samruna skapabarma, tvíræðum kynfærum [ambiguous genitalia]), er hugsanleg að {Sérheiti} valdi meðfæddri vansköpun ef það er notað á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota {Sérheiti} á meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort letrozol og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn.

Ekki má nota {Sérheiti} meðan á brjóstagjöf stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Lyfjafræðileg áhrif letrozols eru að draga úr framleiðslu estrógena með því að hamla aromatasu. Hjá konum fyrir tíðahvörf veldur hömlun á myndun estrógena til aukinnar þéttni gonadotropína (LH, FSH) (feedback increases). Aukin þéttni FSH örvar svo myndun eggbúa og getur valdið egglosi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

{Sérheiti} hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vegna þess að vart hefur orðið við þreytu og sundl hjá sjúklingum á meðferð með {Sérheiti} og vegna þess að í sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá svefnhöfða, er mælt með að gætt sé varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Tíðni aukaverkana {Sérheiti} byggist aðallega á upplýsingum sem fengist hafa í klínískum rannsóknum.

Allt að því um það bil þriðjungur sjúklinga sem fengu meðferð með {Sérheiti} við krabbameini með meinvörpum og um það bil 80% sjúklinga sem fengu viðbótarmeðferð sem og framlengda viðbótarmeðferð fengu aukaverkanir. Meirihluti aukaverkananna kom fram á fyrstu vikum meðferðarinnar.

Þær aukaverkanir sem oftast komu fram í klínískum rannsóknum voru hitakóf, kólesterólhækkun, liðverkir, þreyta, aukin svitamyndun og ógleði.

Mikilvægar aukaverkanir sem geta komið fram við notkun {Sérheiti} eru: tilvik sem tengjast stoðkerfi eins og beinþynning og/eða beinbrot og tilvik sem tengjast hjarta og æðum (þ.m.t. tilvik sem tengjast heilaeðum og segareki). Tíðniflokkun þessara aukaverkana kemur fram í töflu 1.

Aukaverkanir settar upp í töflu

Tíðni aukaverkana {Sérheiti} er aðallega byggð á gögnum úr klínískum rannsóknum.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum, tilgreindar í töflu 1, í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu {Sérheiti}:

Tafla 1

Aukaverkunum er skipt eftir tíðni, hinar algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi flokkun: Mjög algengar $\geq 10\%$, algengar $\geq 1\%$ til $<10\%$, sjaldgæfar $\geq 0,1\%$ til $<1\%$, mjög sjaldgæfar $\geq 0,01\%$ til $<0,1\%$, koma örsjaldan fyrir $<0,01\%$, tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Sjaldgæfar: Þvagfærasýking

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)

Sjaldgæfar: Æxlisverkir¹

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: Hvítfrumnafæð

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Bráðafnæmisviðbrögð

Efnaskipti og næring

Mjög algengar: Kólesterólhækkun

Algengar: Lystarleysi, aukin matarlyst

Geðræn vandamál

Algengar: Þunglyndi

Sjaldgæfar: Kvíði (þar með talin taugaveiklun), skapstyggð

Taugakerfi

Algengar: Höfuðverkur, sundl

Sjaldgæfar: Svefnhöfgi, svefnleysi, skert minni, tilfinningartruflun (þar með talin náladofi, snertiskynsminnkun), truflun á bragðskyni, heilaslög

Augu

Sjaldgæfar: Drer, augnerting, þokusýn

Hjarta

Sjaldgæfar: Hjartsláttarónot¹, hraðtaktur, tilvik blóðþurrðar í hjarta (þar með talin nýtilkomin eða versnandi hjartaöng, hjartaöng sem krefst skurðaðgerðar, hjartadrep og blóðþurrð í hjartavöðva)

Æðar

Mjög algengar:	Hitakóf
Algengar:	Háprýstingur
Sjaldgæfar:	Segabláæðabólga (þar með talin grunnlæg og djúplæg segabláæðabólga)
Koma örsjaldan fyrir:	Lungnablóðrek, segamyndun í slagæðum, fleygdrep í heilaæðum

Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti

Sjaldgæfar:	Mæði, hósti
-------------	-------------

Meltingarfæri

Algengar:	Ógleði, meltingartruflun ¹ , hægðatregða, kviðverkir, niðurgangur, uppköst
Sjaldgæfar:	Munnþurrkur, munnbólga ¹

Lifur og gall

Sjaldgæfar:	Aukning lifrarensíma
Tíðni ekki þekkt:	Lifrabólga

Húð og undirhúð

Mjög algengar:	Aukin svitamyndun
Algengar:	Hárlos, útbrot (þar með talin með roða, dröfnuörðum, sóralík og með blöðrum), þurr húð
Sjaldgæfar:	Kláði, ofsakláði
Tíðni ekki þekkt:	Ofsabjúgur, eitrunardreplos húðþekju, regnbogaroðasótt

Stoðkerfi og stoðvefur

Mjög algengar:	Liðverkir
Algengar:	Vöðvaverkir, beinverkir ¹ , beinþynning, beinbrot
Sjaldgæfar:	Liðbólga

Nýru og þvagfæri

Sjaldgæfar:	Aukin tíðni þvagláta
-------------	----------------------

Æxlunarfæri og brjóst

Algengar:	Blæðing frá leggöngum
Sjaldgæfar:	Útferð frá leggöngum, þurrkur í leggöngum, verkur í brjóstum

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar:	Þreyta (þar með talin þróttleysi, lasleiki)
Algengar:	Bjúgur á útlimum
Sjaldgæfar:	Útbreiddur bjúgur, þurrkur í slímhúðum, þorsti, hækkaður líkamshiti

Rannsóknarniðurstöður

Algengar:	Þyngdaraukning
Sjaldgæfar:	Þyngdartap

¹ Aukaverkanir sem einungis var greint frá hjá þeim sem voru með meinvörp.

Greinilegur munur hefur verið á tíðni sumra aukaverkana sem komið hafa fram þegar lyfið er notað sem viðbótarmeðferð. Í eftirfarandi töflu eru upplýsingar um marktækan mun á meðferð með {Sérheiti} einu sér og meðferð með tamoxifeni einu sér og á raðbundinni meðferðaráætlun með {Sérheiti}-tamoxifeni:

Tafla 2 Viðbótarmeðferð með {Sérheiti} einu sér borin saman við meðferð með tamoxifen einu sér – aukaverkanir sem marktækur munur er á

	{Sérheiti}, tíðnihlutfall	Tamoxifen, tíðnihlutfall
Beinbrot	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Beinþynning	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Blóðsegarek	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Hjartadrep	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Ofvöxtur legslímu / legslímukrabbamein	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)
Athugið: Miðgildi meðferðar var 60 mánuðir. Tímabilið nær yfir meðferðartímabil og 30 daga eftir að meðferð lýkur. Prósentur í sviga eru tíðni atburðar á hvaða tímapunkti sem er eftir slembiröðun, þ.m.t. tímabilið eftir að meðferð lýkur. Miðgildi eftirfylgni var 73 mánuðir.		

Tafla 3 Raðbundin meðferðaráætlun borin saman við meðferð með {Sérheiti} einu sér – aukaverkanir sem marktækur munur er á

	Meðferð með {Sérheiti} einu sér	{Sérheiti} -> tamoxifen	Tamoxifen->{Sérheiti}
Beinbrot	9,9%	7,6%*	9,6%
Kvillar sem tengjast frumfjölgun í legslímu	0,7%	3,4%**	1,7%**
Kólesterólhækkun	52,5%	44,2%*	40,8%*
Hitakóf	37,7%	41,7%**	43,9%**
Blæðing frá leggöngum	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Marktækt lægri í meðferð með {Sérheiti} Femar einu sér ** Marktækt hærri en í meðferð með {Sérheiti} einu sér Athugið: Tímabilið er meðferðartímabil eða innan 30 daga eftir að meðferð lýkur.			

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir á hjarta

Hjá þeim sem fengu viðbótarmeðferð, til viðbótar við upplýsingarnar í töflu 2, var greint frá eftirfarandi aukaverkunum fyrir {Sérheiti} og tamoxifen, talið upp í sömu röð (miðgildi meðferðarlengdar var 60 mánuðir plús 30 dagar): hjartaöng sem krafðist skurðaðgerðar (1,0% samanborið við 1,0%), hjartabilun (1,1% samanborið við 0,6%), háþrýstingur (5,6% samanborið við 5,7%), tilvik heilaáfalls/skammvinnra blóðþurrðarkasta (2,1% samanborið við 1,9%).

Hjá þeim sem fengu framlengda viðbótarmeðferð með {Sérheiti} (miðgildi meðferðarlengdar 5 ár) og lyfleysu (miðgildi meðferðarlengdar 3 ár) var greint frá eftirfarandi, talið í sömu röð: hjartaöng sem krafðist skurðaðgerðar (0,8% samanborið við 0,6%), nýtilkomin eða versnandi hjartaöng (1,4% samanborið við 1,0%), hjartadrep (1,0% samanborið við 0,7%), segarekstilvik* (0,9% samanborið við 0,3%), heilaslag/skammvinnt blóðþurrðarkast* (1,5% samanborið við 0,8%).

Tölfræðilega marktækur munur var á milli meðferðarhópanna tveggja, í þeim tilvikum sem merkt eru með *.

Aukaverkanir á stoðkerfi

Sjá öryggisupplýsingar varðandi stoðkerfi þegar lyfið var notað sem viðbótarmeðferð í töflu 2.

Meðal þeirra sem fengu framlengda viðbótarmeðferð, fengu marktækt fleiri sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með {Sérheiti} beinbrot eða beinþynningu (beinbrot 10,4% og beinþynning 12,2%) en sjúklingar í lyfleysuhópnum (5,8% og 6,4%, talið í sömu röð). Miðgildi meðferðarlengdar var 5 ár í hópnum sem fékk {Sérheiti} samanborið við 3 ár hjá lyfleysuhópnum.

4.9 Ofskömmtun

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um ofskömmtun með {Sérheiti}.

Ekki er þekkt nein sértæk meðferð við ofskömmtun; veita skal stuðningsmeðferð og meðferð í samræmi við einkenni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á innkirtla (endocrine therapy). And-hormónar og skyld efni: aromatasahemlar, ATC-flokkur: L02BG04.

Lyfhrif

Stöðvun estrógenmiðlaðrar vaxtarörvunar er forsenda þess að æxli svari meðferð, þegar vöxtur æxlisvefjarins er háður því að estrógen séu til staðar og beitt er innkirtlameðferð. Hjá konum eftir tíðahvörf myndast estrógen aðallega vegna verkunar ensímsins aromatasa sem breytir karlkynshormónum frá nýrnahettum - fyrst og fremst androstendioni og testósteróni - í estrón og estradíól. Því er hægt að bæla nýmyndun estrógena í útlægum vefjum og krabbameinsvefnum sjálfum með sértækri hömlun aromatasa.

Letrozol er aromatasahemill sem ekki er steri. Það hemur ensímið aromatasa með því að bindast með samkeppnisbindingu hem þætti aromatasa-cytokróm P450 og dregur þannig úr nýmyndun estrógena í öllum vefjum sem ensímið er í.

Hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf bæla 0,1 mg, 0,5 mg og 2,5 mg stakir skammtar af letrozoli sermisþéttni estróns og estradíóls um 75%, 78% og 78%, miðað við upphafsgildi, talið í sömu röð. Hámarksbæling fæst eftir 48-78 klst.

Hjá konum eftir tíðahvörf sem eru með langt gengið brjóstakrabbamein, hafa daglegir 0,1 til 5 mg skammtar í för með sér bælingu á plasmáþéttni estradíóls, estróns og estrónsúlfats um 75-95% af upphafsgildi hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð. Við skammta sem eru 0,5 mg eða stærri fara mörg gildi estróns og estrónsúlfats niður fyrir greiningarmörk, sem bendir til þess að meiri estrógenbæling fáið með slíkum skömmtum. Estrógenbælingin hélst allan þann tíma sem meðferðin varði hjá þessum sjúklingum.

Letrozol er mjög sértækur aromatasahemill. Ekki hefur orðið vart við bælingu á nýmyndun stera í nýrnahettum. Hvorki komu fram neinar breytingar sem skipta klínísku máli, hvað varðar plasmáþéttni hydrocortisons, aldosterons, 11 deoxyhydrocortisons, 17 hydroxyprogesterons eða ACTH né hvað varðar renínvirkni í plasma hjá sjúklingum eftir tíðahvörf, sem fengu daglega 0,1 til 5 mg af letrozoli. ACTH örvunarpróf sem gert var eftir 6 og 12 vikna meðferð með daglegum 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg og 5 mg skömmtum benti ekki til minnkunar á myndun aldosterons og hydrocortisons. Því er uppbótarmeðferð með sykursterojum eða saltsterojum ekki nauðsynleg.

Hvorki varð vart við breytingar á plasmáþéttni androgena (androstendions og testósteróns) hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf eftir stakan 0,1 mg, 0,5 mg og 2,5 mg skammt af letrozoli né á plasmáþéttni androstendions meðal sjúklinga eftir tíðahvörf sem fengu daglega 0,1 til 5 mg skammta. Þetta bendir til þess að hömlun á nýmyndun estrógens leiði ekki til uppsöfnunar á forstigsefnum androgena. Letrozol hefur hvorki áhrif á plasmáþéttni LH né FSH hjá sjúklingum né heldur starfsemi skjaldkirtils eins og hún er metin með rannsóknum á upptöku TSH, T4 og T3.

Viðbótarmeðferð

Rannsókn BIG 1-98

BIG 1-98 var fjölsetra, tvíblind rannsókn þar sem fleiri en 8,000 konum sem komnar voru yfir tíðahvörf og voru með brjóstakrabbamein, jákvætt fyrir hormónaviðtökum, hvort sem það hafði borist

til eitla í brjósti eða holhönd, eða ekki (early breast cancer), slembiraðað í einn eftirtalinna meðferðarhópa: A. tamoxifen í 5 ár; B. {Sérheiti} í 5 ár; C. tamoxifen í 2 ár og síðan {Sérheiti} í 3 ár; D. {Sérheiti} í 2 ár og síðan tamoxifen í 3 ár.

Aðalendapunkturinn var lifun án sjúkdóms (disease-free survival [DFS]). Aukaendapunktur verkunar voru tími fram að því að fjarlæg meinvörp mynduðust (time to distant metastasis [TDM]), lifun án fjarlæggra meinvarpa (distant disease free survival (DDFs), heildarlifun (overall survival [OR]), lifun án útbreidds sjúkdóms (systemic disease free survival [SDFS]), ífarandi brjóstakrabbamein í hinu brjóstinu og tími fram að endurkomu brjóstakrabbameins.

Niðurstöður varðandi meðferðarárangur eftir eftirfylgnitíma að miðgildi 26 mánuðir og 60 mánuðir. Upplýsingarnar í töflu 4 endurspeglar niðurstöður fyrstu grunngreiningar samkvæmt upplýsingum úr hópunum sem fengu meðferð með einu lyfi (A og B) og upplýsingum úr víxlunarhópunum (C og D), þegar miðgildi meðferðarlengdar var 24 mánuðir og miðgildi eftirfylgni var 26 mánuðir og þegar miðgildi meðferðarlengdar var 32 mánuðir og miðgildi eftirfylgni var 60 mánuðir.

Hlutfall lifunar án sjúkdóms eftir 5 ár var 84% fyrir {Sérheiti} og 81,4% fyrir tamoxifen.

Tafla 4 Fyrsta grunngreining: Lifun án sjúkdóms og heildarlifun við miðgildi eftirfylgni, sem var 26 mánuðir og við miðgildi eftirfylgni sem var 60 mánuðir (ITT þýði)

	Fyrsta grunngreining					
	Miðgildi eftirfylgni 26 mánuðir			Miðgildi eftirfylgni 60 mánuðir		
	{Sérheiti} N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% CI) P	{Sérheiti} N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% CI) P
Lifun án sjúkdóms (aðal) - tilvik (skilgreining samkvæmt rannsóknaráætlun ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Heildarlifun (auka) -Fjöldi dauðsfalla	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

HR = Hazard ratio (áhættuhlutfall); CI = Confidence interval (öryggisbil)

¹ Logrank próf, lagskipt eftir slembivalskosti og notkun krabbameinslyfja (já/nei)

² DFS-tilvik: Svæðisbundin endurkoma, fjarlæg meinvörp, ífarandi krabbamein í hitt brjóstið, annar (ekki í brjóstum) frumkominn illkynja sjúkdómur, dauðsfall af hvaða orsök sem er án undangengis krabbameinstilviks.

Niðurstöður þegar miðgildi eftirfylgni var 73 mánuðir (eingöngu einlyfjameðferðarhópar) Langtímaupplýsingar um verkun einlyfjameðferðar með {Sérheiti} úr greiningu á hópunum sem meðhöndlaðir voru með einu lyfi samanborið við einlyfjameðferð með tamoxifen (miðgildi viðbótarmeðferðarlengdar: 5 ár) koma fram í töflu 5,

Tafla 5 Greining hópa sem fékk einlyfjameðferð: Lífun án sjúkdóms (DFS) og heildarlífun við miðgildi eftirfylgni sem var 73 mánuðir (ITT þýði)

	{Sérheiti}	Tamoxifen N=2459	Áhættuhlutfall ¹ (95 % CI)	P-gildi
Lífun án sjúkdóms (DFS-tilvik) (aðal) ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Tími fram að fjarlægðu meinvarpi (auka)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Heildarlífun (auka) - dauðsföll	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
Aðlöguð (censored) greining á DFS	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
Aðlöguð (censored) greining á heildarlífun ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

¹ Logrank próf, lagskipt eftir slembivalskosti og notkun krabbameinslyfja (já/nei).

² DFS-tilvik: Svæðisbundin endurkoma, fjarlæg meinvörp, ífarandi krabbamein í hitt brjóstið, annar (ekki í brjóstum) frumkominn illkynja sjúkdómur, dauðsfall af hvaða orsök sem er án undangengis krabbameinstilviks.

³ Upplýsingar varðandi tamoxifen hópinn, aðlagðar (censored) við dagsetningu valbundinnar skiptingar yfir á letrozol.

Greining á raðbundinni meðferð

Greining á hópum sem fengu raðbundna meðferð snýr að annarri meginspurningu BIG 1-98, þ.e.a.s. hvort raðbundin meðferð með tamoxifeni og letrozoli hafi yfirburði yfir einlyfjameðferð. Ekki var marktækur munur á lífun án sjúkdóms, heildarlífun, lífun án útbreidds sjúkdóms eða lífun án fjarlægðar meinvarpa eftir víxlun miðað við einlyfjameðferð (tafla 6).

Tafla 6 Greining á niðurstöðum varðandi raðbundna meðferð með tilliti til lífunar án sjúkdóms hjá þýði sem byrjaði á innkirtlameðferð með letrozoli (greining á niðurstöðum varðandi raðbundna meðferð hjá þýði sem skipti um meðferð)

	N	Fjöldi tilvika ¹	Áhættu- hlutfall ²	(97,5% öryggisbil)	Cox líkan P-gildi
[Letrozol →]Tamoxifen	1460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
Letrozol	1463	178			

1 Skilgreining samkvæmt rannsóknaráætlun, felur í sér annan illkynja sjúkdóm sem ekki er brjóstakrabbamein, eftir skiptingu / meira en tvö ár.

2 Aðlagð eftir krabbameinslyfjameðferð.

Ekki var marktækur munur á lífun án sjúkdóms, heildarlífun, lífun án útbreidds sjúkdóms eða lífun án fjarlægðar meinvarpa í greiningu á niðurstöðum varðandi raðbundna meðferð á samanburði á slembiröðuðum pörum (tafla 7).

Tafla 7 Greining á niðurstöðum varðandi raðbundna meðferð frá slembivali (STA-R) á lífun án sjúkdóms (ITT STA-R þýði)

	Letrozol → Tamoxifen	Letrozol
Fjöldi sjúklinga	1.540	1.546
Fjöldi sjúklinga með DFS-tilvik (samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætlun)	236	248
Áhættuhlutfall ¹ (99% CI)	0,96 (0,76; 1,21)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen ²
Fjöldi sjúklinga	1.540	1.548
Fjöldi sjúklinga með DFS-tilvik (samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætlun)	236	269
Áhættuhlutfall ¹ (99% CI)	0,87 (0,69; 1,09)	

¹ Aðlagð eftir krabbameinslyfjameðferð (já/nei)

² 624 (40%) sjúklingar valdir til að skipta yfir á letrozol eftir að blindun var aflétt af tamoxifen hópnum, árið 2005

Rannsókn D2407

D2407 rannsóknin er opin, slembuð, fjölsetra rannsókn, hönnuð sem rannsókn á öryggi eftir markaðssetningu lyfsins, til þess að bera saman áhrif viðbótarmeðferðar með letrozoli og tamoxifeni á beinþéttni og lípíð í sermi. Alls var 262 sjúklingar fengu annaðhvort letrozol í 5 ár eða tamoxifen í 2 ár og eftir það letrozol í 3 ár.

Eftir 24 mánuði var tölfræðilega marktækur munur á aðalendapunkti. Beinþéttni í lendarhrygg (L2-L4) minnkaði um að miðgildi 4,1% minnkun hjá letrozol hópnum samanborið við miðgildi aukningar um 0,3% hjá tamoxifen hópnum.

Enginn sjúklingur með eðlilega beinþéttni við upphaf rannsóknar fékk beinþynningu á tveggja ára meðferðartíma og einungis 1 sjúklingur sem var með beinrýrnun í upphafi rannsóknarinnar (T skor -1,9) fékk beinþynningu á meðferðartímanum (mat samkvæmt miðlægri endurskoðun).

Niðurstöður varðandi heildarbeinþéttni í mjöðm voru svipaðar og varðandi lendarhrygg en ekki eins áberandi.

Enginn marktækur munur var milli hópa á beinbrotatíðni – 15% í letrozol hópnum og 17% í tamoxifen hópnum.

Miðgildi heildarmagns kólesteróls í tamoxifen hópnum lækkaði um 16% eftir 6 mánuði frá upphafi og þessi lækkun hélst í síðari heimsóknum í allt að 24 mánuði. Í letrozol hópnum voru heildarkólesterólgildi tiltölulega stöðug, voru tölfræðilega marktæk, tamoxifen í hag, við sérhvern tímapunkt.

Framlengd viðbótarmeðferð (MA-17)

Í fjölsetra, tvíblindri slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu (MA-17) sem í tóku þátt yfir 5.100 konur eftir tíðahvörf, með viðtakajákvætt brjóstakrabbamein eða frumkomið brjóstakrabbamein af óþekktri gerð, sem höfðu lokið viðbótarmeðferð með tamoxifeni (4,5 til 6 ár), fengu konurnar annaðhvort {Sérheiti} eða lyfleysu, samkvæmt slembiröðun, í 5 ár.

Aðalendapunkturinn var lifun án sjúkdóms, skilgreint sem tími frá slembiröðun fram að fyrstu svæðisbundinni endurkomu sjúkdóms, fjarlægu meinvarpi eða krabbameini í hinu brjóstinu.

Fyrsta bráðabirgðagreiningin, samkvæmt áætlun, sem gerð var eftir miðgildi meðferðartíma sem var u.þ.b. 28 mánuðir (25% sjúklinganna var fylgt eftir í að minnsta kosti 38 mánuði), sýndi að {Sérheiti} dró marktækt úr hættu á endurkomu brjóstakrabbameins, um 42%, samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall 0,58; 95% CI 0,45; 0,76; $p=0,00003$). Ávinningur kom fram letrozoli í hag, án tillits til dreifingar í eitla. Enginn marktækur munur kom fram á heildarlifun: ({Sérheiti} 51 dauðsfall, lyfleysa 62; áhættuhlutfall 0,82; 95% CI 0,56; 1,19).

Í framhaldi af fyrstu bráðabirgðagreiningunni var blindun rannsóknarinnar aflétt og henni haldið áfram á opinn máta og gátu sjúklingar sem voru á lyfleysu skipt yfir á {Sérheiti} í allt að 5 ár. Yfir 60% sjúklinga sem uppfylltu skilyrði fyrir að skipta (án sjúkdóms þegar blindun var aflétt), völdu að skipta yfir á {Sérheiti}. Lokagreiningin tók til 1.551 konu sem skipti frá lyfleysu yfir á {Sérheiti} eftir að miðgildi 31 mánuð (á bilinu 12 til 106 mánuði), eftir lok viðbótarmeðferðar með tamoxifeni. Miðgildi meðferðarlengdar með {Sérheiti} eftir skipti var 40 mánuðir.

Lokagreiningin, sem gerð var þegar eftirfylgnitími var að miðgildi 62 mánuðir, staðfesti marktæka minnkun hættu á endurkomu brjóstakrabbameins með {Sérheiti}.

Tafla 8 Lifun án sjúkdóms og heildarlifun (ITT þýði með undantekningum (modified))

	Miðgildi eftirfylgni 28 mánuðir			Miðgildi eftirfylgni 62 mánuðir		
	Letrozol N=2.582	Lyfleysa N=2.586	HR (95% CI) ² P gildi	Letrozol N=2.582	Lyfleysa N=2.586	HR (95% CI) ² P gildi
Lifun án sjúkdóms (DFS)³						
Tilvik	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)
DFS hlutfall eftir 4 ár	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Lifun án sjúkdóms³, þ.m.t. dauðsföll af hvaða orsök sem er						
Tilvik	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77; 1,03)
DFS hlutfall eftir 5 ár	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Fjarlæg meinvörp						
Tilvik	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70; 1,10)
Heildarlifun						
Dauðsföll	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Dauðsföll ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = Áhættuhlutfall; CI = Öryggisbil

¹ Þegar blindun var aflétt í rannsókninni árið 2003, skiptu 1.551 sjúklingur í slembivalda lyfleysuhópnum (60% þeirra sem uppfylltu skilyrði fyrir skiptum – þ.e.a.s. þeir sem voru án sjúkdóms) yfir á letrozol, að miðgildi 31 mánuði eftir slembival. Í greiningum sem hér koma fram er ekki tekið tillit til valbundinna skipta á meðferð.

² Lagskipt eftir stöðu viðtaka, stöðu eitla og fyrri viðbótarkrabbameinslyfjameðferð.

³ Skilgreining í rannsóknaráætlun á tilvikum lifunar án sjúkdóms: Svæðisbundin endurkoma, fjarlægt meinvarp, krabbamein í hinu brjóstinu.

⁴ Könnunargreining, aðlagður (censored) eftirfylgnitími með upplýsingum að þeim degi sem skipti fóru fram (ef þau fóru fram) í lyfleysuhópnum

⁵ Miðgildi eftirfylgni 62 mánuðir.

⁶ Miðgildi eftirfylgni fram að skiptum (ef þau fóru fram) 37 mánuðir.

Í MA-17 undirrannsókninni á beinum þar sem samhliða var gefið kalsíum og D-vítamín, var meiri lækun á steinefnaþéttni í beinum samanborið við upphafsgildi, hjá {Sérheiti} miðað við lyfleysu. Eini tölfræðilega marktæki munurinn kom fram eftir 2 ár og kom fram í heildar steinefnaþéttni í beinum í mjöðmum (miðgildi lækunar fyrir letrozol var 3,8% samanborið við 2,0% fyrir lyfleysu).

Í MA-17 undirrannsókninni á blóðfitu var enginn marktækur munur á letrozoli og lyfleysu hvað varðar heildarkólesteról eða hvaða lípiðþátt sem er.

Í uppfærðu undirrannsókninni á lífsgæðum, kom ekki fram marktækur munur milli meðferða hvað varðar heildar líkamlegt og geðrænt skor, eða á nokkru skori á SF-36 mælikvarðanum. Á MENQOL mælikvarðanum höfðu marktækt fleiri konur sem fengu {Sérheiti} en lyfleysu mestu óþægindin (oftast á fyrsta ári meðferðarinnar) af einkennum sem skapast af estrógenskort – hitakófum og leggangapurri. Einkenni sem ullu mestum óþægindum í báðum meðferðarhópnum voru vöðvaverkir, þar sem munurinn var tölfræðilega marktækur lyfleysuhópnum í hag.

Formeðferð (neoadjuvant)

Tviblind rannsókn (P024) var gerð hjá 337 konum eftir tíðahvörf með brjóstakrabbamein, sem var slembiraðað þannig að þær fengu annaðhvort {Sérheiti} 2,5 mg í 4 mánuði eða tamoxifen í 4 mánuði.

Í upphafi voru allir sjúklingar með æxli á stigum T2-T4c, N0-2, M0, ER og/eda PgR jákvætt og enginn sjúklinganna var hæfur fyrir skurðaðgerð þar sem hluti af brjósti væri fjarlægður. Byggt á klínísku mati var 55% hlutlæg svörun hjá hópnum sem fékk {Sérheiti} á móti 36% hjá hópnum sem fékk tamoxifen ($P<0,001$). Þessar niðurstöður voru enn fremur staðfestar með ómskoðun ({Sérheiti} 35% á móti tamoxifen 25%, $P=0,04$) og brjóstamyndatöku ({Sérheiti} 34% á móti tamoxifen 16%, $P<0,001$). Alls fóru 45% sjúklinga sem fengu {Sérheiti} á móti 35% sjúklinga sem fengu tamoxifen ($P=0,02$) á meðferð sem miðaði að því að viðhalda brjóstunum (breast-conserving therapy). Á 4 mánaða tímabili fyrir aðgerð versnaði sjúkdómur, samkvæmt klínísku mati, hjá 12% sjúklinga sem fengu {Sérheiti} og 17% sjúklinga sem fengu tamoxifen.

Meðferð sem fyrsta val

Í einni tvíblindri samanburðarrannsókn var {Sérheiti} (letrozol) 2,5 mg borið saman við tamoxifen 20 mg sem fyrsta val við meðferð hjá konum eftir tíðahvörf með langt gengið brjóstakrabbamein. Hjá 907 konum var letrozol áhrifaríkara en tamoxifen hvað varðar tímalengd fram að versnun sjúkdóms (aðalendapunktur) og hvað varðar hlutlæga heildarsvörun, tímann þar til meðferð hætti að virka og klínískan ávinning.

Niðurstöðurnar eru teknar saman í töflu 9:

Tafla 9 Niðurstöður í kjölfar eftirfylgni sem var 32 mánuðir að miðgildi

Breyta	Tölfræði	{Sérheiti} N=453	Tamoxifen N=454
Tími fram að versnun sjúkdóms	Miðgildi	9,4 mánuðir	6,0 mánuðir
	(95% CI fyrir miðgildi)	(8,9, 11,6 mánuðir)	(5,4, 6,3 mánuðir)
	Áhættuhlutfall (HR)		0,72
	(95% CI fyrir HR)		(0,62, 0,83)
	P		<0,0001
Hlutlægt svörunarhlutfall (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI fyrir hlutfall)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Hlutfallslegar líkur		1,78
	(95% CI fyrir hlutfallslegar líkur)		(1,32, 2,40)
	P		0,0002

Tími fram að versnun sjúkdóms var marktækt lengri og svörunarhlutfall var marktækt herra fyrir letrozol, hvort sem veitt hafði verið viðbótar meðferð með andestrógeni eða ekki. Tími fram að versnun sjúkdóms var marktækt lengri við notkun letrozols, óháð helstu staðsetningu meinsins. Miðgildi tíma fram að versnun sjúkdóms var 12,1 mánuður fyrir {Sérheiti} og 6,4 mánuðir fyrir tamoxifen hjá sjúklingum sem einungis höfðu sjúkdóminn í mjúkum vef og 8,3 mánuðir fyrir {Sérheiti} og 4,6 mánuðir fyrir tamoxifen hjá sjúklingum með meinvörp í innnyflum.

Rannsóknin var þannig hönnuð að sjúklingarnir gátu skipt yfir í hinn meðferðarhópin við versnun sjúkdómsins eða hætt í rannsókninni. Um 50% sjúklinganna skiptu yfir í hinn meðferðarhópin og víxlun var nokkurn veginn lokið að 36 mánuðum liðnum. Miðgildi tíma fram að víxlun var 17 mánuðir (úr {Sérheiti} í tamoxifen) og 13 mánuðir (úr tamoxifen í {Sérheiti}).

Meðferð með {Sérheiti} sem fyrsta val við langt gengnu brjóstakrabbameini leiddi til þess að heildarlífur var að miðgildi 34 mánuðir samanborið við 30 mánuði við notkun tamoxifens (logrank próf $P=0,53$; ekki marktækt). Það að ekki varð ávinningur af {Sérheiti} á heildarlífur kann að stafa af víxlunarhönnun rannsóknarinnar.

Meðferð sem annað val

Tvær vel gerðar klínískar samanburðarrannsóknir voru gerðar til að bera tvær skammtastærðir af letrozoli (0,5 mg og 2,5 mg) saman við megestrolacetat og aminoglutetimid, tilgreint í sömu röð, hjá

konum eftir tíðahvörf með langt gengið brjóstakrabbamein, sem höfðu verið meðhöndlaðar með andestrógenum.

Ekki var marktækur munur á tímalengd fram að versnun sjúkdóms milli letrozols 2,5 mg og megestrolacetats ($P=0,07$). Tölfræðilega marktækur munur kom fram letrozol 2,5 mg í hag samanborið við megestrolacetat, á heildar hlutlægu æxlissvörunarhlutfalli (24% samanborið við 16%, $P=0,04$) og á tímalengd þar til meðferð hætti að virka ($P=0,04$). Ekki var marktækur munur á meðferðunum hvað varðar heildarlifun ($P=0,2$).

Í síðari rannsókninni var ekki marktækur munur á svörunarhlutfalli milli letrozols 2,5 mg og aminoglutetimids ($P=0,06$). Letrozol 2,5 mg hafði tölfræðilega yfirburði samanborið við aminoglutetimid hvað varðar tímalengd fram að versnun sjúkdóms ($P=0,008$), tíma þar til meðferð hættir að virka ($P=0,003$) og heildarlifun ($P=0,002$).

Brjóstakrabbamein hjá körlum

Notkun {Sérheiti} hjá karlmönnum með brjóstakrabbamein hefur ekki verið rannsökuð.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Letrozol frásogast hratt og vel úr meltingarvegi (heildarnýting var að meðaltali 99,9%). Matur dregur lítills háttar úr frásogshraða (miðgildi $t_{\max}$: 1 klst. á fastandi maga en 2 klst. með mat; og meðalgildi $C_{\max}$: $129 \pm 20,3$ nmól/l á fastandi maga samanborið við $98,7 \pm 18,6$ nmól/l með mat) en heildarfrásög (AUC) breytist ekki. Þessi óverulegu áhrif á frásogshraðann eru ekki talin skipta klínísku máli og því má taka letrozol án tillits til matmálmála.

Dreifing

Um 60% af letrozoli er bundið plasmapróteinum, einkum albúminum (55%). Þéttni letrozols í rauðum blóðkornum er um 80% af plasmapéttni. Þegar 2,5 mg af ^{14}C merktu letrozoli voru gefið, voru um 82% af geislavirkni í plasma vegna óbreytts efnisins. Altæk útsetning fyrir umbrotsefnum er því lítil. Letrozol dreifist hratt og í miklum mæli til vefja. Dreifingarrúmmál þess við jafnvægi er um $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Umbrot

Helsta brotthvarfsleið letrozols eru umbrot í lyfjafræðilega óvirka umbrotsefnið carbinol ($CL_m=2,1$ l/klst.) en ferlið er fremur hægt samanborið við blóðflæði um lifur (um 90 l/klst.). Cytokrómi P450 ísóensímín 3A4 og 2A6 reyndust geta breytt letrozoli í þetta umbrotsefni. Myndun minniháttar ógreindra umbrotsefna og beinn útskilnaður um nýru og með hægðum gegna aðeins smávægilegu hlutverki í heildarbrothvarfi letrozols. Innan 2 vikna eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir tíðahvörf voru gefin 2,5 mg af ^{14}C merktu letrozoli, skiluðu $88,2 \pm 7,6\%$ af geislavirkninni sér í þvagi og $3,8 \pm 0,9\%$ í hægðum. Að minnsta kosti 75% af geislavirkninni sem skilaði sér í þvagi á allt að 216 klst. ($84,7 \pm 7,8\%$ af skammtinum) var rakið til glúkúronsamtengingar carbinol umbrotsefnisins, um 9% til tveggja ógreindra umbrotsefna og 6% til óbreytts letrozols.

Lokahelmingunartími í plasma er um það bil 2 dagar. Þegar 2,5 mg eru gefin daglega næst jafnvægi innan 2 til 6 vikna. Plasmapéttni við jafnvægi er um 7-falt hærri en þéttni sem mælist eftir stakan 2,5 mg skammt, en 1,5 til 2 sinnum hærri en jafnvægisgildi reiknuð út frá mældri þéttni eftir stakan skammt, sem bendir til örlítills frávíks frá því að lyfjahvörf letrozols eftir 2,5 mg daglegan skammt séu línuleg. Vegna þess að jafnvægisþéttni helst til lengri tíma litið má álykta að ekki verði áframhaldandi uppsöfnun letrozols.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Aldur hafði engin áhrif á lyfjahvörf letrozols.

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn sem tók til 19 sjálfboðaliða með misjafna nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns á 24 klst.

var 9-116 ml/mín.) varð ekki vart við nein áhrif á lyfjahvörf letrozols eftir stakan 2,5 mg skammt.

Skert lifrarstarfsemi

Í áþekkri rannsókn sem náði til sjúklinga með misjafna lifrarstarfsemi, voru meðalgildi AUC hjá sjálfboðaliðum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh skor B) 37% hærri en hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi, en samt innan marka sem sáust hjá einstaklingum án skertrar lifrarstarfsemi. Í rannsókn þar sem lyfjahvörf letrozols eftir stakan skammt til inntöku hjá átta karlkyns þátttakendum með skorpulifur og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh skor C) voru borin saman við lyfjahvörf hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (N=8), hækkaði AUC um 95% og $t_{1/2}$ um 187%. Hjá þessum sjúklingum skal því nota {Sérheiti} með varúð og að undangengnu nákvæmu mati á hugsanlegri áhættu/ávinningi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í ýmsum forklínískum rannsóknum á öryggi, sem gerðar voru á hefðbundnum dýrategundum, komu ekki fram neinar vísbendingar sem bentu til eiturverkana, hvorki almennra eða á einstök markliffæri.

Letrozol reyndist hafa óverulegar bráðar eiturverkanir á nagdýr sem fengu allt að 2.000 mg/kg. Hjá hundum hafði letrozol í meðallagi alvarlegar eiturverkanir við 100 mg/kg.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum í allt að 12 mánuði má tengja helstu áhrifin sem komu í ljós við lyfjafræðileg áhrif efnisins. NAEL (no adverse effect level) var 0,3 mg/kg hjá báðum tegundunum.

Í *in vitro* og *in vivo*, rannsóknum á stökkbreytandi eiginleikum letrozols varð ekki vart við neitt sem benti til þess að það hefði eiturverkanir á erfðavísa.

Í 104 vikna rotturannsókn á krabbameinsvaldandi eiginleikum, varð ekki vart við nein meðferðartengd æxli hjá karlkyns rottum. Hjá kvenkyns rottum kom fram fækkun góðkynja og illkynja æxla í júgurvef við alla skammta letrozols.

Letrozol hafði eiturverkanir á fósturvísi og fóstur hjá ungafullum rottum eftir inntöku klínískra skammta. Hjá rottum sem fæddu lifandi fóstur var augin tíðni vansköpunar, þ.m.t. hvelft höfuð og samruni hryggjarliða á háls- og miðsvæði. Aukin tíðni vanskapaðra fóstura sást ekki hjá kanínum. Ekki er vitað hvort þetta voru óbeinar afleiðingar af lyfjafræðilegum eiginleikum letrozols (það bælir estrógenmyndun) eða bein áhrif letrozols (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Forklínískar athuganir voru takmarkaðar við þær sem tengdust þekktri lyfjafræðilegri verkun, sem eru einu upplýsingarnar hvað varðar öryggi sem skiptir máli fyrir notkun hjá mönnum, sem fást úr dýrarannsóknum.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.2 Ósamrýmanleiki

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.3 Geymslupól

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.5 Gerð íláts og innihald

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

{Sérheiti} og tengd heiti (sjá Viðauka I) styrkleiki lyfjaform [Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Letrozol

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.

Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um {Sérheiti} og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota {Sérheiti}
3. Hvernig nota á {Sérheiti}
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á {Sérheiti}
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um {Sérheiti} og við hverju það er notað

Upplýsingar um {Sérheiti} og hvernig það verkar

{Sérheiti} inniheldur virkt efni sem nefnist letrozol. Það tilheyrir flokki lyfja sem nefnist aromatasa-hemlar. Lyfið er notað til hormónameðferðar (eða „innkirtlameðferðar“) við brjóstakrabbameini. Estrógen, sem eru kynhormón kvenna, örva oft vöxt brjóstakrabbameins. {Sérheiti} dregur úr magni estrógena með því að hamla ensími (sem nefnist „aromatasi“) sem á þátt í nýmyndun estrógena og getur þannig mögulega hindrað vöxt brjóstakrabbameins sem þarf estrógen til þess að geta vaxið. Þar með hægir á fjölgun krabbameinsfrumna eða hún stöðvast og/eða það hægir á dreifingu þeirra um líkamann eða slík dreifing stöðvast.

Við hverju {Sérheiti} er notað

{Sérheiti} er notað við brjóstakrabbameini hjá konum sem eru komnar yfir tíðahvörf, þ.e. tíðablæðingar eru hættar.

Það er notað til að koma í veg fyrir endurkomu krabbameins. Hægt er að nota það sem fyrstu meðferð fyrir skurðaðgerð ef tafarlaust skurðaðgerð á ekki við eða sem fyrsta meðferð eftir skurðaðgerð á brjósti eða í framhaldi af fimm ára meðferð með tamoxifen. {Sérheiti} er einnig notað til að koma í veg fyrir að brjóstakrabbamein dreifist um líkamann hjá sjúklingum með langt genginn sjúkdóm.

Leitið upplýsinga hjá lækni vakni spurningar um hvernig {Sérheiti} verkar eða af hverju lyfinu var ávísað.

Verið getur að lækinn hafi ávísað lyfinu við öðrum sjúkdómi eða í öðrum skömmtum en tiltekið er í þessum fylgiseðli. Ávallt skal fylgja fyrirmælum læknis og leiðbeiningum á merkimiða frá lyfjabúð.

2. Áður en byrjað er að nota {Sérheiti}

Farið nákvæmlega eftir fyrirmælum læknisins. Vera má að þau séu frábrugðin því sem fram kemur í fylgiseðlinum.

Ekki má nota {Sérheiti}:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir letrozoli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6),
- ef þú hefur tíðablæðingar, þ.e. ef þú ert ekki komin yfir tíðahvörf,
- ef þú ert þunguð,
- ef þú hefur barn á brjósti.

Ef eitthvað af framangreindu á við **skal ekki taka lyfið og hafa samband við lækinn**.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en {Sérheiti} er notað.

- ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm,
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm,
- ef þú hefur fengið beinþynningu eða ef þú hefur beinbrotnað (sjá einnig “Eftirlit með meðferð með {Sérheiti}” í kafla 3).

Ef eitthvað af framangreindu á við **skal segja læknum frá því**. Læknirinn mun taka tillit til þessa varðandi meðferð með {Sérheiti}.

Börn og unglingar (yngri en 18 ára)

Börn og unglingar eiga ekki að nota þetta lyf.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Þeir sem eru 65 ára eða eldri mega nota lyfið og taka sama skammt eins og aðrir fullorðnir.

Notkun annarra lyfja samhliða {Sérheiti}

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar með talið lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

- Þú mátt einungis nota {Sérheiti} þegar þú ert komin yfir tíðahvörf. Hinsvegar ætti læknirinn að ræða við þig um notkun öruggra getnaðarvarna því hugsanlegt er að þú getir orðið þunguð meðan á meðferð með {Sérheiti} stendur.
- Þú mátt ekki nota {Sérheiti} ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti þar sem það getur skaðað barnið þitt.

Akstur og notkun véla

Konur sem finna fyrir sundli, þreytu, syfju eða almennri vanlíðan eiga hvorki að stunda akstur né notkun véla, fyrr en þetta er liðið hjá.

Hver og einn verður að leggja mat á getu sína til aksturs og starfa sem krefjast óskertrar árvekni. Eitt af því sem getur haft áhrif á slíkt er lyf, vegna verkunar sinnar eða aukaverkana. Lýsing á verkun og aukaverkunum er í öðrum köflum fylgiseðilsins. Lesið því allan fylgiseðilinn. Ef þörf er á skal ræða þetta við lækni eða lyfjafræðing.

{Sérheiti} inniheldur laktósa

{Sérheiti} inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef læknirinn hefur sagt þér að þú hafir óþol gagnvart sumum gerðum sykurs, skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur þetta lyf.

3. Hvernig nota á {Sérheiti}

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Venjulegur skammtur er ein tafla af {Sérheiti} einu sinni á dag. Með því að taka {Sérheiti} alltaf á sama tíma dagsins hjálpar þér að muna hvenær þú átt að taka lyfið.

Taka má töfluna með eða án fæðu og gleypa á töfluna í heilu lagi með glasi af vatni eða öðrum vökva.

Hve lengi nota á {Sérheiti}

Halda skal áfram að nota {Sérheiti} daglega svo lengi sem lækinn ráðleggur. Hugsanlega þarf að nota lyfið mánuðum eða árum saman. Vakni spurningar um hve lengi nota á {Sérheiti} skal leita upplýsinga hjá lækni.

Eftirlit með meðferð með {Sérheiti}

Einungis skal nota lyfið undir nákvæmu eftirliti læknis. Lækinn mun með reglulegu millibili fylgjast með sjúkdómnum til að ganga úr skugga um að meðferðin skili tilætluðum árangri.

{Sérheiti} getur valdið beinþynningu eða beineyðingu vegna þess að það dregur úr magni estrógena í líkamanum. Því má vera að lækinn láti mæla beinþéttina (leið til þess að fylgjast með beinþynningu) meðan á meðferð stendur og í kjölfar hennar.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of stór skammtur af lyfinu hefur verið notaður, eða ef barn hefur í ógáti tekið inn lyfið skal hafa samband við lækni, sjúkrahús eða eitrunarmiðstöð (sími 543 2222). Hafið umbúðir lyfsins við höndina. Vera má að veita þurfi meðferð.

Ef gleymist að taka {Sérheiti}

- Ef nánast er komið að næsta skammti (t.d. innan 2 til 3 klst.) skal sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt eins og til stóð.
- Ef framangreint á ekki við skal taka skammtinn sem gleymdist um leið og þú manst eftir honum og taka síðan næsta skammt eins og til stóð.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota {Sérheiti}

Ekki skal hætta notkun {Sérheiti} nema að ráði læknis. Sjá einnig kaflann „Hve lengi nota á {Sérheiti}”.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Flestar aukaverkanirnar eru vægar til í meðallagi alvarlegar og hverfa yfirleitt eftir nokkra daga eða vikur frá því meðferðin hófst.

Vera má að sumar aukaverkanirnar, t.d. hitakóf, hárlos eða blæðingar frá fæðingarvegi stafi af estrógenskortum í líkamanum.

Ekki er ástæða til að hafa of miklar áhyggjur af eftirfarandi lista yfir aukaverkanir. Vera má að engin þeirra komi fram.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar:

Mjög sjaldgæfar eða sjaldgæfar (þ.e. þær geta komið fyrir hjá 1 til 100 af hverjum 10.000 sjúklingum):

- Máttleysi, lömun eða tilfinningarleysi í líkamanum (sérstaklega í handlegg eða fótlegg), skert samhæfing hreyfinga, ógleði, eða tal- eða öndunarerfiðleikar (vísbinding um heilakvilla, t.d. heilaslag).
- Skyndilegur og mikill verkur fyrir brjósti (vísbinding um hjartakvilla).
- Öndunarerfiðleikar, brjóstverkur, yfirlið, hraður hjartsláttur, húðblámi eða skyndilegur verkur í handlegg, fótlegg eða fæti (vísbinding um að blóðtappi geti hafa myndast).
- Þroti og roði með bláæð sem er mjög viðkvæm og jafnvel sárt að koma við hana.
- Hár hiti, kuldahrollur eða munnsár vegna sýkinga (of fá hvít blóðkorn).
- Mikil og þrálát þokusýn.

Ef eitthvað af framangreindu kemur fram skal tafarlaust segja læknum frá því.

Einnig skal segja læknum tafarlaust frá því ef eitthvert eftirtalinna einkenna kemur fram meðan á meðferð með {Sérheiti} stendur:

- Þroti, einkum í andliti og koki (merki um ofnæmisviðbrögð).
- Gul húð og augu, ógleði, lysterleysi, dökkleitt þvag (merki um lifrabólgu).
- Útbrot, húðroði, blöðrumyndun á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hiti (merki um húðsjúkdóm).

Sumar aukaverkanir eru mjög algengar. Þær geta komið fyrir hjá fleiri en 10 af hverjum 100 sjúklingum.

- Hitakóf
- Aukning kólesteróls (of mikið kólesteról í blóðinu)
- Þreyta
- Aukin svitamyndun
- Verkur í beinum og liðum (liðverkur)

Ef einhver þessara aukaverkana hefur veruleg áhrif á þig skal segja lækni frá því.

Sumar aukaverkanir eru algengar. Þær geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 sjúklingum.

- Húðútbrot
- Höfuðverkur
- Sundl
- Lasleiki (almenn vanlíðan)
- Meltingarfærakvillar t.d. ógleði, uppköst, meltingartruflun, hægðatregða, niðurgangur
- Aukin matarlyst eða minnkuð matarlyst
- Vöðvaverkir
- Beinþynning eða beineyðing sem stundum getur leitt til beinbrota (sjá einnig „Eftirlit með meðferð með {Sérheiti} í kafla 3“)
- Þroti á handleggjum, höndum, fótum, öklum (bjúgur)
- Þunglyndi
- Þyngdaaukning
- Hárlos
- Hækkaður blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Kviðverkur
- Húðþurrkur
- Blæðing frá leggöngum

Ef einhver þessara aukaverkana hefur veruleg áhrif á þig skal segja lækni frá því.

Aðrar aukaverkanir eru sjaldgæfar. Þær geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 sjúklingum.

- Taugakvillar t.d. kvíði, taugaveiklun, skapstyggð, syfja, minnistruflanir, svefnhöfði, svefnleysi
- Skert tilfinningarnæmi, einkum skert snertiskyn
- Augnakvillar t.d. þokusýn, erting í auga
- Hjartsláttarónot, hraður hjartsláttur
- Húðkvillar t.d. kláði (ofsakláði)
- Útferð frá leggöngum eða þurrkur í leggöngum
- Stirðir liðir (liðbólga)
- Brjóstverkur
- Hækkaður líkamshiti
- Þorsti, breytt bragðskyn, munnþurrkur
- Þurrkur í slímhúðum
- Minnkuð líkamspýngd
- Þvagfærasýking, aukin tíðni þvagláta
- Hósti
- Aukið magn ensíma

Ef einhver þessara aukaverkana hefur veruleg áhrif á þig skal segja lækni frá því.

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Þar með er hægt að tilkynna aukaverkanir til Lyfjastofnunar og bæta þannig þekkingu á aukaverkunum.

Sjúklingar og aðstandendur þeirra geta einnig tilkynnt aukaverkanir beint til Lyfjastofnunar. Leiðbeiningar eru á heimasíðu Lyfjastofnunar (sjá „Aukaverkanir“) www.lyfjastofnun.is

5. Hvernig geyma á {Sérheiti}

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

{Sérheiti} inniheldur

- Virka innihaldsefnið er letrozol. Hver filmhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg af letrozoli.
- Önnur innihaldsefni eru [Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Lýsing á útliti {Sérheiti} og pakkningastærðir

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Þetta lyf hefur markaðsleyfi í löndum Evrópska efnahagssvæðisins undir eftirfarandi heitum:

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]