

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Letrozole Bluefish 2,5 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg af letrozoli.

Hver tafla inniheldur 61,5 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Letrozole Bluefish eru gular, kringlóttar, 6,1 mm ($\pm 0,2$ mm) í þvermál, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- Viðbótarmeðferð (adjuvant treatment) fyrir konur eftir tíðahvörf, með hormónaviðtaka jákvætt ífarandi brjóstakrabbamein, 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 sem 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 áður hafa fengið meðferð með andestrogenum.
- 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 hormónaviðtaka-neikvætt brjóstakrabbamein.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir og aldraðir sjúklingar

Ráðlagður skammtur af Letrozole Bluefish er 2,5 mg einu sinni á dag. Nota má sama skammt handa öldruðum.

Hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein eða brjóstakrabbamein með meinvörpum skal halda meðferð með Letrozole Bluefish áfram þar til staðfest er að sjúkdómurinn fari versnandi.

Fyrir viðbótarmeðferð og framlengda viðbótarmeðferð, skal halda meðferð með Letrozole Bluefish áfram í 5 ár, eða þar til æxlið 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 Letrozole Bluefish í 4 til 8 mánuði til að ná fram ákjósanlegri æxlisminnkun. Ef svörun er ekki nægileg, skal stöðva meðferð með Letrozole Bluefish og tímasetja skurðaðgerð og/eða ræða frekari meðferðarmöguleika við sjúkling.

Börn

Letrozole Bluefish er ekki ráðlagt til notkunar hjá börnum og unglingum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Letrozole Bluefish 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 Letrozole Bluefish hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ef úthreinsun kreatínins er ≥ 10 ml/mín. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um skerta nýrnastarfsemi þegar úthreinsun kreatínins er minni en 10 ml/mín. (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

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

Lyfjagjöf

Letrozol Bluefish er ætlað til inntöku og má taka með eða án fæðu.

Ef gleymist að taka skammt skal taka hann um leið og sjúklingurinn man eftir því. Ef það er hins vegar nánast komið að næsta skammti (innan við 2 eða 3 klst.) skal sleppa skammtinum sem gleymdist og sjúklingurinn skal aftur fylgja venjulegri skammtaáætlun. Ekki má tvöfalda skammt, því ef dagsskammtur fór umfram ráðlagðan skammt, sem er 2,5 mg, kom fram aukning á altækri útsetningu sem var ekki í réttu hlutfalli við skammtinn (over-proportionality) (sjá kafla 5.2).

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 hefst með Letrozole Bluefish. Einungis konur með innkirtlastarfsemi eins og hún er eftir tíðahvörf skulu fá meðferð með Letrozole Bluefish.

Skert nýrnastarfsemi

Letrozole Bluefish hefur ekki verið rannsakað hjá nægum fjölda sjúklinga með úthreinsun kreatínins minni en 10 ml/mín. Leggja skal ítarlegt mat á hugsanlegan ávinning/áhættu hjá slíkum sjúklingum áður en meðferð með Letrozole Bluefish 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 náið eftirlit með slíkum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Áhrif á bein

Letrozole Bluefish er öflugt estrogenlækkandi lyf. Hjá konum með sögu um beinþynningu og/eða beinbrot, sem og hjá konum sem eru í aukinni hættu á beinþynningu, skal meta beinþéttni áður en viðbótarmeðferð eða framlengd viðbótarmeðferð hefst. Fylgjast skal með konunum á meðan meðferð með letrozoli varir og eftir að henni lýkur. Hefja skal meðferð eða fyrirbyggjandi meðferð við beinþynningu, eftir því sem við á, og nákvæmt eftirlit viðhaft. Hvað varðar viðbótarmeðferð má einnig íhuga raðbundna meðferðaráætlun (letrozol í 2 ár og í kjölfarið tamoxifen í 3 ár) háð öryggisupplýsingum (safety profile) sjúklingsins (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.1).

Sinabólga og sinaslit

Sinabólga og sinaslit (mjög sjaldgæft) getur komið fyrir. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum og grípa verður til viðeigandi ráðstafana (t.d. hreyfingarleysi) vegna skemmdu sinarinnar (sjá kafla 4.8).

Önnur varnaðarorð

Forðast skal samhliðanotkun Letrozole Bluefish með tamoxifen, öðrum andestrógenum eða öðrum meðferðum sem innihalda estrógen, þar sem þessi lyf geta dregið úr lyfjafraðilegum áhrifum letrozols (sjá kafla 4.5).

Lyfið inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með sjaldgæft arfgengt galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa skulu ekki nota lyfið.

Letrozole Bluefish inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri Letrozole 2,5 mg filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

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.

Sem stendur liggur ekki fyrir nein klínísk reynsla af notkun letrozols samhliða estrógenum eða öðrum krabbameinslyfjum, öðru en tamoxifen. Tamoxifen, önnur andestrógen eða meðferðir með lyfjum sem innihalda estrógen geta dregið úr lyfjafraðilegum 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 cytochrom P450 ísóensímum 2A6 og í nokkrum mæli 2C19, en klínískt mikilvægi þessa er óþekkt. Því 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. phenytoin, clopidrogel).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur við tíðahvörf eða á barneignaraldri

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

Meðganga

Samkvæmt reynslu af notkun lyfsins hjá konum þar sem einstök tilfelli af fæðingargöllum (samruni

skapabarma, tvíræð kynfæri (ambiguous genitalia)) hafa komið fram, er hugsanlegt að Letrozole Bluefish valdi meðfæddri vansköpun ef það er notað á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkun á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Letrozole Bluefish á meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Brjóstagjöf

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

Ekki má nota Letrozole Bluefish á 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 aukinni 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

Letrozole Bluefish hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þar sem vart hefur orðið við þreytu og sundl hjá sjúklingum í meðferð með letrozoli 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 letrozols byggist aðallega á upplýsingum sem fengist hafa í klínískum rannsóknum. Allt að því þriðjungur sjúklinga sem fengu meðferð með letrozoli við krabbameini með meinvörpum og u.þ.b. 80% sjúklinga sem fengu viðbótarmeðferð, sem og framlengda viðbótarmeðferð fengu aukaverkanir. Meirihluti aukaverkananna kom fram á fyrstu vikum meðferðarinnar.

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

Mikilvægar aukaverkanir sem geta komið fram við notkun letrozols 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.

Listi yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana letrozols er aðallega byggð á gögnum úr klínískum rannsóknum.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir, tilgreindar í töflu 1, í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu letrozols:

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 blöðrur og separ)	
Sjaldgæfar:	Æxlisverkir ¹
Blóð og eitlar	
Sjaldgæfar:	Hvítfrumnafæð
Önæmiskerfi	
Tíðni ekki þekkt:	Bráðaofnæmi

Efnaskipti og næring	
Mjög algengar:	Kólesterólhækkun
Algengar:	Lystarleysi (anorexia), aukin matarlyst
Geðræn vandamál	
Algengar:	Punglyndi
Sjaldgæfar:	Kvíði (þar með talin taugaveiklun), skapstyggi
Taugakerfi	
Algengar:	Höfuðverkur, sundl
Sjaldgæfar:	Svefnhöfgi, svefnleysi, skert minni, tilfinningartruflun (þar með talinn náladofi, snertiskynsminnkun), truflun á bragðskyni, heilablóðfall (cerebrovascular accident), heilkenni úlnliðsganga (carpal tunnel syndrome)
Augu	
Sjaldgæfar:	Drer, augnering, þokusýn
Hjarta	
Algengar:	Hjartsláttarónot ¹
Sjaldgæfar:	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	Háþrýstingur
Sjaldgæfar:	Segabláæðabólga (bæði í grunnlægum og djúpum bláæðum)
Mjög sjaldgæfar:	Lungnablóðrek, segamyndun í slagæðum, fleygdrep í heilæðum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar:	Mæði, hósti
Meltingarfæri	
Algengar:	Ógleði, meltingartruflanir ¹ , hægðatregða, kviðverkur, niðurgangur, uppköst
Sjaldgæfar:	Munnþurrkur, munnbólga ¹
Lifur og gall	
Sjaldgæfar:	Aukning lifrarendisíma, gallrauðadreyri og gula
Tíðni ekki þekkt:	Lifrabólga
Húð og undirhúð	
Mjög algengar:	Aukin svitamyndun
Algengar:	Hárlos, útbrot (þar með talin með roða, dröfnuörðum, psoriasislík og með blöðrum), þurr húð
Sjaldgæfar:	Kláði, ofsakláði
Tíðni ekki þekkt:	Ofnæmisbjúgur, eitrunardreplos húðþekju, regnbogaróðasótt
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar:	Liðverkir
Algengar:	Vöðvaverkir, beinverkir ¹ , beinþynning, beinbrot, liðagigt
Sjaldgæfar	Sinabólga
Mjög sjaldgæfar	Sinaslit
Tíðni ekki þekkt	Gikkfingur (trigger finger)
Nýru og þvægfæri	
Sjaldgæfar:	Aukin tíðni þvægláta
Æxlunarferfi 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 talið þróttleysi, lasleiki)
Algengar:	Bjúgur á útlimum, brjóstverkur
Sjaldgæfar:	Útbreiddur bjúgur, þurrkur í slímhúðum, þorsti, hækkaður líkamshiti
Rannsóknaniðurstöður	

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 letrozoli einu sér og meðferð með tamoxifeni einu sér og á raðbundinni meðferðaráætlun með letrozoli-tamoxifeni:

Tafla 2 Viðbótarmeðferð með letrozoli einu sér borin saman við meðferð með tamoxifeni einu sér – aukaverkanir með marktækan mun.

	Letrozol, tíðnihlutfall		Tamoxifen, tíðnihlutfall	
	N=2.448		N=2.447	
	Á meðan á meðferð stendur (miðgildi 5 ár)	Á hvaða tímapunkti sem er eftir slembiröðun (miðgildi 8 ár)	Á meðan á meðferð stendur (miðgildi 5 ár)	Á hvaða tímapunkti sem er eftir slembiröðun (miðgildi 8 ár)
Beinbrot	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Beinþynning	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Blóðsegarek	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Hjartadrep	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Ofvöxtur legslímu / legslímukrabbamein	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

Athugið: „Á meðan á meðferð stendur“ felur í sér 30 daga eftir síðasta skammt. „Á hvaða tímapunkti sem er“ felur í sér eftirfylgnitímabil eftir að rannsóknarmeðferð lýkur eða henni er hætt.

Munurinn byggðist á áhættuhlutföllum og 95% öryggisbilum.

Tafla 3 Raðbundin meðferðaráætlun borin saman við meðferð með letrozoli einu sér – aukaverkanir með marktækan mun.

	Meðferð með letrozoli einu sér	Letrozol->tamoxifen	Tamoxifen->Letrozol
	N=1.535	N=1.527	N=1.541
	5 ár	2 ár-> 3 ár	2 ár-> 3 ár
Beinbrot	10,0%	7,7%*	9,7%
Kvillar sem tengjast frumufjölgun í legslímu	0,7%	3,4%**	1,7%**
Kólesterólhækkun	52,5%	44,2%*	40,8%*
Hitakóf	37,6%	41,7%**	43,9%**
Blæðing frá leggöngum	6,3%	9,6%**	12,7%**

* Marktækt lægri í meðferð með letrozoli einu sér
 ** Marktækt hærrí en í meðferð með letrozoli 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 tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir fyrir letrozol 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 heilablóðfalls/skammvinnra blóðþurrðarkasta (2,1% samanborið við 1,9%).

Hjá þeim sem fengu framlengda viðbótarmeðferð með letrozoli (miðgildi meðferðarlengdar 5 ár) og lyfleysu (miðgildi meðferðarlengdar 3 ár) var tilkynnt um 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/skammvinnnt 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 um stoðkerfi, þegar lyfið var notað sem viðbótarmeðferð, í töflu 2.

Meðal þeirra sem fengu framlengda viðbótarmeðferð, fengu marktækt fleiri sjúklingar sem meðhöndlaðir voru með letrozoli 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 letrozol samanborið við 3 ár hjá lyfleysuhópnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunnar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá einstaka tilvikum um ofskömmtnun með letrozoli.

Ekki er þekkt nein sértæk meðferð við ofskömmtnun. Veita skal stuðningsmeðferð og meðferð í samræmi við einkenni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Innkirtlalyf. Andhormón og skyld efni: Aromatasahemlar, ATC flokkur: L02B G04.

Lyfhrif

Stöðvun estrogenmiðlaðrar vaxtarörvunar er forsenda þess að æxli svari meðferð, þegar vöxtur æxlisvefjarins er háður því að estrogen séu til staðar og beitt er innkirtlameðferð.

Hjá konum eftir tíðahvörf myndast estrogen aðallega vegna verkunar ensímsins aromatasa sem breytir karlkynhormónunum frá nýrnahettum (fyrst og fremst androstendioni og testosteroni) í estron og estradiol. Því er hægt að bæla nýmyndun estrogena 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-cytochrom P450 og dregur þannig úr nýmyndun estrogena 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 sermisþétni estrons og estradiols um 75%, 78% og 78%, miðað við upphafsgildi. Hámarksbæling fæst eftir 48-78 klst.

Hjá konum eftir tíðahvörf sem eru með langt gengið brjóstakrabbamein, hafa daglegir 0,1 mg til 5 mg skammtar í för með sér bælingu á plasmabéttni estradiols, estrons og estronsúlfats um 75-95% af upphafsgildi hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð. Við skammta sem eru 0,5 mg eða stærri fara mörg gildi estrons og estronsúlfats niður fyrir greiningarmörk, sem bendir til þess að meiri estrogenbæling fáið með slíkum skömmtum. Estrogenbælingin hélst allan tímann 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 plasmabéttni hydrocortisons, aldosterons, 11-deoxyhydrocortisons, 17-hydroxyprogesterons eða ACTH né hvað varðar reninvirkni 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 sykurstereum eða saltstereum ekki nauðsynleg.

Hvorki varð vart við breytingar á plasmabéttni androgena (androstendions og testosterons) hjá heilbrigðum konum eftir tíðahvörf eftir stakan 0,1 mg, 0,5 mg og 2,5 mg skammt af letrozoli né á plasmabéttni androstendions meðal sjúklinga eftir tíðahvörf sem fengu daglega 0,1 mg til 5 mg skammta. Þetta bendir til þess að hömlun á nýmyndun estrogens leiði ekki til uppsöfnunar á forstigsefnum androgena. Letrozol hefur hvorki áhrif á plasmabéttni 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 konur sem komnar voru yfir tíðahvörf og voru með brjóstakrabbamein, jákvætt fyrir hormónaviðtökum, hvort sem það hafði borist til eitla í brjósti eða hollhönd eða ekki (early breast cancer), slembiraðað í einhverja af eftirtöldum meðferðum:

- A. tamoxifen í 5 ár.
- B. letrozol í 5 ár.
- C. tamoxifen í 2 ár og síðan letrozol í 3 ár.
- D. letrozol 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 fjarlægra meinvarpa (distant disease free survival (DDFs)), heildarlifun (overall survival (OS)), lifun án útbreidds sjúkdóms (systemic disease free survival (SDFS)), ífarandi brjóstakrabbamein í hinu brjóstinu og tími fram að endurkomu brjóstakrabbameins.

Niðurstöður varðandi meðferðararangur 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 letrozol 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

	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	Áhættu- hlutfall (95% CI) P	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	Áhættu- hlutfall (95% CI) P
Lifun án sjúkdóms (fyrsti endapunktur) - atvik (skilgreining samkvæmt rannsóknarlýsingu)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Heildarlifun (annar endapunktur) - fjöldi dauðsfalla	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

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 96 mánuðir (eingöngu einlyfjameðferðarhópar)

Langtíma upplýsingar um verkun einlyfjameðferðar með letrozoli 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: Lifun án sjúkdóms (DFS) og heildarlifun við miðgildi eftirfylgni sem var 96 mánuðir (ITT þýði)

	Letrozol N=2,463	Tamoxifen N=2,459	Áhættuhlutfall¹ (95% CI)	P-gild
Lifun án sjúkdóms (DFS-tilvik) (aðal) ²	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
Tími fram að fjarlægu meinvörpi (auka)	301	342	0,86 (0,74; 1,01)	0,06
Heildarlifun (auka) - dauðsföll	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
Aðlöguð (censored) greining á DFS sjúkdóms ³	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Aðlöguð (censored) greining á heildarlifun ³	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

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, aðlagaðar (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 lifun án sjúkdóms, heildarlifun, lifun án útbreidds sjúkdóms eða lifun án fjarlæggra meinvarpa eftir víxlun samanborið við einlyfjameðferð (tafla 6).

Tafla 6 Greining á niðurstöðum varðandi raðbundna meðferð með tilliti til lifunar 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	1.460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Letrozol	1.464	249	-	-	-

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 lifun án sjúkdóms, heildarlifun, lifun án útbreidds sjúkdóms eða lifun án fjarlæggra 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 lifun án sjúkdóms (ITT STA-R þýði)

	Letrozol → Tamoxifen	Letrozol
Fjöldi sjúklinga	1.540	1.546
Fjöldi sjúklinga með DFS-tilvik (samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætlun)	330	319
Áhættuhlutfall ¹ (99% CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen²
Fjöldi sjúklinga	1.540	1.548
Fjöldi sjúklinga með DFS-tilvik (samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætlun)	330	353
Áhættuhlutfall ¹ (99% CI)	0,92 (0,75; 1,12)	

¹ Aðlagð eftir krabbameinslyfjameðferð (já/nei)

² 626 (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 lípið í sermi. Alls fengu 262 sjúklingar annað hvort 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 fyrir heildarbeinþéttni í mjöðm voru svipaðar og fyrir 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 lækun hélst í síðari heimsóknum í allt að 24 mánuði. Í letrozol hópnum voru gildi heildarkólesteróls tiltölulega stöðug, voru tölfræðilega marktæk, tamoxifen í hag, við sérhvern tímapunkt.

Framlengd viðbótarmeðferð (MA-17)

Í fjölsetra, tvíblindri slembaðri samanburðarrannsókn (MA-17) með lyfleysu sem í tóku þátt yfir 5.100 konur, komnar yfir tíðahvörf, með viðtakajákvætt brjóstakrabbamein eða frumkomið brjóstakrabbamein af óþekktri gerð, sem höfðu lokið viðbótarmeðferð með tamoxifen (4,5 til 6 ár), sem með slembivali fengu annað hvort letrozol eða lyfleysu í 5 ár.

Aðalendapunkturinn var lifun án sjúkdóms, skilgreint sem tími frá slembiröðun fram að fyrstu svæðisbundinni endurkomu sjúkdóms, fjarlægðu 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 letrozol 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: (letrozol 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 letrozol 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 letrozol. Lokagreiningin tók til 1.551 konu sem skipti frá lyfleysu yfir á letrozol eftir að miðgildi 31 mánuð (á bilinu 12 til 106 mánuði), eftir lok viðbótarmeðferðar með tamoxifen. Miðgildi meðferðarlengdar með letrozoli eftir skipti var 40 mánuðir.

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

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

	Miðgildi eftirfylgni 28 mánuðir ¹			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	90,5%	80,8%	-	88,8%	86,7%	-

eftir 5 ár						
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 viðbótar krabbameinslyfjameðferð.

³ Skilgreining í rannsóknaráætlun á tilvikum lifunar án sjúkdóms: Svæðisbundin endurkoma, fjarlægt meinvörp, 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 undirransókninni á beinum þar sem samhliða var gefið kalsíum og D-vítamín, var meiri minnkun á steinefnabéttni í beinum samanborið við upphafsgildi, hjá letrozoli samanborið við lyfleysu. Eini tölfræðilega marktæki munurinn kom fram eftir 2 ár og kom fram í heildar steinefnabéttni í beinum í mjöðmum (miðgildi lækkunar fyrir letrozol var 3,8% samanborið við 2,0% fyrir lyfleysu).

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

Í uppfærðu undirransókninni 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 letrozol en lyfleysu mestu óþægindin (oftast á fyrsta ári meðferðarinnar) af einkennum sem skapast af estrógenskortu – hitakófum og leggangapurkki. Einkenni sem ullu mestum óþægindum í báðum meðferðarhópnum voru vöðvaverkir, þar sem munurinn var tölfræðilega marktækur lyfleysuhópnum í hag.

Formeðferð (neoadjuvant treatment)

Tvíblind rannsókn (P024) var gerð hjá 337 konum eftir tíðahvörf með brjóstakrabbamein, sem var slembiraðað þannig að þær fengu annaðhvort letrozol 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/eða 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 letrozol á móti 36% hjá hópnum sem fékk tamoxifen ($P<0,001$). Þessar niðurstöður voru enn fremur staðfestar með ómskoðun (letrozol 35% á móti tamoxifen 25%, $P=0,04$) og brjóstamyndatöku (letrozol 34% á móti tamoxifen 16%, $P<0,001$). Alls fóru 45% sjúklinga sem fengu letrozol 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 letrozol og 17% sjúklinga sem fengu tamoxifen.

Meðferð sem fyrsta val

Í einni tvíblindri samanburðarrannsókn var letrozol 2,5 mg borið saman við tamoxifen 20 mg sem fyrsta val á meðferð fyrir konur eftir tíðahvörf með langt gengið brjóstakrabbamein. Hjá 907 konum var letrozol áhrifaríkara en tamoxifen hvað varðar tímalengd fram að versnun sjúkdóms (fyrsti

endapunktur) 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 úr eftirfylgni, miðgildi 32 mánuðir

Breyta	Tölfræði	Letrozole 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	0,72	
	(95% CI fyrir áhættuhlutfall)	(0,62, 0,83)	
		P<0,0001	
Hlutlægt svörunarhlutfall	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 hærra fyrir letrozol, hvort sem veitt hafði verið viðbótarmeðferð með andestrogeni eða ekki. Tími fram að versnun sjúkdóms var marktækt lengri við notkun letrozols, óháð aðalstaðsetningu sjúkdóms. Miðgildi tíma fram að versnun sjúkdóms var 12,1 mánuður fyrir letrozol og 6,4 mánuðir fyrir tamoxifen hjá sjúklingum sem voru aðeins með sjúkdóminn í mjúkvæf og miðgildi 8,3 mánuðir fyrir letrozol 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 eftir 36 mánuði. Miðgildi tíma fram að víxlun var 17 mánuðir (úr letrozol í tamoxifen) og 13 mánuðir (úr tamoxifen í letrozol).

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

Meðferð sem annað val:

Tvær klínískar samanburðarrannsóknir voru gerðar til að bera saman tvær skammtastærðir af letrozoli (0,5 mg og 2,5 mg) við megestrolacetat og aminoglutethimid, tilgreint í sömu röð, hjá konum eftir tíðahvörf með langt gengið brjóstakrabbamein, sem höfðu verið meðhöndlaðar með andestrogenum.

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 aminoglutethimids ($P=0,06$). Letrozol 2,5 mg hafði tölfræðilega yfirburði samanborið við aminoglutethimid hvað varðar tímalengd fram að versnun sjúkdóms ($P=0,008$), tíma þar til meðferð hætti að virka ($P=0,003$) og heildarlifun ($P=0,002$).

Brjóstakrabbamein hjá körlum

Notkun letrozols hjá karlmönnum með brjóstakrabbamein hefur ekki verið rannsökuð.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Letrozol frásogast hratt og vel úr meltingarvegi (heildarnýting var að meðaltali 99,9%).

Matur dregur lítilsháttar 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 vera klínískt mikilvæg og því má taka letrozol án tillits til matmálstíma.

Dreifing

Um 60% af letrozoli er bundið plasmapróteinum, einkum albúmíni (55%). Þétni letrozols í rauðum blóðkornum er um 80% af plasmaþétni. Þegar 2,5 mg af ^{14}C merktu letrozoli voru gefin, 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 $1,87 \pm 47$ 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.). Cytochrom P450 ísóensímín 3A4 og 2A6 reyndust geta breytt letrozoli í þetta umbrotsefni. Myndun lítilsháttar af óþekktum umbrotsefnum og beinn útskilnaður um nýru og með hægðum gegna aðeins smávægilegu hlutverki í heildarbrothvarfi letrozols. Innan 2 vikna eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir tíðahlvörf 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) voru rakin til glúkúronsamtengingar carbinol umbrotsefnisins, um 9% til tveggja óþekkra umbrotsefna og 6% til óbreytts letrozols.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími í plasma er um það bil 2 dagar. Þegar 2,5 mg eru gefin daglega næst jafnvægi innan 2 til 6 vikna. Plasmaþétni við jafnvægi er um 7-falt meiri en þétni sem mælist eftir stakan 2,5 mg skammt, en 1,5 til 2 sinnum meiri en jafnvægisgildi reiknuð út frá mældri þétni eftir stakan skammt, sem bendir til örhlítils fráviks frá því að lyfjahlvörf letrozols eftir 2,5 mg daglegan skammt séu línuleg. Þar sem jafnvægisþétni helst til lengri tíma litið má álykta að ekki verði áframhaldandi uppsöfnun letrozols.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf letrozols voru í réttu hlutfalli við skammt eftir staka skammta til inntöku sem voru allt að 10 mg (skammtabil: 0,01 til 30 mg) og eftir dagsskammta sem voru allt að 1,0 mg (skammtabil: 0,1 til 5 mg). Eftir 30 mg stakan skammt til inntöku var aukning á AUC gildi lítillega meiri en í réttu hlutfalli við skammt (over-proportional). Það að aukningin var meiri en í réttu hlutfalli við skammt er líklega afleiðing af metnun á brotthvarfi umbrotsefna. Jafnvægisþétni náðist eftir 1 til 2 mánuði við alla skammta sem voru rannsakaðir (0,1-5,0 mg á dag).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Aldur hafði engin áhrif á lyfjahlvörf letrozols.

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn á 19 sjálfboðaliðum með misjafna nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins á 24 klst. var 9-116 ml/mín.) varð ekki vart við nein áhrif á lyfjahlvörf letrozols eftir stakan 2,5 mg skammt. Til viðbótar við framangreinda rannsókn þar sem lagt var mat á áhrif skertrar nýrnastarfsemi á letrozol, var gerð skýribreytugreining (covariate analysis) á gögnum úr undirstöðurannsóknunum tveimur (rannsókn AR/BC2 og rannsókn AR/BC3). Útreiknuð úthreinsun kreatínins (CL_{Cr}) [rannsókn

AR/BC2 á bilinu: 19 til 187 ml/mín.; rannsókn AR/BC3 á bilinu: 10 til 180 ml/mín.] sýndi engin tölfraðilega marktæk tengsl milli lágilda letrozols í plasma við jafnvægi (C_{min}).

Ennfremur sýndu gögn úr rannsókn AR/BC2 og rannsókn AR/BC3 á meðferð sem öðru vali (second line) við brjóstakrabbameini með meinvörpum engar vísbendingar um aukaverkanir af letrozoli á CLcr eða skerðingu nýrnastarfsemi.

Því er ekki þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ($CLcr \geq 10$ ml/mín.). Litlar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi ($CLcr < 10$ ml/mín.).

Skert lifrarstarfsemi

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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.

Inntaka letrozols hjá kvenkyns rottum olli minni mökun og lægra hlutfalli þungunar og aukningu á fangláti fyrir hreiðrun.

Hvorki *in vitro* né *in vivo* rannsóknir á stökkbreytingargetu letrozols gáfu til kynna nein merki um eiturverkanir á erfðaeefni.

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

Í 104 vikna músarannsókn á krabbameinsvaldandi eiginleikum varð ekki vart við nein meðferðartengd æxli hjá karlkyns músum. Hjá kvenkyns músum kom fram almenn skammtaháð aukning á tíðni góðkynja kornafrumu - hulu æxla í eggjastokkum (ovarian granulosa theca cell tumors) við alla skammta af letrozoli sem voru rannsakaðir. Þessi æxli voru talin tengjast lyfjafræðilegri hömlun á nýmyndun estrógens og geta verið vegna aukins magns gulbússtýrihormóns (LH) sem er afleiðing minnkunar á estrógeni í blóðrásinni.

Letrozol hafði eiturverkun á fósturvísi og fóstur hjá ungafullum rottum eftir inntöku klínískra skammta. Hjá rottum sem fæddu lifandi fóstur var aukin 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 sem fást úr dýrarannsóknum sem skipta máli hvað varðar öryggi fyrir notkun hjá

mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Laktósaeinhýdrat

Maíssterkja

Örkristallaður sellulósi

Natríumsterkjuglýkólat (tegund A)

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat

Filmuhúð:

Makrógól

Hýprómellósa

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

Gulu járnnoxíð (E172)

Rauðu járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PE/PVDC-álþynnupakkingar.

Pakkingastærðir: 30 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bluefish Pharmaceuticals AB

P.O. Box 49013

100 28 Stockholm

Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 6. janúar 2012.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. janúar 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

16. ágúst 2023.