

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Letrozol Medical Valley 2,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans: letrozol.

En filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg letrozol.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 85,0 mg laktos

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Mörkgula, runda, lätt bikonvexa, fasade, cirka 6 mm i diameter, filmdragerade tabletter präglade med "5" på ena sidan och "H" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig hormonreceptorpositiv invasiv bröstcancer.
- Förlängd adjuvant behandling vid hormonberoende tidig invasiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som tidigare behandlats med standard adjuvant tamoxifenbehandling i 5 år.
- Primärbehandling av hormonberoende avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor.
- Avancerad bröstcancer efter recidiv eller vid progredierande sjukdom hos kvinnor i naturlig eller artificiellt inducerad postmenopausal endokrin status, som tidigare har behandlats med antiöstrogen.
- Neoadjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv, HER-2 negativ bröstcancer hos vilka kemoterapi inte är lämplig och omedelbar kirurgi inte är indicerad.

Effekt har inte påvisats hos patienter med negativ hormonreceptorstatus.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre patienter

Den rekommenderade dosen av Letrozol Medical Valley är 2,5 mg en gång dagligen. Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Hos patienter med avancerad eller metastaserad cancer bör behandling med Letrozol Medical Valley pågå tills tumörprogression påvisas.

Vid adjuvant och förlängd adjuvant behandling bör behandling med Letrozol Medical Valley pågå under 5 år eller tills tumörrecidiv inträffar, beroende på vad som inträffar först. Vid adjuvant behandling kan även sekventiell behandling övervägas (dvs letrozol i 2 år följt av tamoxifen i 3 år) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Neoadjuvant behandling med Letrozol Medical Valley kan pågå i 4 till 8 månader för att uppnå optimal tumörminskning. Om svaret är otillfredsställande, bör behandling med Letrozol Medical Valley avbrytas och operation planeras och/eller ytterligare behandlingsalternativ diskuteras med patienten.

Pediatrisk population

Letrozol Medical Valley är inte avsett för barn och ungdomar. Säkerhet och effekt för letrozol för barn i åldern upp till 17 år har inte ännu fastställts. Begränsade data är tillgängliga och ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Letrozol Medical Valley krävs hos patienter med njurinsufficiens och kreatininclearance ≥ 10 ml/min. Det finns inte tillräckligt med data tillgängligt för att ge doseringsrekommendationer vid nedsatt njurfunktion när kreatininclearance är lägre än 10 ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av Letrozol Medical Valley krävs hos patienter med mild till måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh A eller B). Det finns inte tillräckligt med data för patienter med grav leverfunktionsnedsättning. Patienter med grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) måste följas noggrant (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Letrozol Medical Valley ska tas peroralt och kan tas med eller utan mat.

En missad dos ska tas så snart som patienten kommer ihåg, men om det nästan är tid för nästa dos (inom 2 eller 3 timmar) ska den missade dosen hoppas över och patienten ska gå tillbaka till sitt vanliga doseringsschema. Doser ska inte dubbleras eftersom dagliga doser över den rekommenderade dosen på 2,5 mg har setts öka den systemiska exponeringen mer än proportionellt mot dosen (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Premenopausal endokrin status
- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Amning (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Menopausal status

Hos patienter med oklar menopausal status måste luteiniserande hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) och/eller östradiolnivåer utvärderas innan behandling med Letrozol Medical Valley påbörjas. Endast kvinnor med postmenopausal endokrin status bör ges Letrozol Medical Valley.

Nedsatt njurfunktion

Letrozol har inte undersökts hos tillräckligt många patienter med kreatininclearance under 10 ml/min. Den potentiella risken/nyttan för sådana patienter ska övervägas noga innan Letrozol Medical Valley ges.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) var den systemiska exponeringen och terminala halveringstiden ungefär fördubblad jämfört med friska frivilliga. Sådana patienter ska därför följas noggrant (se avsnitt 5.2).

Effekter på benvävnad

Letrozol är ett potent östrogensänkande preparat. Kvinnor med tidigare frakturer och/eller osteoporos eller med ökad risk för osteoporos ska få en vederbörlig bentäthetsutvärdering innan adjuvant eller förlängd adjuvant behandling påbörjas, samt regelbundet följas upp under och efter behandlingen med letrozol. Behandling eller profylax av osteoporos bör sättas in vid behov och därefter följas noggrant. Vid adjuvant behandling kan även sekventiell behandling (letrozol i 2 år följt av tamoxifen i 3 år) övervägas utifrån patientens riskprofil (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

Tendinit och senbristning

Tendinit och senbristningar (sällsynta) kan inträffa. Noga övervakning av patienterna och lämpliga åtgärder (t.ex. immobilisering) måste inledas för den påverkade senan (se avsnitt 4.8)

Andra varningar

Samtidig administrering av Letrozol Medical Valley och tamoxifen, andra antiöstrogener eller östrogeninnehållande behandlingar bör undvikas eftersom dessa substanser kan minska letrozols farmakologiska verkan (se avsnitt 4.5).

Denna produkt innehåller laktos och natrium

Eftersom tablettorna innehåller laktos, bör patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd inte använda Letrozol Medical Valley: galaktosintolerans, allvarlig laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett på 2,5 mg, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolism av letrozol medieras delvis av CYP2A6 och CYP3A4. Cimetidin, en svag, ospecifik hämmare av CYP450-enzym, påverkade inte plasmakoncentrationerna av letrozol. Effekten av potentia CYP450-hämmare är okänd.

Det finns ännu ingen klinisk erfarenhet av användningen av letrozol i kombination med östrogener eller andra cancerläkemedel än tamoxifen. Tamoxifen, andra antiöstrogener eller östrogeninnehållande behandlingar kan minska letrozols farmakologiska verkan. Det har dessutom visats att samtidig administrering av tamoxifen och letrozol leder till betydligt sänkta plasmakoncentrationer av letrozol. Samtidig administrering av letrozol och tamoxifen, andra antiöstrogener eller östrogener bör undvikas.

In vitro hämmar letrozol cytokrom P450-isoenzymerna 2A6 och, i viss mån, 2C19 men den kliniska betydelsen av detta är okänd. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig administrering

av letrozol och läkemedel vars nedbrytning huvudsakligen är beroende av dessa isoenzymer och vars terapeutiska bredd är liten (t.ex. fenytoin, klopido­grel).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Perimenopausala kvinnor eller kvinnor som kan bli gravida

Letrozol Medical Valley ska endast användas till kvinnor med klart etablerad postmenopausal status (se avsnitt 4.4). Eftersom det finns rapporter om kvinnor som har fått tillbaka ovariell funktion under behandling med letrozol trots en klart postmenopausal status vid behandlingsstart, måste läkaren vid behov diskutera lämpliga preventivmetoder med patienten

Graviditet

Baserat på erfarenhet från människa, hos vilka enstaka fall av kongenitala missbildningar (labiafusion, tvetydiga genitalier) har förekommit, kan letrozol orsaka kongenitala missbildningar när det ges under graviditeten. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Letrozol Medical Valley är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Det är okänt om letrozol och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjöl­k. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Letrozol Medical Valley är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Letrozol verkar farmakologiskt genom att via aromatashämning minska produktionen av östrogen. Hos premenopausala kvinnor leder hämning av östrogensyntesen till att nivåerna av gonadotropin (LH, FSH) ökar. Ökade FSH-nivåer stimulerar i sin tur follikeltillväxt och kan inducera ovulation.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Letrozol har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom trötthet och yrsel har observerats vid användning av letrozol och somnolens har rapporterats som mindre vanligt, rekommenderas försiktighet vid framförande av fordon och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsfrekvenserna för letrozol baseras huvudsakligen på data från kliniska studier.

Biverkningar sågs hos upp till cirka en tredjedel av de patienter som behandlades med letrozol för metastaserad sjukdom och hos cirka 80% av patienterna som fick adjuvant behandling eller förlängd adjuvant behandling. De flesta biverkningarna uppträdde under de första behandlingsveckorna.

De vanligast förekommande biverkningarna i kliniska studier var blodvällningar, hyperkolesterolemi, artralgi, trötthet, ökad svettning och illamående.

Övriga andra biverkningar som kan förekomma med letrozol är: skelettrelaterade biverkningar såsom benskörhet och/eller benfrakturer och kardiovaskulära biverkningar (inklusive cerebrovaskulära och tromboemboliska). Förekomsten av dessa biverkningar anges i tabell 1.

Biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvenserna för letrozol baseras huvudsakligen på data från kliniska studier.

Läkemedelsbiverkningarna i tabell 1 har rapporterats vid kliniska prövningar och efter försäljningsgodkännande av letrozol.

Tabell 1

Biverkningarna är rangordnade efter frekvens, med de vanligast förekommande först, enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga:	Urinvägsinfektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Mindre vanliga:	Tumörsmärta ¹
Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga:	Leukopeni
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens:	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga:	Hyperkolesterolemi
Vanliga:	Minskad aptit, ökad aptit
Psykiska störningar	
Vanliga:	Depression
Mindre vanliga:	Ångest (inklusive nervositet), irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga:	Huvudvärk, yrsel
Mindre vanliga:	Sömnighet, sömnlöshet, minnesförsämring, dysestesi (inklusive parestesi, hypoestesi), dysgeusi, cerebrovaskulär sjukdom, karpaltunnelsyndrom
Ögon	
Mindre vanliga:	Katarakt, ögonirritation, dimsyn
Hjärtat	
Vanliga:	Palpitationer ¹
Mindre vanliga:	Takykardi, ischemisk hjärtsjukdom (inklusive debut av eller förvärrad kärlkramp, kärlkramp som kräver kirurgi, hjärtinfarkt och ischemi)
Blodkärl	
Mycket vanliga:	Blodvallningar
Vanliga:	Hypertoni
Mindre vanliga:	Tromboflebit (inklusive ytlig och djup tromboflebit)
Sällsynta:	Lungemboli, arteriell trombos, cerebral infarkt
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	Dyspné, hosta
Mag-tarmkanalen	
Vanliga:	Illamående, dyspepsi ¹ , förstoppning, buksmärta, diarré, kräkning

Mindre vanliga:	Muntorrhet, stomatit ¹
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	Förhöjda leverenzymmer, hyperbilirubinemi, gulsot
Ingen känd frekvens:	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Hyperhidros
Vanliga:	Alopeci, hudutslag (inklusive erytemiskt, makulopapulöst, psoriasislignande och vesikulärt utslag), torr hud
Mindre vanliga:	Klåda, urtikaria
Ingen känd frekvens:	Angioödem, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme
Muskulo-skeletala systemet och bindväven	
Mycket vanliga:	Artralgi
Vanliga:	Myalgi, skelettsmärta ¹ , osteoporos, frakturer, artrit
Mindre vanliga:	Tendinit
Sällsynta:	Senbristning
Ingen känd frekvens:	Triggerfinger
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Pollakisuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	Vaginalblödning
Mindre vanliga:	Vaginalflytning, vulvovaginal torrhet, bröstsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
Mycket vanliga:	Trötthet (inklusive asteni, sjukdomskänsla)
Vanliga:	Perifert ödem, bröstsmärta
Mindre vanliga:	Generaliserat ödem, torra slemhinnor, törst, feber
Undersökningar	
Vanliga:	Viktökning
Mindre vanliga:	Viktminskning

¹Biverkningar som enbart rapporterats vid metastaserad sjukdom.

För vissa biverkningar har påtagliga skillnader i den rapporterade frekvensen observerats vid adjuvant behandling. Följande tabeller innehåller information om signifikanta skillnader vid monoterapi med letrozol kontra tamoxifen och vid sekventiell behandling med letrozol och tamoxifen:

Tabell 2 Adjuvant behandling med letrozol i monoterapi mot tamoxifen i monoterapi – biverkningar med signifikanta skillnader

	Letrozol, incidens		Tamoxifen, incidens	
	N=2448		N=2447	
	Under behandling (Median 5 år)	När som helst efter randomisering (Median 8 år)	Under behandling (Median 5 år)	När som helst efter randomisering (Median 8 år)
Benfraktur	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Benskörhet	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Tromboemboliska biverkningar	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Hjärtinfarkt	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%

Endometriell hyperplasi / endometrie-cancer	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%
Obs: "Under behandling" inkluderar 30 dagar efter sista dosen. "När som helst" inkluderar uppföljningsperioden efter avslutad eller avbruten behandling. Skillnader baserades på riskkvoter och 95% konfidensintervall.				

Tabell 3 Sekventiell behandling mot letrozol i monoterapi – biverkningar med signifikanta skillnader

	Letrozol monoterapi	Letrozol ->tamoxifen	Tamoxifen->letrozol
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 år	2 år -> 3 år	2 år -> 3 år
Benfrakturer	10,0%	7,7%*	9,7%
Proliferativ endometriesjukdom	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hyperkolesterolemi	52,5%	44,2%*	40,8%*
Blodvallningar	37,6%	41,7%**	43,9%**
Vaginalblödning	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Signifikant färre med letrozol i monoterapi			
** Signifikant fler med letrozol i monoterapi			
Obs! Rapportperioden är behandlingstiden eller inom 30 dagar från avslutad behandling.			

Beskrivning av valda biverkningar

Hjärtat

Vid adjuvant behandling har följande biverkningar, utöver de data som presenteras i tabell 2, rapporterats för letrozol respektive tamoxifen (under en behandlingstid på 60 månader i median plus 30 dagar): kärlkramp som kräver kirurgi (1,0% mot 1,0%), hjärtsvikt (1,1% mot 0,6%), hypertoni (5,6% mot 5,7%), cerebrovaskulär sjukdom/transient ischemisk attack (2,1% mot 1,9%).

Vid förlängd adjuvant behandling har följande biverkningar rapporterats för letrozol (behandlingstid 5 år i median) respektive placebo (behandlingstid 3 år i median): kärlkramp som kräver kirurgi (0,8% mot 0,6%), debut av, eller förvärrad, kärlkramp (1,4% mot 1,0%), hjärtinfarkt (1,0% mot 0,7%), tromboemboliska biverkningar * (0,9% mot 0,3%), stroke/transitorisk ischemisk attack* (1,5% mot 0,8%).

För biverkningar markerade med * var skillnaden mellan de två behandlingsgrupperna statistiskt signifikant.

Skeletala systemet

Se tabell 2 för data om skelettrelaterade biverkningar vid adjuvant behandling.

Vid förlängd adjuvant behandling inträffade frakturer eller osteoporos hos signifikant fler patienter som behandlades med letrozol (benfrakturer 10,4% och osteoporos 12,2%) jämfört med placebo (5,8% och 6,4%). Behandlingstiden var i median 5 år för letrozol och 3 år för placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

4.9 Överdoser

Enstaka fall av överdosering av letrozol har rapporterats.

Det finns ingen känd behandling. Behandlingen bör vara symtomatisk och understödande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrin terapi. Antihormoner och relaterade medel: aromatashämmare, ATC-kod: L02BG04.

Farmakodynamisk effekt

I de fall där tillväxten av tumörvävnad är beroende av östrogen och där endokrin terapi används är elimination av östrogenmedierade tillväxtstimuli en förutsättning för tumörrespons. Hos postmenopausala kvinnor bildas östrogen huvudsakligen genom aktivitet av enzymet aromatas, som omvandlar androgener från binjuren, främst androstendion och testosteron, till östron och östradiol. Östrogensyntesen i perifer vävnad och i tumören kan därför undertryckas genom specifik hämning av enzymet aromatas.

Letrozol är en icke-steroid aromatashämmare. Letrozol hämmar enzymet aromatas genom kompetitiv bindning till hemgrupper i aromatascytkrom-P450, vilket resulterar i en minskning av östrogensyntesen i all vävnad där den förekommer.

Hos friska postmenopausala kvinnor reduceras serumnivåerna av östron och östradiol med 75-78% respektive 78% efter enkeldoser av 0,1 mg, 0,5 mg och 2,5 mg letrozol. Maximal hämning uppnås inom 48-78 timmar.

Hos postmenopausala patienter med avancerad bröstcancer sjunker plasmakoncentrationerna av östradiol, östron och östronsulfat med 75-95% av utgångsvärdet hos alla behandlade patienter efter dygnsdoser på 0,1 mg till 5 mg. Efter doser på 0,5 mg och högre ligger i många fall värdena på östron och östronsulfat under analysmetodernas detektionsgräns, vilket antyder att en kraftigare östrogenhämning uppnås med dessa doser. Östrogensuppressionen kvarstod under hela behandlingen hos samtliga patienter

Letrozol hämmar mycket specifikt aromatasaktiviteten. Hämning av binjurens steroidsyntes har inte observerats. Inga kliniskt relevanta förändringar av plasmakoncentrationen av kortisol, aldosteron, 11-deoxikortisol, 17-hydroxiprogesteron eller ACTH, eller av plasmareninaktiviteten har observerats hos postmenopausala patienter som behandlats med dygnsdoser av 0,1 till 0,5 mg letrozol. Vid ACTH-stimulering utförd efter 6 och 12 veckors behandling med dagliga doser på 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg och 5 mg kunde ingen minskning av aldosteron- eller kortisolproduktionen påvisas. Substitution med gluko- eller mineralkortikoider är följaktligen inte nödvändig

Inga förändringar i plasmakoncentrationen av androgener (androstendion och testosteron) har observerats hos friska postmenopausala kvinnor efter engångsdos av 0,1 mg, 0,5 mg och 2,5 mg letrozol. Detsamma gäller plasmakoncentrationen av androstendion hos postmenopausala patienter som dagligen behandlats med doser på 0,1- 5 mg. Detta indikerar att blockaden av östrogenbiosyntesen inte leder till ackumulering av androgena prekursorer. Plasmanivåerna av

LH och FSH påverkas inte av letrozol, inte heller thyreoideafunktionen mätt med TSH, T4 och T3-upptag.

Adjuvant behandling:

Studie BIG 1-98

BIG 1-98 var en dubbelblind multicenterstudie där över 8 000 postmenopausala kvinnor med tidig hormonreceptorpositiv bröstcancer randomiserades till någon av följande behandlingar:

A. Tamoxifen under 5 år; B. letrozol under 5 år; C. tamoxifen under 2 år följt av letrozol under 3 år; D. Letrozol under 2 år följt av tamoxifen under 3 år

Det primära effektmåttet var sjukdomsfri överlevnad (DFS). De sekundära effektmått var tid till fjärrmetastaser (TDM), fjärrmetastasfri överlevnad (DDFS), total överlevnad (OS), systemisk sjukdomsfri överlevnad (SDFS), invasiv kontralateral bröstcancer och tid till återfall i bröstcancer.

Effekten vid en uppföljningstid på 26 respektive 60 månader i median

Data i tabell 4 visar resultaten från den primära huvudanalysen baserat på data från monoterapigrupperna (A och B) samt data från de två grupper där byten skedde (C och D) med en behandlingstid på 24 månader i median och medianuppföljning på 26 månader och en behandlingstid på 32 månader i median och medianuppföljning på 60 månader.

5-års DFS-frekvens var 84% för letrozol och 81,4% för tamoxifen.

Tabell 4 Primär huvudanalys: Sjukdomsfri och total överlevnad vid medianuppföljning i 26 månader och medianuppföljning i 60 månader (ITT-population)

	Primär huvudanalys					
	Medianuppföljning 26 månader			Medianuppföljning 60 månader		
	Letrozol N=4003	Tamoxife n N=4007	HR ¹ (95% CI) <i>P</i>	Letrozol N=4003	Tamoxife n N=4007	HR ¹ (95% CI) <i>P</i>
Sjukdomsfri överlevnad (primär) - händelser (protokolldefinition ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Total överlevnad (sekundär)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)
Antal dödsfall						

HR = Hazard ratio; CI = konfidensintervall

¹ Logrank test, stratifierad för randomiseringsalternativ och användning av kemoterapi (ja/nej)

² DFS-händelser: lokalt-regionalt recidiv, fjärrmetastaser, invasiv kontralateral bröstcancer, annan primär malignitet (ej bröstcancer), icke cancerrelaterad död oavsett orsak.

Resultat vid monoterapi med en uppföljningstid på 96 månader i median (endast monoterapi armen)

Långtidsuppdatering enligt Monotherapy Arms Analysis (MAA) av effektiviteten av letrozol i monoterapi jämfört med tamoxifen i monoterapi (mediantid för adjuvant behandling: 5 år) redovisas nedan, tabell 5.

Tabell 5 Monotherapy Arms Analysis: Sjukdomsfri och total överlevnad vid en medianuppföljning på 96 månader (ITT-population)

	Letrozol N=2463	Tamoxifen N=2459	Hazard Ratio ¹ (95% CI)	P värde
Sjukdomsfri överlevnad (primärt) ²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Tid till fjärrmetastaser (sekundärt)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Total överlevnad (sekundärt) - dödsfall	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Censurerad analys av DFS ³	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Censurerad analys av OS ³	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

¹ Logrank test, stratifierad för randomiseringsalternativ och användning av kemoterapi (ja/nej)

² DFS-händelser: lokalt-regionalt recidiv, fjärrmetastaser, invasiv kontralateral bröstcancer, annan primär malignitet (ej bröstcancer), icke cancerrelaterad död oavsett orsak

³ Observationer i tamoxifengruppen censurerade vid tidpunkten för byte till letrozol.

Resultat vid sekventiell behandling (STA)

Analysen av sekventiell behandling (Sequential Treatments Analysis, STA) tar upp den andra primära frågeställningen i BIG 1-98, nämligen den om sekventiell behandling med tamoxifen och letrozol är bättre än monoterapi. Det fanns inga signifikanta skillnader i DFS, OS, SDFS eller DDFS från bytet med hänsyn till monoterapi (tabell 6).

Tabell 6 Resultat för sjukdomsfri överlevnad vid sekventiell behandling med letrozol som initial endokrin terapi (STA-populationsväxling)

	N	Antal händelser	Hazard ratio²	(97.5% konfidensintervall)	Cox modell P- värde
[Letrozol →]Tamoxifen	1460	254	1.03	(0,84, 1,26)	0,72
Letrozol	1464	249			

¹ Protokolldefinition, inklusive annan icke bröstcancer primär malignitet, efter byte/efter två år.

² Justerat för användning av kemoterapi.

Det fanns inga signifikanta skillnader i DFS, OS, SDFS eller DDFS i något av STA-resultaten från randomisering vid parvisa jämförelser (tabell 7).

Tabell 7 Resultat för sjukdomsfri överlevnad vid sekventiell behandling (ITT-STA-R-population) från randomisering (STA-R)

	Letrozol → Tamoxifen	Letrozol
Antal patienter	1540	1546
Antal patienter med DFS-händelser (protokolldefinition)	330	319
Hazard ratio ¹ (99% CI)	1,04 (0,85, 1,27)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen ²
Antal patienter	1540	1548
Antal patienter med DFS-händelser (protokolldefinition)	330	353
Hazard ratio ¹ (99% CI)	0,92 (0,75, 1,12)	

¹ Justerat för användning av kemoterapi (ja/nej)

² 626 patienter (40%) valde att byta från tamoxifen till letrozol efter studiens avblindning 2005

Studie D2407 är en öppen, randomiserad, multicenterstudie av säkerheten efter försäljningsgodkännande med syftet att jämföra effekterna av adjuvant behandling med letrozol och tamoxifen på bentätheten (BMD) och serumlipidprofiler. Totalt 262 patienter tilldelades antingen letrozol i 5 år eller tamoxifen 2 år följt av letrozol i 3 år.

Efter 24 månader sågs en statistiskt signifikant skillnad avseende primärt effektmått. Bentätheten i ländryggen (L2-L4) minskade med 4,1% för letrozol och ökade med 0,3% för tamoxifen (median)..

Ingen patient med en normal bentäthet vid studiestart utvecklade osteoporos efter 2 års behandling och endast en patient med osteopeni vid studiestart (T-poäng -1,9) utvecklade osteoporos under behandlingsperioden (bedömning via central granskning).

Resultaten för total bentäthet i höft var jämförbara med de för ländryggen, men mindre uttalade.

Efter 2 år sågs ingen signifikant skillnad mellan behandlingarna avseende andel frakturer, 15% för letrozol och 17% för tamoxifen.

Medianvärden för kolesterolnivåer i tamoxifengruppen sjönk med 16% efter 6 månader jämfört med utgångsvärdena och denna sänkning bibehölls vid senare besök fram till månad 24. I letrozolgruppen var de totala kolesterolnivåerna tämligen stabila över tid, vilket innebär en statistiskt signifikant skillnad till fördel för tamoxifen vid denna tidpunkt.

Förlängd adjuvant behandling (MA-17)

I en dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad multicenterstudie (MA-17) med fler än 5 100 postmenopausala kvinnor med primär bröstcancer där receptorstatus var positiv eller okänd, randomiserades patienterna, vilka hade slutförd adjuvant behandling med tamoxifen (4,5 till 6 år), till antingen letrozol eller placebo i 5 år.

Det primära effektmåttet var DFS (disease-free survival), definierat som tiden för första händelse av lokalt-regionalt recidiv, fjärrmetastaser eller kontralateral bröstcancer.

Den första planerade interimsanalysen utfördes vid en uppföljningstid på cirka 28 månader i median (25% av patienterna följdes upp i minst 38 månader) och visade att letrozol signifikant minskade risken för återfall i bröstcancer med 42% jämfört med placebo (HR 0,58, 95% CI 0,45; 0,76, $P=0,00003$). Denna nytta till fördel för letrozol observerades oavsett nodal status. Det fanns ingen signifikant skillnad i total överlevnad: (letrozol 51 dödsfall; placebo 62; HR 0,82; 95% CI 0,56, 1,19).

Efter den första interimsanalysen avblindades studien och fortsatte med öppen studiedesign och patienter i placeboarmen fick gå över till letrozol i upp till 5 år. Över 60% av de lämpliga patienterna (sjukdomsfria vid avblindning) valde att gå över till letrozol. I den slutliga analysen ingick 1 551 kvinnor som bytte från placebo till letrozol vid 31 månader i median (intervall 12-106 månader) efter avslutad adjuvant behandling med tamoxifen. Mediantiden för behandling med letrozol efter bytet var 40 månader.

Den slutliga analysen, med en medianuppföljning på 62 månader, bekräftar en signifikant minskning av risken för återfall i bröstcancer med letrozol.

Tabell 8 Sjukdomsfri och total överlevnad (modifierad ITT population)

Medianuppföljning 28 månader			Medianuppföljning 62 månader ¹		
Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95%CI) ² P-värde	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95%CI) ² P-värde

Sjukdomsfri överlevnad³	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45, 0,76)	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63, 0,89)
Händelser			0,00003			
4-års DFS frekvens	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Sjukdomsfri överlevnad³, inklusive död oavsett orsak						
Händelser	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77, 1,03)
5-års DFS frekvens	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
fjärrmetastaser händelser	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
Total överlevnad						
Dödsfall	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
Dödsfall ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = hazard ratio; CI = konfidensintervall

¹ När studien avblindades 2003 bytte 1 551 patienter i placebogrupper (60% av de som vara lämpade för byte – dvs var sjukdomsfria) till letrozol vid i median 31 månader efter randomisering. Analysen som visas här tar inte hänsyn till den selektiva övergången.

² Stratifierat efter receptorstatus, nodal status och tidigare adjuvant kemoterapi.

³ Protokolldefinition av DFS (disease-free survival) händelser: lokalt-regional återkomst, fjärrmetastaser eller kontralateral bröstcancer.

⁴ Explorativ analys, censurerad uppföljning vid tidpunkten för byte (om så skedde) i placebogrupper.

⁵ Median uppföljning 62 månader.

⁶ Median uppföljning till byte (om så skedde) 37 månader.

I delstudien av bentäthet i MA-17, i vilken tillskott av kalcium och vitamin D gavs, var minskningarna av BMD jämfört med utgångsvärdet större med letrozol än med placebo. Den enda statistiskt signifikanta skillnaden observerades efter 2 år och avsåg total bentäthet i höft (medianminskning med letrozol 3,8% mot 2,0% med placebo).

I delstudien av lipider i MA-17 observerades inga signifikanta skillnader mellan letrozol och placebo vad avser totalt kolesterol eller någon lipidfraktion.

I den uppdaterade delstudien av livskvalitet observerades inga signifikanta skillnader mellan behandlingarna vad avser totalpoängen för den fysiska respektive den psykiska komponenten eller i någon del av SF-36-skalan. På MENQOL-skalan var det signifikant fler kvinnor i gruppen som fick letrozol än i placebogrupper som var mest besvärade (i allmänhet under det första behandlingsåret) av de symtom som beror på östrogenhämning – blodvallningar och vaginal torrhet. De symtom som besvärade de flesta patienterna i båda behandlingsgrupperna var muskelsmär, med en statistiskt signifikant skillnad till fördel för placebo.

Neoadjuvant behandling

En dubbelblind studie (P024) utfördes på 337 postmenopausala bröstcancerpatienter som randomiserades till antingen letrozol 2,5 mg i 4 månader eller tamoxifen i 4 månader. Vid studiestart hade alla patienter tumörstadium T2-T4c, N0-2, M0, ER och/eller PgR-positiv och ingen patient skulle ha lämpat sig för bröstbevarande kirurgi. Enligt klinisk bedömning var frekvensen av objektiv tumörrespons 55% i gruppen som fick letrozol mot 36% i

tamoxifengruppen ($P<0,001$). Detta fynd bekräftades konsekvent vid ultraljudsundersökning (letrozol 35% mot tamoxifen 25%, $P<0,04$) och vid mammografi (letrozol 34% mot tamoxifen 16%, $P<0,001$). Totalt 45% av patienterna i gruppen som fick letrozol mot 35% av patienterna i tamoxifengruppen ($P=0,02$) genomgick bröstbevarande terapi. Vid klinisk bedömning under den 4 månader långa preoperativa behandlingstiden konstaterades sjukdomsprogression hos 12% av patienterna som behandlades med letrozol och hos 17% av patienterna som behandlades med tamoxifen.

Primärbehandling:

En kontrollerad dubbelblind studie utfördes för att jämföra letrozol 2,5 mg med tamoxifen 20 mg som primärbehandling av postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer. Hos 907 kvinnor var letrozol bättre än tamoxifen när det gäller tid till progression (primärt effektmått) och total objektiv tumörrespons, tid till behandlingssvikt och klinisk nytta.

Resultaten sammanfattas i tabell 9:

Tabell 9 Resultat vid medianuppföljning på 32 månader

Variabel	Statistik	Letrozol n=453	Tamoxifen n=454
Tid till progression	Median	9.4 månader	6.0 månader
	(95% CI för median	(8,9, 11,6 månader)	(5.4, 6.3 månader)
	Hazard ratio (HR)	0,72	
	(95% CI för HR)	(0,62, 0,83)	
	<i>P</i>	<0,0001	
Objektiv tumörrespons	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% för frekvens)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Odds ratio	1,78	
	(95% CI för odds ratio)	(1,32, 2,40)	
	<i>P</i>	0,0002	

Tiden till progression var signifikant längre och tumörresponsen signifikant högre för letrozol oavsett om adjuvant antiöstrogenerbehandling hade givits eller inte. Tiden till progression var signifikant längre för letrozol oberoende av huvudsaklig sjukdomslokalisering. Mediantiden till progression var 12,1 månader för letrozol och 6,4 månader för tamoxifen hos patienter med enbart mjukvävnadstumör samt 8,3 månader för letrozol och 4,6 månader för tamoxifen hos patienter med visceral metastas.

Studiens cross-overdesign gjorde det möjligt för patienterna att vid progression av sjukdomen byta till den andra behandlingen, eller avbryta sin medverkan i studien. Omkring 50% av patienterna bytte till den motsatta behandlingsarmen, och crossover-förfarandet var i stort sett slutfört inom 36 månader. Mediantiden till crossover var 17 månader (från letrozol till tamoxifen) och 13 månader (från tamoxifen till letrozol).

Behandling med letrozol som primärterapi för patienter med avancerad bröstcancer gav medianvärdet 34 månader för total överlevnad, jämfört med 30 månader för tamoxifen (logrank-

test p-värde=0,53, ej signifikant). Att letrozol saknade fördelar vad avser total överlevnad kan förklaras med studiens crossover-design.

Sekundärbehandling:

Två välkontrollerade kliniska studier har genomförts där två doser letrozol (0,5 mg och 2,5 mg) jämfördes med megestrolacetat respektive aminoglutetimid hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer som tidigare behandlats med antiöstrogener.

Avseende tid till progression sågs ingen signifikant skillnad mellan letrozol 2,5 mg och megestrolacetat ($P=0,07$). Statistiskt signifikanta skillnader sågs till fördel för letrozol 2,5 mg jämfört med megestrolacetat vad gäller total tumörrespons (24% mot 16%, $P=0,04$) och tid till behandlingssvikt ($P=0,04$). Ingen signifikant skillnad i total överlevnad sågs mellan de två behandlingsarmarna ($P=0,2$).

I den andra studien sågs ingen signifikant skillnad i behandlingssvar mellan letrozol 2,5 mg och aminoglutetimid ($P=0,06$). Letrozol 2,5 mg var statistiskt överlägset aminoglutetimid avseende tid till progression ($P=0,008$), tid till behandlingssvikt ($P=0,003$) och total överlevnad ($P=0,002$).

Bröstcancer hos män

Användning av letrozol hos män med bröstcancer har inte studerats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Letrozol absorberas snabbt och fullständigt från magtarmkanalen (genomsnittlig absolut biotillgänglighet: 99,9%). Absorptionshastigheten minskar något vid födointag (värdet för median $t_{\max}$ ökar från 1 timme till 2 timmar efter föda och genomsnittligt $C_{\max}$ sjunker från $129 \pm 20,3$ nmol/l till $98,7 \pm 18,6$ nmol/l). AUC ändras dock inte. Denna ringa inverkan på absorptionen kan inte anses vara av klinisk betydelse och letrozol kan tas utan hänsyn till födointag.

Distribution

Bindningen till plasmaprotein för letrozol är ca 60% och sker huvudsakligen till albumin (55%). Koncentrationen av letrozol i erytrocyterna är ungefär 80% av den i plasma. Efter tillförsel av 2,5 mg ^{14}C -märkt letrozol utgjordes ca 82% av radioaktiviteten i plasma av oförändrad substans. Systemisk exponering för metaboliter är därför ringa. Letrozol distribueras snabbt och i stor utsträckning till vävnader. Distributionsvolymen är vid steady state ca $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Metabolism

Metaboliskt clearance med bildande av en farmakologiskt inaktiv karbinolmetabolit är den huvudsakliga eliminationsvägen för letrozol ($\text{Cl}_m=2,1$ l/tim) men den är relativt långsam jämfört med leverblodflödet (ca 90 l/tim). Man har funnit att isoenzymerna 3A4 och 2A6 i cytokrom-P450-systemet kan omvandla letrozol till denna metabolit. Bildandet av små mängder oidentifierade metaboliter och direkt utsöndring i urin och faeces spelar endast en liten roll i den totala elimineringen av letrozol. Inom 2 veckor efter administrering av 2,5 mg ^{14}C -märkt letrozol till friska postmenopausala kvinnor återfanns $88,2 \pm 7,6\%$ av radioaktiviteten i urin och $3,8 \pm 0,9\%$ i faeces. Åtminstone 75% av den radioaktivitet som återfanns i urin inom 216 timmar ($84,7 \pm 7,8\%$ av dosen) kunde hänföras till karbinol-metabolitens glukuronid, ca 9% till två odefinierade metaboliter och 6% till oförändrat letrozol.

Eliminering

Den synbara terminala halveringstiden i plasma är ungefär 2 till 4 dagar. Efter dagligt intag av 2,5 mg nås steady-state inom 2 till 6 veckor. Den uppmätta plasmakoncentrationen vid steady-state är ungefär 7 gånger högre än efter en enkeldos på 2,5 mg, medan den är 1,5 till 2 gånger

högre än de steady-statevärden som kunde förväntas av den uppmätta koncentrationen efter en enkeldos. Detta indikerar att farmakokinetiken av letrozol inte är helt linjär vid dagligt intag av 2,5 mg. Eftersom steady-statenivåerna förblir konstanta vid långtidsbehandling, kan man dra slutsatsen att kontinuerlig ackumulation av letrozol inte sker.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för letrozol var dosproportionell efter enkeldoser upp till 10 mg (dosintervall: 0,01 till 30 mg) och efter dagliga doser upp till 1,0 mg (dosintervall: 0,1 till 5 mg). Efter en oral enkeldos på 30 mg ökade AUC-värdet något mer än dosproportionellt. Den större än dosproportionella ökningen är sannolikt resultatet av en mättnad av metabola elimineringsprocesser. Jämviktsnivåer uppnåddes efter 1 till 2 månader med alla testade doseringsregimer (0,1-5 mg dagligen).

Särskilda populationer

Äldre

Ålder påverkade inte letrozols farmakokinetik.

Nedsatt njurfunktion

I en studie av 19 frivilliga med varierande njurfunktion (24 timmars kreatininclearance 9-116 ml/min) sågs ingen påverkan på letrozols farmakokinetik letrozol efter en engångsdos på 2,5 mg. I tillägg till studien ovan som utvärderade påverkan av nedsatt njurfunktion på letrozol, utfördes en kovariat analys på data från två pivotala studier (Studie AR/BC2 och studie AR/BC3). Inget statistiskt signifikant samband påvisades mellan beräknat kreatininclearance (CL_{Cr}) [Studie AR/BC2 intervall: 19 till 187 ml/min; Studie AR/BC3 intervall: 10 till 180 ml/min] och dalvärden av letrozol i plasma vid steady state (C_{min}). Vidare sågs inga tecken på en negativ effekt av letrozol på CL_{Cr} eller en försämring av njurfunktionen i data från studie AR/BC2 och AR/BC3 på metastaserande bröstcancer i andra linjen.

Därför krävs ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion (CL_{Cr} ≥ 10 ml/min). Begränsad information finns tillgänglig hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CL_{Cr} < 10 mL/min).

Nedsatt leverfunktion

I en liknande studie på personer med varierande leverfunktion var medelvärdet för AUC hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) 37% högre än hos dem med normal leverfunktion, men fortfarande inom samma område som hos personer utan nedsatt leverfunktion. I en studie jämfördes letrozols farmakokinetik efter en peroral enkeldos till åtta män med levercirros och allvarlig leversjukdom (Child-Pugh C) med den hos friska frivilliga (N=8). AUC och t_{1/2} ökade med 95 respektive 187 %. Letrozol bör därför ges med försiktighet och efter bedömning av potentiell risk/fördel till sådana patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I ett antal olika prekliniska säkerhetsstudier på vedertagna djurslag har ingen evidens för lokal intolerans, systemisk eller organspecifik toxicitet framkommit.

Letrozol uppvisar låg akut toxicitet hos gnagare som exponerats för upp till 2 000 mg/kg. Hos hund orsakar letrozol måttliga toxiska symtom vid dosen 100 mg/kg.

I upprepade dos toxicitetsstudier på råttor och hund upp till 12 månader observerades huvudsakligen effekter som kan tillskrivas substansens farmakologiska effekt. "NOAEL (no-adverse-effect level)" var 0,3 mg/kg hos båda dessa djurslag.

Oral administrering av letrozol till honråttor resulterade i minskad frekvens av parning och graviditeter och ökning av preimplantatorisk förlust.

Varken *in vitro*- och *in vivo*-undersökningar av letrozols mutagena potential visade några tecken på gentoxicitet.

I en 104-veckors karcinogenicitetsstudie på råttor observerades inga behandlingsrelaterade tumörer hos hanråttor. Hos honråttor sågs en minskad förekomst av benigna och maligna mammatumörer vid alla dosnivåer.

I en 104-veckors karcinogenicitetsstudie på mus noterades inga behandlingsrelaterade tumörer hos hanmöss. Hos honmöss observerades en generell dosrelaterad ökning av incidensen av godartade granulosa-theca cell tumörer i äggstockarna vid alla testade doser av letrozol. Dessa tumörer ansågs vara relaterade till den farmakologiska inhiberingen av östrogensyntesen och kan bero på ökad LH till följd av minskningen av cirkulerande östrogen.

Letrozol var embryotoxiskt och fetotoxiskt hos dräktiga råttor och kaniner efter oral administrering vid kliniskt relevanta doser. Hos råttor som hade levande foster ökade incidensen av fetala missbildningar i form av välvd skalle och cervikal/central kotfusion. Hos kanin sågs ingen ökad incidens av fetala missbildningar. Det är inte känt om detta var en indirekt följd av de farmakologiska egenskaperna (hämning av östrogenbiosyntesen) eller en direkt läkemedelseffekt (se avsnitt 4.3 och 4.6).

De prekliniska observationerna var begränsade till dem som sammanhänger med letrozols farmakologiska effekt då den är den enda humana säkerhetsaspekt som kan belysas i djurexperiment.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Kroskarmellosnatrium

Povidon

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat.

Dragering:

Hypromellos

Järnoxid gul

Titandioxid

Makrogol

Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium-blisterförpackningar och PVC/PE/PVDC/aluminium-blisterförpackningar.

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 28, 30, 60, 90, 98 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 HÖLLVIKEN
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr. 47481

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-04-26/2018-02-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-03-09