

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Letrozol Actavis 2,5 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg af letrozoli.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 58,4 mg af mjólkursykri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Letrozol Actavis 2,5 mg eru gular, kringlóttar, linsulaga filmuhúðaðar töflur.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

- Viðbótarmeðferð (adjuvant treatment) hjá konum eftir tíðahvörf, með ífarandi 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 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 brjóstakrabbamein sem eru neikvæð fyrir hormónaviðtökum.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

*Fullorðnir og aldraðir sjúklingar*

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

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

Hvað varðar viðbótar- og framlengda viðbótar meðferð, skal halda meðferð með Letrozol Actavis áfram í 5 ár eða þar til æxlið tekur að vaxa á ný, hvort sem kemur á undan.

Hvað varðar viðbótar meðferð, 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 Letrozol Actavis áfram í 4 til 8 mánuði til að ná fram ákjósanlegri æxlisminnkun. Ef svörun er ekki nægileg, skal stöðva meðferð með Letrozol Actavis og tímasetja skurðaðgerð og/eða ræða frekari meðferðarmöguleika með sjúklingi.

### *Börn*

Letrozol er ekki ráðlagt til notkunar hjá börnum og unglingum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun letrozols 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 letrozols hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ef úthreinsun kreatíníns er  $\geq 10$  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 lifr starfsemi*

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

### Lyfjagjöf

Letrozol Actavis 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 þegar sólarhringsskammtarnir fara yfir ráðlagða skammtinn sem er 2,5 mg kemur fram aukning á altækri útsetningu sem er 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).
- Brjóstagjöf (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 estradíols hjá sjúklingum, áður en meðferð með Letrozol Actavis hefst. Einungis konur með innkirtlastarfsemi eins og hún er eftir tíðahvörf eiga að fá meðferð með Letrozol Actavis.

### Skert nýrnastarfsemi

Letrozol 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 Letrozol Actavis 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

Letrozol er öflugt estrógenlækkandi lyf. Hjá konum með sögu um beinþynningu og/eda 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).

### Sinabólga og sinaslit

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

### Önnur varnaðarorð

Forðast skal samhliða gjöf letrozols með tamoxifeni, öðrum andestrógenum eða öðrum meðferðum sem innihalda estrógen þar sem þessi lyf geta dregið úr lyfjafraðilegum áhrifum letrozols (sjá kafla 4.5).

### Hjálparefni

#### *Laktósi*

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

#### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri 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 plasmáþéttni letrozols. Áhrif öflugra CYP450 hemla eru ekki þekkt.

Eins og er, er engin klínísk reynsla af notkun letrozols samhliða estrógenum eða öðrum krabbameinslyfjum, öðru en tamoxifeni. 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 plasmáþéttni 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, clopidrogel).

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Konur við tíðahvörf eða á barneignaraldri

Letrozol Actavis 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 letrozoli stóð þrátt fyrir að greinilegt hafi verið að þær hafi verið komnar yfir tíðahvörf við upphaf meðferðar, þarf lækningarnir 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, tvíæðum kynfærum [ambiguous genitalia]), er hugsanlegt að letrozol valdi meðfæddri vansköpun ef það er notað á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Letrozol Actavis á meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 5.3).

### Brjóstgjöf

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

Ekki má nota Letrozol Actavis meðan á brjóstgjöf stendur (sjá kafla 4.3).

### Frjósemi

Lyfjafræðileg áhrif letrozols eru að draga úr framleiðslu estrógena með því að hamla aromatasa. 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

Letrozol Actavis 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 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 letrozole byggist aðallega á upplýsingum sem fengist hafa í klínískum rannsóknum.

Allt að því um það bil þriðjungur sjúklinga sem fengu meðferð með letrozoli 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 hitakófi, kólesterólhækkun, liðverkir, þreyta, aukin svitamyndun og ógleði.

Aðrar 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 heilæðum og segareki). Tíðniflokkun þessara aukaverkana kemur fram í töflu 1.

### Aukaverkanir settar upp í töflu

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

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum, 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 ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); 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: Æxlisverkir<sup>1</sup>

### Blóð og eitlar

Sjaldgæfar: Hvítfrumnafæð

### Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Bráðaofnæmisviðbrögð

### Efnaskipti og næring

Mjög algengar: Kólesterólhækkun

Algengar: Minnkuð matarlyst, aukin matarlyst

### Geðræn vandamál

Algengar: Þunglyndi

Sjaldgæfar: Kvíði (þar með talin taugaveiklun), skapstyggið

### Taugakerfi

Algengar: Höfuðverkur, sundl

Sjaldgæfar: Svefnhöfgi, svefnleysi, skert minni, tilfinningartruflun (þar með talin náladofi, snertiskynsminnkun), bragðtruflun, heilaslög, heilkenni úlnliðsganga (carpal tunnel syndrome)

### Augu

Sjaldgæfar: Drer, augnerting, þokusýn

### Hjarta

Algengar: Hjartsláttarónot<sup>1</sup>

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 (þar með talin grunnlæg og djúplæg segabláæðabólga)

Koma örsjaldan fyrir: Lungnablóðrek, segamyndun í slagæðum, fleygdrep í heilaæðum

### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Mæði, hósti

### Meltingarfæri

Algengar: Ógleði, meltingartruflun<sup>1</sup>, hægðatregða, kviðverkir, niðurgangur, uppköst

Sjaldgæfar: Munnþurrkur, munnbólga<sup>1</sup>

### Lifur og gall

Sjaldgæfar: Aukning lifrarendíma, gallrauðadreyri, gula

Tíðni ekki þekkt: Lifrabólga

## Húð og undirhúð

Mjög algengar:	Ofsvitnun
Algengar:	Hárlos, útbrot (þar með talin með roða, dröfnuörðum, sóralík og með blöðrum), þurr húð
Sjaldgæfar:	Kládi, ofsakláði
Tíðni ekki þekkt:	Ofnæmisbjúgur (angioedema), eitrunardreplos húðþekju, regnbogaroðasótt

## Stoðkerfi og bandvefur

Mjög algengar:	Liðverkir
Algengar:	Vöðvaverkir, beinverkir <sup>1</sup> , beinþynning, beinbrot, gigt
Sjaldgæfar	Sinabólga
Mjög sjaldgæfar	Sinaslit
Tíðni ekki þekkt:	Gikksfingur

## Nýru og þvaggfæri

Sjaldgæfar:	Aukin tíðni þvagliáta
-------------	-----------------------

## Æxlunarfæri og brjóst

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

## Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

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

## Rannsóknarniðurstöður

Algengar:	Þyngdaraukning
Sjaldgæfar:	Þyngdartap

<sup>1</sup>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 sem marktækur munur er á

	Letrozol, tíðnihlutfall		Tamoxifen, tíðnihlutfall	
	N=2.448		N=2.447	
	Meðan á meðferð stendur (miðgildi 5 ár)	Á hvaða tímamarki sem er eftir slembiröðun (miðgildi 8 ár)	Meðan á meðferð stendur (miðgildi 5 ár)	Á hvaða tímamarki 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: „Meðan á meðferð stendur“ felur í sér 30 daga eftir síðasta skammt. „Á hvaða tímapiðki 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 sem marktækur munur er á**

	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 hærr 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 greint frá eftirfarandi aukaverkunum 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%), háprýstingur (5,6% samanborið við 5,7%), tilvik heilaáfalls/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 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%), heilaslág/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 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 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 Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um ofskömmun letrozols.

Ekki er þekkt nein sértæk meðferð við ofskömmun; 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 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 aromatasasa sem breytir karlkynhormónum 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 aromatasasa.

Letrozol er aromatasahemill sem ekki er steri. Það hemur ensímið aromatasasa með því að bindast með samkeppnisbindingu hem-þætti aromatasasa-cytokróm 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 sermisþéttni estrons um 75%-78% og estradiols um 78%, miðað við upphafsgildi. Hámarksbæling fæst eftir 48-78 klst.

Hjá konum eftir tíðahvörf sem eru með langt gengið brjóstakrabbamein, höfðu 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 fóru mörg gildi estrons og estronsúlfats niður fyrir greiningarmörk, sem bendir til þess að meiri estrogenbæling fáiast með slíkum skömmum. Estrogenbælingin 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 plasmabéttni hydrocortisons, aldosterons, 11-deoxyhydrocortisons, 17-hydroxyprogesterons eða ACTH né hvað varðar reninvirkni í plasma hjá sjúklingum eftir tíðahvörf, sem fengu daglega 0,1-5 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 skömmum benti ekki til minnkunar á myndun aldosterons og hydrocortisons. Því er uppbótarmeðferð með sykurstereum eða saltsterum 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 til 5 mg skammta. Þetta bendir til þess að hömlun á nýmyndun estrogens leiði ekki til uppsöfnunar á forstígsefnum 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 konum sem komnar voru yfir tíðahvörf og voru með brjóstakrabbamein, jákvætt fyrir hormónaviðtökum, hvort sem það hafði borist til eitra í brjósti eða holhönd, eða ekki (early breast cancer), slembiraðað í einn eftirtalinna meðferðarhópa:

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 fjarlæggra 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	HR <sup>1</sup> (95% CI) P	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	HR <sup>1</sup> (95% CI) P
Lifun án sjúkdóms (aðal) - tilvik (skilgreining samkvæmt rannsóknar-áætlun <sup>2</sup> )	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)

<sup>1</sup> Logrank próf, lagskipt eftir slembivalaskosti og notkun krabbameinslyfja (já/nei)

<sup>2</sup> 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) Langtímaupplýsingar um verkun einlyfjameðferðar með letrozolí 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)**

	<b>Letrozol N=2.463</b>	<b>Tamoxifen N=2.459</b>	<b>Áhættuhlutfall<sup>1</sup> (95 % CI)</b>	<b>P-gildi</b>
Lifun án sjúkdóms (DFS-tilvik) (aðal) <sup>2</sup>	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
Tími fram að fjarlægðu meinvarpi (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 <sup>3</sup>	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Aðlöguð (censored) greining á heildarlifun <sup>3</sup>	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

<sup>1</sup> Logrank próf, lagskipt eftir slembivalaskosti og notkun krabbameinslyfja (já/nei).

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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 lifun án sjúkdóms, heildarlifun, lifun án útbreidds sjúkdóms eða lifun án fjarlæggra meinvarpa eftir víxlun miðað 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)**

	<b>N</b>	<b>Fjöldi tilvika<sup>1</sup></b>	<b>Áhættuhlutfall<sup>2</sup></b>	<b>(97,5% öryggisbil)</b>	<b>Cox líkan P-gildi</b>
<b>[Letrozol →]Tamoxifen</b>	1.460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
<b>Letrozol</b>	1.464	249			

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

<sup>2</sup> 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)**

	<b>Letrozol → Tamoxifen</b>	<b>Letrozol</b>
Fjöldi sjúklinga	1.540	1.546
Fjöldi sjúklinga með DFS-tilvik (samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætlun)	330	319
Áhættuhlutfall <sup>1</sup> (99% CI)	1,040 (0,85; 1,27)	
	<b>Letrozol → Tamoxifen</b>	<b>Tamoxifen<sup>2</sup></b>
Fjöldi sjúklinga	1.540	1.548
Fjöldi sjúklinga með DFS-tilvik (samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætlun)	330	353
Áhættuhlutfall <sup>1</sup> (99% CI)	0,92 (0,75; 1,12)	
<sup>1</sup> Aðlagð eftir krabbameinslyfjameðferð (já/nei)		
<sup>2</sup> 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 lípíð í sermi. Alls fengu 262 sjúklingar 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 miðlægrei 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 letrozol eða lyfleysu, samkvæmt slembiröðun, 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 tamoxifení. 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			Miðgildi eftirfylgni 62 mánuðir <sup>1</sup>		
	Letrozol N=2.582	Lyfleysa N=2.586	HR (95% CI) <sup>2</sup> <i>P gildi</i>	Letrozol N=2.582	Lyfleysa N=2.586	HR (95% CI) <sup>2</sup> <i>P gildi</i>
<b>Lifun án sjúkdóms (DFS)<sup>3</sup></b>						
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%	
<b>Lifun án sjúkdóms<sup>3</sup>, þ.m.t. dauðsföll af hvaða orsök sem er</b>						
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%	
<b>Fjarlæg meinvörp</b>						
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)
<b>Heildarlifun</b>						
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 <sup>4</sup>	--	--	--	236 <sup>5</sup> (9,1%)	170 <sup>6</sup> (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

---

HR = Áhættuhlutfall; CI = Öryggisbil

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Lagskipt eftir stöðu viðtaka, stöðu eitla og fyrri viðbótarkrabbameinslyfjameðferð.

<sup>3</sup> Skilgreining í rannsóknaráætlun á tilvikum lifunar án sjúkdóms: Svæðisbundin endurkoma, fjarlægð meinvarp, krabbamein í hinu brjóstinu.

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

<sup>5</sup> Miðgildi eftirfylgni 62 mánuðir.

<sup>6</sup> 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 lækkun á steinefnaþéttni í beinum samanborið við upphafsgildi, hjá letrozoli miðað við lyfleysu. Eini tölfræðilega marktæki munurinn kom fram eftir 2 ár og kom fram í heildar steinefnaþéttni 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 estrógenskortum – hitakófum og leggangapurriki. Einkenni sem ullu mestum óþægindum í báðum meðferðarhópnum voru vöðvaverkir, þar sem munurinn var tölfræðilega marktækur lyfleysuhópnum í hag.

#### Formeðferð (neoadjuvant)

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 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	Letrozol N=453	Tamoxifen N=454
<b>Tími fram að versnun sjúkdóms</b>	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)
	<i>P</i>		<0,0001
<b>Hlutlægt svörunar-hlutfall (ORR)</b>	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI fyrir hlutfall)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Hlutfallslegar líkur		1,78
	(95% CI fyrir hlutfalls-legar líkur)		(1,32, 2,40)
	<i>P</i>		0,0002

Tími fram að versnun sjúkdóms var marktækt lengri og svörunarhlutfall var marktækt hærra fyrir letrozol, hvort sem veitt hafði verið viðbótarmeðferð 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 letrozol og 6,4 mánuðir fyrir tamoxifen hjá sjúklingum sem einungis höfðu sjúkdóminn í mjúkum vef og 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 meðferðarhópinn við versnun sjúkdómsins eða hætt í rannsókninni. Um 50% sjúklinganna skiptu yfir í hinn meðferðarhópinn og víxlun var nokkurn veginn lokið að 36 mánuðum liðnum. Miðgildi tíma fram að víxlun var 17 mánuðir (úr letrozoli í tamoxifen) og 13 mánuðir (úr tamoxifeni í letrozol).

Meðferð með letrozoli sem fyrsta val við langt gengnu brjóstakrabbameini leiddi til þess að heildarlifun 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 letrozoli á heildarlifun 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 letrozols 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 lítils 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 matmálfátta.

### Dreifing

Um 60% af letrozoli er bundið plasmapróteinum, einkum albúmíni (55%). Þéttni letrozols í rauðum blóðkornum er um 80% af plasmáþéttni. Þegar 2,5 mg af  $^{14}C$  merktu letrozoli var 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 heildarbrotthvarfi 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.

### Brotthvarf

Lokahelmingunartími í plasma er um það bil 2 dagar. Þegar 2,5 mg eru gefin daglega næst jafnvægi innan 2 til 6 vikna. Plasmáþéttni 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 örlítils fráviks 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.

### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf 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 sólarhringsskammta 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 lítilllega meiri en í réttu hlutfalli við skammt (over-proportional). Það að aukningin var meiri en í réttu hlutfalli við skammt er líklega afleiðing af mettun á brotthvarfi umbrotsefna. Jafnvægisþéttni náðist eftir 1 til 2 mánuði við alla skammta sem voru rannsakaðir (0,1-5,0 mg á sólarhring).

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Aldur sjúklinga hafði engin áhrif á lyfjahvörf letrozols.

### Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn sem tók til 19 sjálfboðaliða með misjafna nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatínins á 24 klst. var 9-116 ml/mín.) varð ekki vart við nein áhrif á lyfjahvörf 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 undirstöðurrannsóknunum tveimur (rannsókn AR/BC2 og rannsókn AR/BC3). Útreiknuð úthreinsun kreatínins (CL<sub>cr</sub>) [rannsókn AR/BC2 á bilinu: 19 til 187 ml/mín.; rannsókn AR/BC3 á bilinu: 10 til 180 ml/mín.] sýndi engin tölfræðilega marktæk tengsl milli lággilda letrozols í plasma við jafnvægi (C<sub>min</sub>). 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 CL<sub>cr</sub> eða skerðingu nýrnastarfsemi. Því er ekki þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (CL<sub>cr</sub> ≥10 ml/mín.). Litlar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (CL<sub>cr</sub> <10 ml/mín.).

### Skert lifrarstarfsemi

Í áþekkri rannsókn sem náði til sjúklinga með misjafna lifrarstarfsemi, voru meðalgildi AUC hjá sjálfboðaliðum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh 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 skorpulífur og alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) voru borin saman við lyfjahvörf hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (N=8), hækkaði AUC um 95% og t<sub>1/2</sub> um 187%. Því skal gæta varúðar við gjöf letrozols hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eftir að áhætta/ávinningur hefur verið metinn hjá einstökum sjúklingum.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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.

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 eiturverkanir 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 kaninum.



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 dýraránnsóknnum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Mjólkursykureinhýdrat

Maíssterkja

Natríumsterkjuglýkólat, A-gerð

Örkristallaður sellulósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesiumsterat

#### Töfluhúð

Polyvinýl alkóhól

Talkúm

Makrógól 3350

Títantvíoxíð (E 171)

Gult járnnoxíð (E 172).

### **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**

Ál/PVC þynnupakkningar.

Töfluglós (HDPE) með skrúftappa (HDPE/PP/LDPE) með barnalæsingu.

Töfluglós (HDPE) með skrúftappa (PP) með barnalæsingu og innsigli.

Pakkningastærðir

Þynnupakkningar: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 filmuhúðaðar töflur.

Töfluglós: 30 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Ísland  
Sími 550 3300  
[actavis@actavis.is](mailto:actavis@actavis.is)

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/08/069/01

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. september 2009.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. september 2017.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

31. maí 2023.