

1. LEGEMIDLETS NAVN

Letrozol Orifarm 2,5 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg letrozol.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 61,5 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gule, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptor positiv invasiv brystkreft i tidlig fase.
- Utvidet adjuvant behandling av hormonavhengig invasiv brystkreft hos postmenopausale kvinner som har gjennomgått standard adjuvant behandling med tamoksifen i 5 år.
- Førstelinjebehandling av hormonavhengig avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner.
- Behandling av avansert brystkreft hos kvinner med naturlig eller kunstig industert postmenopausal endokrin status med tilbakefall eller progresjon av sykdommen etter tidligere behandling med antiøstrogener.
- Neo-adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv, HER-2 negativ brystkreft hvor kjemoterapi ikke er egnet og akutt operasjon ikke er indisert.

Effekt er ikke vist hos pasienter med hormonreseptornegativ brystkreft.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre pasienter

Anbefalt dose av Letrozol Orifarm er 2,5 mg en gang daglig. Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre pasienter.

Hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft, bør behandling med Letrozol Orifarm fortsette til tumorprogresjon er vist.

Ved adjuvant behandling og utvidet adjuvant behandling, bør behandling med Letrozol Orifarm fortsette 5 år eller til tilbakefall dersom dette inntreffer først.

I en adjuvant setting bør også en sekvensiell behandling vurderes (letrozol i 2 år etterfulgt av tamoksifen i 3 år) (se pkt. 4.4 og 5.1).

I en neo-adjuvant setting kan behandling med Letrozol Orifarm fortsettes i 4 til 8 måneder for å etablere optimal tumorreduksjon. Hvis responsen ikke er adekvat, bør behandling med Letrozol Orifarm avsluttes og operasjon planlegges og/eller videre behandlingsalternativer diskuteres med pasienten.

Pediatrisk populasjon

Letrozol Orifarm er ikke anbefalt for bruk hos barn og ungdom. Sikkerhet og effekt av Letrozol Orifarm hos barn og ungdom i alderen opp til 17 år har ikke blitt fastslått. Begrenset data er tilgjengelig og ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Letrozol Orifarm er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatinin clearance ≥ 10 ml/min. Det er ikke tilstrekkelig tilgjengelig data på tilfeller av nedsatt nyrefunksjon med kreatinin clearance lavere enn 10 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av Letrozol Orifarm er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A eller B). Det er ikke tilstrekkelig tilgjengelig data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) krever tett oppfølging (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Letrozol Orifarm skal tas oralt og kan tas med eller uten mat.

En glemt dose bør tas så fort pasienten husker det, men dersom det snart er tid for neste dose (i løpet av 2 eller 3 timer), bør den glemte dosen utelates og pasienten bør gå tilbake til vanlig doseringsplan. Dosen bør ikke dobles fordi det har vært observert over-proporsjonalitet i systemisk eksponering ved daglige doser over den anbefalte dosen på 2,5 mg (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Premenopausal endokrin status
- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Menopausal status

Hos pasienter med uklar menopausal status, bør luteiniserende hormon (LH), folikkelstimulerende hormon (FSH) og/eller østradiolnivåer måles før behandling med Letrozol Orifarm startes. Bare kvinner med postmenopausal status bør få Letrozol Orifarm.

Nedsatt nyrefunksjon

Letrozol Orifarm har ikke vært studert hos mange nok pasienter med kreatinin clearance lavere enn 10 ml/min. Potensiell risiko/nytte bør vurderes nøye før slike pasienter får Letrozol Orifarm.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C), var systemisk eksponering og terminal halveringstid omtrent doblet sammenlignet med friske frivillige. Slike pasienter bør derfor følges nøye opp (se pkt. 5.2).

Effekter på skjelettet

Letrozol Orifarm er et potent legemiddel som reduserer nivået av østrogen. Hos kvinner som har en forhistorie med osteoporose og/eller frakturer, eller hos kvinner som har økt risiko for osteoporose, bør beinmineraltettheten bestemmes før adjuvant behandling og utvidet adjuvant behandling påbegynnes. Disse kvinnene bør følges opp under og etter behandling med letrozol. Behandling eller profylakse mot osteoporose bør igangsettes og følges nøye opp når dette er nødvendig. I en adjuvant setting bør en sekvensiell behandling (letrozol i 2 år etterfulgt av tamoksifen i 3 år) vurderes avhengig av pasientens sikkerhetsprofil (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

Tendinit og seneruptur

Tendinitt og seneruptur (sjelden) kan forekomme. Pasienter må overvåkes nøye og hensiktsmessige tiltak (for eksempel immobilisering) må bli iverksatt for den aktuelle senen (se avsnitt 4.8).

Andre advarsler

Samtidig administrasjon av Letrozol Orifarm og tamoksifen, andre antiøstrogener eller behandlinger med østrogen bør unngås, da disse substansene kan redusere den farmakologiske virkningen av letrozol (se pkt. 4.5).

Siden tablettene inneholder laktose er Letrozol Orifarm ikke anbefalt til pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, alvorlig laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolismen av letrozol er delvis mediert via CYP2A6 og CYP3A4. Cimetidin, en svak uspesifikk inhibitor av CYP450-enzym, påvirker ikke plasmakonsentrasjonen av letrozol. Effekten av potente CYP450-hemmere er ikke kjent.

Det finnes til nå ikke klinisk erfaring med bruk av letrozol i kombinasjon med østrogener eller andre legemidler mot kreft, annet enn tamoksifen. Tamoksifen, andre antiøstrogener eller behandlinger med østrogen kan redusere den farmakologiske effekten av letrozol. I tillegg er det vist at samtidig administrasjon av tamoksifen og letrozol reduserer plasmakonsentrasjonen av letrozol betydelig. Samtidig administrasjon av letrozol og tamoksifen, andre antiøstrogener eller behandlinger med østrogen bør unngås.

In vitro hemmer letrozol cytokrom P450 isoenzymene 2A6 og, til en viss grad, 2C19, men den kliniske relevansen er ukjent. Forsiktighet bør utvises ved samtidig behandling med letrozol og andre legemidler dersom metabolismen av disse hovedsakelig avhenger av disse isoenzymene og dersom de har et smalt terapeutisk vindu (f. eks. fenytoin, klopidoget).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner med perimenopausal status eller som kan bli gravide

Letrozol Orifarm bør bare brukes til kvinner med fastsatt postmenopausal status (se pkt. 4.4). Siden det finnes rapporter på kvinner som har fått tilbake ovariefunksjonen under behandling med Letrozol Orifarm til tross for en fastsatt postmenopausal status ved behandlingsstart, må legen diskutere behov for adekvat prevensjon når det er nødvendig.

Graviditet

Erfaring fra mennesker, hvor det har vært isolerte tilfeller av fødselsdefekter (labialfusjon, tvekjønnede genitaler), tyder på at Letrozol Orifarm kan forårsake medfødte misdannelse når det gis under graviditet. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Letrozol Orifarm er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

Det er ukjent om letrozol og dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Letrozol Orifarm er kontraindisert ved amming (se punkt 4.3).

Fertilitet

Den farmakologiske virkningen av letrozol er å redusere østrogenproduksjonen via hemming av aromatase. Hos premenopausale kvinner fører hemming av østrogensyntese til økning av feedback av gonadotropin (LH, FSH) nivåer. Økte nivåer av FSH stimulerer deretter folikkelvekst, og kan indusere eggøsning.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Letrozol Orifarm har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Siden trøtthet og svimmelhet er observert ved bruk av Letrozol Orifarm, samt at søvnighet er rapportert i mindre vanlige tilfeller, anbefales det å utvise forsiktighet ved bilkjøring og håndtering av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkningsfrekvensene for letrozol er hovedsakelig basert på data fra kliniske studier.

Opp til en tredjedel av pasientene som er behandlet med letrozol i en metastasesetting og omtrent 80 % av pasientene i adjuvantsettingen og i den utvidede adjuvantsettingen opplevde bivirkninger. Flesteparten av bivirkningene oppsto i løpet av de første ukene med behandling.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier var hetetokter, hyperkolesterolemi, artralgi, fatigue, økt svette og kvalme.

Andre viktige bivirkninger som kan oppstå ved bruk av letrozol er: skjelett-bivirkninger som osteoporose og/eller beinfrakturer og kardiovaskulære hendelser (inkludert cerebrovaskulære og tromboemboliske hendelser). Frekvenskategorien for disse bivirkningene er beskrevet i tabell 1.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningsfrekvensene for letrozol er hovedsakelig basert på data fra kliniske studier.

Følgende bivirkninger, listet opp i tabell 1, ble rapportert i kliniske studier og er hentet fra erfaring med letrozol etter markedsføring:

Tabell 1

Bivirkninger er rangert under frekvensinndelingen den hyppigst frekvensen først, ved å bruke følgende

konvensjon: Svært vanlige $\geq 1/10$, vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$, sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$, svært sjeldne $< 1/10\ 000$, ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Mindre vanlige: Urinveisinfeksjon

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkl. cyster og polypper)

Mindre vanlige: Smerter lokalisert til svulster¹

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: Leukopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Anafylaktisk reaksjon

Stoffskifte- og ernæringsbetingede

sykdommer Svært vanlige: Hyperkolesterole

mi Vanlige: Anorksi, økt
apetitt

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Depresjon
Mindre vanlige: Angst (inkl. nervøsitet), irritabilitet

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Hodepine, svimmelhet
Mindre vanlige: Søvnighet, søvnløshet, svekket hukommelse, dysestesi (inkl. parestesi og hypoestesi), smaksforstyrrelser, cerebrovaskulære skader, karpaltunnelsyndrom

Øyesykdommer

Mindre vanlige: Katarakt, irritasjon i øyet, tåkesyn

Hjertesykdommer

Vanlig: Palpitasjoner¹
Mindre vanlige: Takykardi, iskemiske kardiale hendelser (inkl. ny eller forverret angina som krever kirurgi, hjerteinfarkt og iskemi i hjertet)

Karsykdommer

Svært vanlige: Hetetokter
Vanlige: Hypertensjon
Mindre vanlige: Tromboflebitt (inkl. overfladisk og dyp venetromboflebitt)
Sjeldne: Lungeemboli, arteriell trombose, cerebrovaskulært infarkt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Dyspné, hoste

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme, dyspepsi¹, brekninger, obstipasjon, abdominale smerter, diaré,
Mindre vanlige: Stomatitt¹, munntørhet,

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Økning i leverenzymmer, hyperbilirubinemi, gulsott
Ikke kjent: Hepatitt

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige: Økt svetting
Vanlige: Håravfall, utslett (inkl. erytematøst utslett, makulopapuløst utslett, psoriasisliknende utslett og vesikulært utslett), tørr hud
Mindre vanlige: Kløe, urtikaria
Ikke kjent: Angioødem, toksisk epidermal nekrolyse, erytema multiforme

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlige: Artralgi
Vanlige: Myalgi, beinsmerter¹, osteoporose, benfrakturer, artritt
Mindre vanlige: Tendinitt
Sjelden: Seneruptur
Ikke kjent: Triggerfinger

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Økt vannlatingsfrekvens

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige: Vaginal blødning
Mindre vanlige: Vaginal utflod, tørr vagina, brystmerter

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Fatigue (including, asteni, sykdomsfølelse)
Vanlige: Perifere ødem, brystmerter
Mindre vanlige: Generelt ødem, pyreksi, tørre slimhinner, tørste

Undersøkelser

Vanlige: Vektøkning
Mindre vanlige: Vekttap

¹ Bivirkninger kun rapportert ved behandling av metastaser

Noen bivirkninger er rapportert med merkbart ulik frekvens ved adjuvant behandling. Følgende tabeller gir informasjon om signifikante forskjeller i letrozol versus tamoksifen monoterapi og i letrozol -tamoksifen sekvensiell terapi:

Tabell 2 Adjuvant letrozol monoterapi versus tamoksifen monoterapi – bivirkninger med signifikante forskjeller

	Letrozol, insidensrate		Tamoksifen, insidensrate	
	N=2448		N=2447	
	Under behandling (median 5 år)	Når som helst etter randomisering (median 8 år)	Under behandling (median 5 år)	Når som helst etter randomisering (median 8 år)
Beinbrudd	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
Osteoporose	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
Tromboemboliske hendelser	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Hjerteinfarkt	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Endometriehyperplasi / endometriecancer	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %
Merk: "Under behandling" inkluderer 30 dager etter siste dose. "Når som helst" inkluderer oppfølgingsperioden etter fullført eller avsluttet behandling. Forskjellene var basert på relativ risiko og 95 % konfidensintervaller.				

Tabell 3 Sekvensiell behandling versus letrozol monoterapi – bivirkninger med signifikante forskjeller

	Letrozol monoterapi	Letrozol -> tamoksifen	Tamoksifen -> Letrozol
	N = 1535	N = 1527	N = 1541
	5 år	2 år -> 3 år	2 år -> 3 år
Beinbrudd	10,0 %	7,7 %*	9,7 %
Endometrieproliferative sykdommer	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Hyperkolesterolemi	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*

Hetetokter	37,6 %	41,7 %**	43,9 %**
Vaginalblødning	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
* Signifikant mindre enn med letrozol monoterapi			
** Signifikant mer enn med letrozol monoterapi			
Merk: Rapporteringsperioden er under behandling eller innen 30 dager etter avslutning av behandling.			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hjertebivirkninger

Ved adjuvant behandling, i tillegg til data presentert i tabell 2, ble følgende bivirkninger rapportert for henholdsvis letrozol og tamoksifen (ved median behandlingsvarighet på 60 måneder pluss

30 dager): kirurgikrevende angina (1,0 % vs. 1,0 %); hjertesvikt (1,1 % vs. 0,6 %); hypertensjon (5,6 % vs. 5,7 %); cerebrovaskulær hendelse/forbigående iskemiske attack (2,1 % vs. 1,9 %).

Ved utvidet adjuvant behandling for henholdsvis letrozol (median behandlingsvarighet på 5 år) og placebo (median behandlingsvarighet på 3 år) ble: kirurgikrevende angina (0,8 % vs. 0,6 %); ny eller forverret angina (1,4 % vs. 1,0 %); hjerteinfarkt (1,0 % vs. 0,7 %); tromboembolisk hendelse* (0,9 % vs. 0,3 %); slag/transitorisk iskemisk attack* (1,5 % vs. 0,8 %) rapportert.

Hendelser markert med * var statistisk signifikant forskjellig i de to behandlingsgruppene.

Skjelettbivirkninger

For sikkerhetsdata for skjelett ved adjuvant behandling, se tabell 2.

Ved utvidet adjuvant behandling fikk signifikant flere pasienter behandlet med letrozol beinbrudd eller osteoporose (beinbrudd 10,4 % og osteoporose 12,2 %) sammenlignet med pasienter i placebogruppen (henholdsvis 5,8 % og 6,4 %). Median behandlingsvarighet var 5 år for letrozol sammenlignet med 3 år for placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Isolerte tilfeller av overdosering med letrozol har vært rapportert.

Ingen spesifikk behandling ved overdosering er kjent, behandlingen bør være symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi. Hormon antagonist og beslektede substanser: aromatasehemmer, ATC kode: L02B G04

Farmakodynamiske effekter

Å fjerne østrogenmediert vekststimulering er en forutsetning for tumorrespons i tilfeller der vekst av tumorvev er avhengig av østrogener og endokrin behandling benyttes.

Østrogenproduksjonen hos postmenopausale kvinner er hovedsakelig avhengig av enzymet aromatase som omdanner adrenale androgener, primært androstenedion og testosteron, til østron og østradiol. Hemming av østrogenbiosyntese i perifert vev og i kreftvevet selv kan derfor oppnås ved spesifikt å hemme aromataseenzymet.

Letrozol er en ikke-steroid aromatasehemmer. Det hemmer enzymet aromatase ved kompetitiv binding til hemdelen av aromatase cytokrom P450, som medfører redusert østrogenbiosyntese i alt vev det er tilstede.

Hos friske postmenopausale kvinner vil enkeltdoser på 0,1 mg, 0,5 mg eller 2,5 mg letrozol hemme serumkonsentrasjonene av østron og østradiol med henholdsvis 75 %, 78 % og 78 % i forhold til baseline. Maksimal hemming oppnås etter 48-78 timer.

Hos postmenopausale pasienter med avansert brystkreft har daglige doser på 0,1 mg til 5 mg vist å redusere plasmakonsentrasjon av østradiol, østron og østronsulfat med 75-95 % i forhold til baseline hos alle de behandlede pasientene. Med doser på 0,5 mg og høyere var mange østron- og østronsulfatverdier lavere enn det som lar seg detektere i tester, noe som indikerer at disse dosene hemmer østrogenbiosyntesen i større grad. Reduksjonen i østrogen ble opprettholdt hos alle disse pasientene gjennom hele behandlingen.

Letrozol er en svært spesifikk inhibitor av aromataseaktiviteten. Forstyrrelser i adrenal steroidgenese er ikke observert. Ingen klinisk relevante endringer er vist i plasmakonsentrasjonene av kortisol, aldosteron, 11-deoksykortisol, 17-hydroksyprogesteron og i ACTH eller i plasmarenin-aktivitet hos postmenopausale pasienter som ble behandlet med letrozol i daglige doser på 0,1 til 5 mg. ACTH stimulerings testen som ble utført etter 6 og 12 uker med behandling der det ble brukt daglige doser på 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2,5 og 5 mg, indikerte ingen svekkelse i aldosteron- eller kortisolproduksjonen. Det er derfor ikke nødvendig med tilskudd av glukokortikoider eller mineralokortikoider.

Det er ikke observert endringer i plasmakonsentrasjoner av androgener (androstenedion og testosteron) hos friske postmenopausale kvinner etter enkeltdoser av 0,1 mg, 0,5 mg og 2,5 mg letrozol, og heller ikke i plasmakonsentrasjonen av androstenedion hos postmenopausale pasienter som ble behandlet med daglige doser på 0,1 til 5 mg. Dette indikerer at blokkeringen av østrogenbiosyntesen ikke medfører en akkumulering av androgene forløpere. Plasmanivåer av LH og FSH påvirkes ikke av letrozol, og heller ikke tyroidfunksjonen evaluert ved opptak av TSH, T4 og T3.

Adjuvant behandling

Studien BIG 1-98

BIG 1-98 var et multisenter, dobbelblindet studie hvor over 8000 postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv brystkreft i tidlig fase ble randomisert til en av følgende behandlinger: A. tamoksifen i 5 år; B. letrozol i 5 år; C. tamoksifen i 2 år etterfulgt av letrozol i 3 år; D. letrozol i 2 år etterfulgt av tamoksifen i 3 år.

Det primære endepunktet var sykdomsfri overlevelse (DFS); sekundære effektendepunkter var tid til forekomst av fjernmetastaser (FM), sykdomsfri overlevelse ved fjernmetastaser (DDFS), total overlevelse (OS), systemisk sykdomsfri overlevelse (SDFS), invasiv kontralateral brystkreft og tid til tilbakefall av brystkreft.

Effektresultater ved en median oppfølgingstid på 26 og 60 måneder

Data i tabell 4 viser resultatene fra hovedanalysen (Primary Core Analysis, PCA), basert på data fra monoterapigruppene (A og B) og fra gruppene med bytte (C og D) ved median behandlingsvarighet på 24 måneder og median oppfølgingstid på 26 måneder, og ved median behandlingsvarighet på 32 måneder og median oppfølgingstid på 60 måneder.

5-års DFS rater var 84 % for letrozol og 81,4 % for tamoksifen.

Tabell 4 Hovedanalysen (Primary Core Analysis, PCA): Sykdomsfri og total overlevelse ved median oppfølgingstid på 26 måneder og median oppfølgingstid på 60 måneder (ITT-populasjonen)

Hovedanalysen (Primary Core Analysis)						
	Median oppfølging 26 måneder			Median oppfølging 60 måneder		
	Letrozol N=4003	Tamoksifen N=4007	HR ¹ (95% KI) P	Letrozol N=4003	Tamoksifen N=4007	HR ¹ (95% KI) P
Sykdomsfri overlevelse (primary) – hendelser (protokolldefinert ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Total overlevelse (sekundær) – antall dødsfall	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

HR = hasardratio; KI = konfidensintervall

1test 1 Log-rank test, stratifisert ved randomiskriteringer og bruk av kjemoterapi (ja/nei)

2 DFS-hendelse: loko-regionalt tilbakefall, fjerntliggende metastaser, invasiv kontralateral brystkreft, sekundær primær malignitet (ikke bryst), død av annen årsak enn tidligere påvist kreft.

Resultater fra median oppfølgingstid på 96 måneder (kun monoterapigrupper)
Analyse av monoterapigruppene (Monotherapy Arms Analysis, MAA), som gir langsiktig oppdatering av effekten av letrozol monoterapi sammenlignet med tamoksifen monoterapi (median behandlingsvarighet: 5 år) er presentert i tabell 5.

Table 5 Analyse av monoterapigruppene (Monotherapy Arms Analysis): Sykdomsfri overlevelse og total overlevelse ved median oppfølgingstid på 96 måneder (ITT populasjon)

	Letrozol N=2463	Tamoksifen N=2459	Hasardratio ¹ (95 % KI)	P Value
Sykdomsfri overlevelse (primært) ²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Tid til fjernmetastaser (sekundært)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Total overlevelse (sekundært) – død	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Sensorert analyse av DFS ³	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Sensorert analyse av OS ³	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

¹ Logrank-test, stratifisert på randomiseringsalternativ og bruk av kjemoterapi (ja/nei)

² DFS-hendelser: loko-regionalt tilbakefall, fjerntliggende metastaser, invasiv kontralateral brystkreft, sekundær primær malignitet (ikke bryst), død av annen årsak enn tidligere påvist kreft

³ Observasjoner i tamoksifengruppen, sensorert ved tidspunkt for selektivt bytte til letrozol

Analyse av sekvensbehandling (Sequential Treatments Analysis, STA)

Analyse av sekvensbehandling (STA) omhandler det andre primærspørsmålet i BIG 1-98-studien, om sekvensiell behandling med tamoksifen og letrozol er bedre enn monoterapi. Det var ingen signifikante forskjeller i DFS, OS, SDFS eller DDFS ved bytte i forhold til monoterapi (tabell 6).

Tabell 6 Analyse av sekvensbehandling med tanke på sykdomsfri overlevelse med letrozol som det første endokrine legemidlet (STA switch population)

	N	Antall hendelser ¹	Hasardrate ²	(97,5% konfidensintervall)	Cox-modell P-value
Letrozol → Tamoksifen	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Letrozol	1464	249			

¹ Protokolldefinert, inkludert sekundære ikke-bryst primærmaligniteter, etter bytte/etter to år

² Justert ved kjemoterapibruk

Det var ingen signifikante forskjeller i DFS, OS, SDFS eller DDFS i noen STA fra randomiserte parvise sammenligninger (tabell 7).

Tabell 7 Analyse av sekvensbehandling med tanke på sykdomsfri overlevelse fra randomisering (ITT STA-R populasjon)

	letrozol → tamoksifen	letrozol
Antall pasienter	1540	1546
Antall pasienter med DFS hendelser (protokolldefinert)	330	319
Hazardrate ¹ (99 % KI)	1,04 (0,85, 1,27)	
	letrozol → tamoksifen	tamoksifen²
Antall pasienter	1540	1548
Antall pasienter med DFS hendelser (protokolldefinert)	330	353
Hasardratio ¹ (99 % KI)	0,92 (0,75, 1,12)	

¹ Justert ved kjemoterapibruk (ja/nei)

² 626 (40 %) pasienter byttet til letrozol etter tamoksifen ble avblindet i 2005

Studie D2407

Studie D2407 er en åpen, randomisert, multisenter sikkerhetsstudie etter lansering designet for å sammenligne effektene av adjuvant behandling med letrozol og tamoksifen på beinmineraltetthet (BMD) og serumlipidprofiler. Totalt 262 pasienter ble randomisert til enten letrozol i 5 år eller tamoksifen i 2 år, etterfulgt av letrozol i 3 år.

Ved 24 måneder var det statistisk signifikant forskjell for det primære endepunktet; lumbalcolumna

BMD (L2-L4) viste en median reduksjon på 4,1 % for letrozol sammenlignet med en median økning på 0,3 % for tamoksifen.

Ingen pasienter med en normal beinmineraltetthet ved baseline utviklet osteoporose i løpet av 2-års behandling og kun 1 pasient med osteopeni ved baseline (T score på -1,9) utviklet osteoporose under behandlingsperioden (sentral vurdering).

Resultatene for total BMD i hofte var lignende for resultatene for i lumbalvirvlene, men mindre uttalte.

Det var ingen signifikant forskjell mellom behandlingene med hensyn til antall frakturer – 15 % i letrozolgruppen og 17 % i tamoksifengruppen.

Fase i sykdomsforløpet	Median oppfølging 28 måneder ¹			Median oppfølging 62 måneder		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95 % KI) ² P-verdi	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95 % KI) ² P-verdi
Sykdomsfri overlevelse³						
Hendelser	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-verdi ved 4 år	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Sykdomsfri overlevelse³, inkludert dødsfall uavhengig av årsak						
Hendelser	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-verdi 5 år	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Fjerntliggende metastaser						
Hendelser	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 overlevelse						

Dødsfall	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95, 1,36)
Dødsfall ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1 %)	170 ⁶ (6,6 %)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = Hazard ratio; KI = Konfidensintervall

¹ Da studien ble avblindet i 2003 byttet 1551 pasienter i den randomiserte placebogruppen (60 % av de som kvalifiserte til bytte, dvs. de som var sykdomsfrie) til letrozol ved median 31 måneder etter randomisering. Analysene vist her ignorerer selektiv "cross-over".

² Stratifisert ved reseptorstatus, lymfeknutestatus og tidligere adjuvant kjemoterapi.

³ Protokollens definisjon på sykdomsfri overlevelse hendelser: loko-regionalt tilbakefall, fjernmetastaser eller kontralateral brystkreft.

⁴ Undersøkende analyser som fanget opp oppfølgningstider ved tidspunkt for bytte (hvis det ble gjennomført) i placebogruppen.

⁵ Median oppfølgningstid var 62 måneder.

⁶ Median oppfølgningstid til bytte (hvis det ble gjennomført) var 37 måneder.

I MA-17 substudien av bein hvor kalsium og D-vitamin ble gitt samtidig, ble reduksjon i BMD i forhold til baseline større for letrozol sammenlignet med placebo. Den eneste statistisk signifikante forskjellen var etter 2 år, i total BMD i hofte (median reduksjon på 3,8 % for letrozol mot 2,0 % for placebo).

I MA-17 substudien av lipider var det ingen signifikante forskjeller i total kolesterol eller noen av lipidfraksjonene mellom letrozol og placebo.

I den oppdaterte substudien av livskvalitet var det ingen signifikante forskjeller mellom behandlingene for fysisk komponent oppsummeringsscore eller mental komponent oppsummeringsscore, eller for noen av domenescorene i SF-36 skalaen. På MENQQL-skalaen, var det signifikant flere kvinner i letrozol-gruppen enn i placebogruppen som ble mest plaget (generelt i det første behandlingsåret) av symptomene som skyldes østrogenmangel, hetetokter og tørr skjede. Symptomene som plaget flest pasienter i begge behandlingsgruppene var verkende muskler, med en signifikant forskjell i favør av placebo.

Neo-adjuvant behandling

En dobbeltblindet studie (P024) ble utført på 337 postmenopausale brystkreftpasienter randomisert til enten letrozol 2,5 mg i 4 måneder eller tamoksifen i 4 måneder. Ved baseline hadde alle pasientene tumor i stadium T2-T4c, N0-2, M0, ER og /eller PgR positive og ingen av pasientene ville vært kvalifisert for brystbevarende kirurgi. Basert på klinisk vurdering var det 55 % objektive responser i letrozol-gruppen versus 36 % i tamoksifengruppen ($P<0,001$). Dette funnet ble bekreftet med ultralyd (letrozol 35 % vs tamoksifen 25 %, $P=0,04$) og mammografi (letrozol 34 % versus tamoksifen 16 %, $P<0,001$). Totalt 45 % av pasientene i letrozol-gruppen versus 35 % av pasientene i tamoksifengruppen fikk brystbevarende kirurgi. I løpet av de 4 månedene før kirurgibehandling fikk 12 % av pasientene som fikk letrozol og 17 % av pasientene som fikk tamoksifen sykdomsprogresjon ved klinisk vurdering.

Førstelinjebehandling

I en kontrollert, dobbeltblind studie ble letrozol 2,5 mg sammenlignet med tamoksifen 20 mg som førstelinjebehandling hos postmenopausale kvinner med avansert brystkreft. Hos 907 kvinner var letrozol bedre enn tamoksifen med hensyn til tid til progresjon (primært endepunkt), og i samlet objektiv respons, tid til behandlingssvikt, og kliniske fordeler.

Resultatene er oppsummert i tabell 9:

Tabell 9 Resultater etter median oppfølgningstid på 32 måneder

Variabel	Statistikk	Letrozol N=453	Tamoksifen N=454
Tid til progresjon	Median	9,4 måneder (8,9, 11,6 måneder)	6,0 måneder (5,4, 6,3 måneder)
	(95% KI for median)		0,72
	Hasardratio (HR)		(0,62, 0,83)
	(95% KI for HR)		<0,0001
	<i>P</i>		
Objektiv responsrate (ORR)	CR +PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95% KI for rate)	(28, 36 %)	(17, 25 %)
	Oddsratio		1,78
	(95% KI for odds ratio)		(1,32, 2,40)
	<i>P</i>		0.0002

Tid til progresjon var signifikant lengre, og responsraten signifikant høyere, for letrozol uavhengig av om adjuvant antiøstrogenbehandling var gitt samtidig eller ikke. Tid til progresjon var signifikant lengre for letrozol uavhengig av dominerende sykdomsfokus. Median tid til progresjon var 12,1 måneder for letrozol og 6,4 måneder for tamoksifen hos pasienter med affeksjon av kun bløtdeler. Hos pasienter med viscerale metastaser var median tid til progresjon 8,3 måneder for letrozol og 4,6 måneder for tamoksifen.

Studien var utformet slik at den for pasienter med progresjon tillot ”cross over” til den andre behandlingen eller å avslutte studien. Ca. 50 % av pasientene byttet til den andre behandlingsgruppen, og byttet var nærmest fullstendig ved 36 måneder. Median tid til bytte var 17 måneder (letrozol til tamoksifen) og 13 måneder (tamoksifen til letrozol).

Bruk av letrozol som førstelinjebehandling ved avansert brystkreft viste en samlet median overlevelse på 34 måneder sammenlignet med 30 måneder for tamoksifen, (logrank-test $p=0,53$, ikke signifikant). Studiens utforming, med hensyn til bytting av behandling ved progresjon, kan forklare mangelen på nytte av letrozol på total overlevelse.

Andrelinjebehandling

To velkontrollerte kliniske studier ble utført der to doser letrozol (0,5 mg og 2,5 mg) ble sammenlignet med henholdsvis megestrolacetat og aminoglutetimid, i postmenopausale kvinner med fremskreden brystkreft, som tidligere var behandlet med antiøstrogener.

Tiden frem til progresjon var ikke signifikant forskjellig mellom letrozol 2,5 mg og megestrolacetat ($p=0,07$). Det ble observert statistisk signifikante forskjeller til fordel for letrozol 2,5 mg sammenlignet med megestrolacetat i den samlede objektive tumor responsrate (24 % vs. 16 %, $p=0,04$) og i tid til behandlingssvikt ($p=0,04$). Total overlevelse var ikke signifikant forskjellig i de to gruppene ($p=0,2$).

I den andre studien var det ingen signifikante forskjeller i responsfrekvens mellom letrozol 2,5 mg og aminoglutetimid ($p=0,06$). Letrozol 2,5 mg statistisk overlegen aminoglutetimid når det gjelder tid til progresjon ($p=0,008$), tid til behandlingssvikt ($p=0,003$) og total overlevelse ($p=0,002$).

Brystkreft hos menn

Bruk av letrozol hos menn med brystkreft har ikke vært studert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Letrozol absorberes raskt og fullstendig fra mage-tarmkanalen (gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet: 99,9 %). Samtidig matinntak reduserer absorpsjonsraten noe (gjennomsnittlig T_{max} : 1 time på fastende mage mot 2 timer etter matinntak; og gjennomsnittlig C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l på fastende mage mot $98,7 \pm 18,6$ nmol/l etter matinntak). Total absorpsjon (AUC) påvirkes ikke av samtidig matinntak. Denne minimale påvirkningen på absorpsjonshastigheten anses ikke som klinisk relevant, og letrozol kan derfor tas uten hensyn til måltider.

Distribusjon

Proteinbinding er ca. 60 %, hovedsaklig til albumin (55 %). Konsentrasjonen av letrozol i erythrocytter er ca. 80 % av plasmakonsentrasjonen. Etter administrering av 2,5 mg ^{14}C -merket letrozol forble ca. 82 % av radioaktiviteten i plasma som uendret substans. Systemisk forekomst av metabolitter er derfor lav. Letrozol distribueres raskt og i stor grad til vev. Tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady-state er omtrent $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformasjon

Metabolsk clearance av en farmakologisk inaktiv carbinol-metabolitt er hovedeliminasjonsruten for letrozol ($CL_m = 2,1$ l/t), dvs. relativt langsomt sammenlignet med hepatisk blodgjennomstrømning ($CL_m = 90$ l/t). Cytokrom P450-isoenzymene 3A4 og 2A6 er vist å kunne omdanne letrozol til denne metabolitten. Dannelsen av små uidentifiserte metabolitter og direkte renal og fekal utskillelse spiller en mindre rolle i den totale elimineringen av letrozol. I løpet av 2 uker etter administrering av 2,5 mg ^{14}C -merket letrozol til friske, frivillige postmenopausale kvinner, ble $88,2 \pm 7,6$ % av radioaktiviteten gjenfunnet i urinen og $3,8 \pm 0,9$ % i fæces. Minst 75 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urinen i opptil 216 timer ($84,7 \pm 7,8$ % av dosen) besto av glukuronidet av carbinolmetabolitten, omtrent 9 % besto av to uidentifiserte metabolitter og 6 % var uendret letrozol.

Elimination

Tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid i plasma er ca. 2 til 4 dager. Etter daglig administrering av 2,5 mg letrozol oppnås "steady-state" etter 2-6 uker. Plasmakonsentrasjoner ved steady-state er omtrent 7 ganger høyere enn konsentrasjoner målt etter en enkeltdose på 2,5 mg, og 1,5 til 2 ganger høyere enn "steady-state"-verdiene beregnet ut fra konsentrasjonene målt etter en enkeltdose. Dette indikerer en ikke-lineær farmakokinetikk ved daglig administrering av 2,5 mg letrozol. Siden "steady-state"-nivåene er opprettholdt over tid kan det forventes at en kontinuerlig akkumulering av letrozol ikke vil oppstå.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til letrozol var doseproporsjonal etter orale enkeltdoser på opptil 10 mg (doseområde: 0,01 til 30 mg) og etter daglige doser på opptil 1,0 mg (doseområde: 0,1 mg til 5 mg). Etter en 30 mg oral enkeltdose var det en liten dose-overproporsjonal økning i AUC-verdi. Dose-overproporsjonaliteten er sannsynligvis et resultat av metning av metabolske eliminasjonsprosesser. "Steady"-nivåer ble nådd etter 1 til 2 måneder ved alle testede doseringsregimer (0,1 – 5,0 mg daglig).

Spesielle populasjoner

Eldre

Alder påvirker ikke farmakokinetikken til letrozol.

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie med 19 frivillige med varierende nyrefunksjon (24 timers kreatininclearance på 9-116 ml/min) ble det ikke funnet noen effekt på farmakokinetikken til letrozol etter en enkeltdose på 2,5 mg. I tillegg til studien ovenfor som undersøkte påvirkning av nedsatt nyrefunksjon på letrozol, ble det gjort en kovariatanalyse på data fra to pivotale studier (studie AR/BC2 og studie AR/BC3). Beregnet kreatinin clearance (CL_{cr}) [studie AR/BC2 område: 19 til 187 ml/min; studie AR/BC3 område: 10 til 180 ml/min] viste ingen statistisk signifikant assosiasjon mellom plasma "trough"-nivåer av letrozol ved "steady-state" (C_{min}). Videre viste data fra studie

AR/BC2 og studie AR/BC3 på andrelinje metastatisk brystkreft ingen evidens for en effekt av letrozol på CLCr eller reduksjon i nyrefunksjon. Derfor kreves ingen dosejustering for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (CLCr > 10 ml/min). Lite informasjon er tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLCr < 10 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

I en tilsvarende studie på frivillige med varierende leverfunksjon, var gjennomsnittlige AUC verdier hos individer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score B) 37 % høyere enn hos normale individer, men likevel innenfor området sett hos individer med normal leverfunksjon. I en studie som sammenlignet farmakokinetikken av letrozol etter en enkel oral dose hos 8 mannlige pasienter med levercirrhose og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score C) med farmakokinetikken av letrozol hos friske frivillige (N=8), økte AUC og halveringstiden med henholdsvis 95 og 187 %. Letrozol bør derfor gis med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og etter en grundig vurdering av potensiell risiko/nytte for slike pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I en rekke prekliniske sikkerhetsstudier utført i flere forskjellige standard dyrearter er det ikke funnet holdepunkter for systemisk toksisitet eller toksisitet overfor målorganet.

Letrozol er i liten grad akutt toksisk i gnagere ved doser opp til 2000 mg/kg. Hos hunder forårsaket letrozol symptomer på moderat toksisitet ved en dose på 100 mg/kg.

Hovedfunnene ved flerdose-toksisitetsstudier i rotter og hunder i opptil 12 måneder kan tilegnes substansens farmakologiske effekt. Nivået hvor det ikke ble sett bivirkninger var 0,3 mg/kg i begge dyreartene.

Oral administrasjon av letrozol til hunnrotter resulterte i reduksjon i parrings- og drektighetsratioer og økninger i preimplantasjonstap.

Hverken *in vitro* og *in vivo* studier av det mutagene potensiale til letrozol har ikke vist noe tegn på genotoksitet.

I en 104 ukers karsinogenitetsstudie ble det ikke observert behandlingsrelaterte tumorer i hannrotter. Hos hunnrotter var forekomsten av benigne og maligne mammatumorer redusert ved alle letrozoldosene.

I en 104-ukers karsinogenitetsstudie hos mus, ble det ikke oppdaget noen behandlingsrelaterte tumorer hos hannmus. Hos hunnmus ble det observert en generell doserelatert økning i forekomst av godartet granulær theca-celle eggstokktumor ved alle testede doser av letrozol. Disse tumorene ble ansett å være relatert til farmakologisk hemming av østrogensyntese og kan skyldes økt LH som et resultat av reduksjon i sirkulerende østrogen.

Letrozol var embryotoksisk og føtotoksisk i gravide rotter og kaniner etter oral administrasjon ved klinisk relevante doser. I rotter som hadde levende fostre var det en økning i insidensen av føtale misdannelser inkludert kuppelformet hode og cervikal/centrum vertebral fusjon. En økt insidens av føtale misdannelser ble ikke sett i kanin. Det er ukjent om dette var en indirekte konsekvens av de farmakologiske egenskapene (hemming av østrogen biosyntese) eller en direkte legemiddeleffekt (se anbefalinger under pkt. 4.3 og 4.6).

Prekliniske observasjoner var begrenset til de som er tilknyttet den anerkjente farmakologiske virkingen, som er den eneste sikkerhetsbekymringen for human bruk utledet fra dyrestudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Hypromellose 5 cp
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Natriumstivelsesglykolas (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat
Makrogol 4000
Talkum
Titandioksid
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning av PVC/PE/PVDC - aluminium.
Pakningsstørrelser: 28, 30, 98 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-6619

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/ Siste fornyelse

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.09.2010
Dato for siste fornyelse: 23.09.2015

10. OPPDATERINGSDATO

24.02.2021