

**Femar 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen**  
**18.7.2016, versio 5.0**  
**RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO**

## **VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot**

### **VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä**

Rintasyöpä on maailmanlaajuisesti naisten yleisin syöpä. Yleisimmät rintasyöpätyypit ovat hormonireseptoriposiitivisia rintasyöpiä, joita kiihdyttävät estrogeeneiksi kutsutut naishormonit. Rintasyövän tarkkaa syytä ei tiedetä. Tiettyjen tekijöiden tiedetään kuitenkin vaikuttavan rintasyövän riskiin (riskitekijät). Tärkeimpiä tekijöitä ovat mm. naissukupuoli, korkeampi ikä (useimmat rintasyövät havaitaan 50-vuotiailla tai sitä vanhemmilla naisilla) ja tiettyjen rintasyöpägeenien muutokset. Lisäksi tutkimukset ovat osoittaneet, että myös seuraavat tekijät saattavat vaikuttaa riskiin:

- Pitkäaikainen hormonikorvaushoito
- Aiemmin sairastettu rintasyöpä tai hyvänlaatuinen rintasairaus
- Rintasyövän esiintyminen suvussa (etenkin äidillä tai isällä, ensimmäisen asteen sukulaisella)
- Rinnan/rintakehän alueen sädehoito
- Mammografiassa todettu rintojen tiiviys
- Alkoholin käyttö.

Tällä hetkellä noin 96 % naisista elää vähintään vuoden rintasyövän toteamisen jälkeen ja noin 87 % vähintään viisi vuotta ([Cancer Research UK, 2014](#)).

### **VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä**

Rintasyöpää hoidetaan monella eri tavalla, ja se vaatii usein useamman tyyppistä hoitoa. Hoito riippuu rintasyövän tyypistä ja levinneisyydestä. Useimmilla naisilla rintasyövän ensimmäinen hoito on kasvaimen poistoleikkaus. Lisä- eli liitännäishoitoja annetaan yleensä syövän uusiutumisen pienentämiseksi. Tällaisia hoitoja voivat olla mm. sädehoito, solunsalpaajahoido, hormonihoito ja täsmähoito.

Femar-valmisteen vaikuttava aine on letrotsoli, joka kuuluu aromataasin estäjien lääkeryhmään. Se on hormonaalinen rintasyöpälääke. Estrogeenit eli naishormonit kiihdyttävät usein rintasyövän kasvua. Letrotsoli estää erään estrogeenituotantoon osallistuvan entsyymin eli aromataasin toimintaa ja pienentää elimistön estrogeenipitoisuutta, jolloin estrogeeneistä riippuvaisen rintasyövän kasvu saattaa estyä. Tällöin syöpäsolujen kasvu ja/tai syövän leviäminen muualle elimistöön hidastuu tai pysähtyy.

Letrotsolia käytetään rintasyövän hoitoon vaihdevuodet ohittaneilla naisilla, eli kuukautisten päättymisen jälkeen.

Sitä käytetään myös rintasyövän uusiutumisen ehkäisyyn. Sitä voidaan käyttää ensimmäisenä lääkkeenä ennen rintasyövän leikkaushoitoa, jos leikkausta ei voida tehdä välittömästi. Sitä

voidaan myös käyttää leikkaushoidon jälkeen ensimmäisenä lääkkeenä tai viiden vuoden tamoksifeenihoidon jälkeen. Letrotsolia käytetään myös estämään syövän leviäminen muualle elimistöön potilailla, joilla on pitkälle edennyt rintasyöpä.

#### *Rintasyöpäleikkauksen jälkeinen hoito (liitännäishoito)*

Yli 8 000 naisella toteutetussa suuressa tutkimuksessa arvioitiin letrotsolin käyttöä liitännäishoitona tamoksifeeniin verrattuna vaihdevuodet ohittaneilla naisilla, joilla oli hormonireseptoriposiitivinen rintasyöpä. Seuranta-ajan mediaani oli 96 kuukautta. Tulosten perusteella 5 vuoden letrotsolihoito pienensi tautivapaaseen elossaoloon liittyvien tapahtumien riskiä enemmän kuin tamoksifeeni, kun määritelmä oli aika, joka kului satunnaistamisesta syövän varhaisimpaan uusiutumiseen samassa rinnassa, rintasyövän leviämiseen muualle elimistöön (kaukaiset etäpesäkkeet), rintasyövän kehittymiseen toiseen rintaan tai mistä tahansa syystä johtuvaan kuolemaan. Letrotsolihoitoa saaneilla naisilla kaikki rintasyöpään liittyvät tapahtumat vähenivät 13 % (626 letrotsoliryhmässä ja 698 tamoksifeeniryhmässä).

#### *Rintasyöpäleikkausta edeltävä hoito (neoadjuvanttihoito)*

Eräs tutkimus toteutettiin 337:llä vaihdevuodet ohittaneella naisella, joilla oli primaarinen, hoitamaton rintasyöpä ja jotka eivät soveltuneet rinnan säästävään leikkaukseen. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko letrotsolia tai tamoksifeenia 4 kuukauden ajan. Kliinisen arvion perusteella letrotsoliryhmästä 55 % ja tamoksifeeniryhmästä 36 % saavutti objektiivisen vasteen. Löydökset vahvistuivat johdonmukaisesti kaikukuvauksessa (letrotsoli 35 % vs. tamoksifeeni 25 %) ja mammografiassa (letrotsoli 34 % vs. tamoksifeeni 16 %). Rinnan säästävä leikkaus toteutui yhteensä 45 %:lla letrotsoliryhmän potilaista ja 35 %:lla tamoksifeeniryhmän potilaista. Neljän kuukauden pituisen leikkausta edeltävän hoitojakson aikana tauti eteni kliinisen arvion mukaan 12 %:lla letrotsoliryhmän potilaista ja 17 %:lla tamoksifeeniryhmän potilaista.

#### *Leikkauksen ja tamoksifeenihoidon jälkeinen hoito (jatkettu liitännäishoito)*

Yli 5 100 naisella toteutetussa tutkimuksessa letrotsolin hyötyjä ja turvallisuutta arvioitiin lumelääkkeeseen verrattuna 5 vuoden ajan naisilla, joille oli tehty primaarisen rintasyövän poistoleikkaus ja jotka olivat saaneet sen jälkeen  $\geq 4,5$ – $< 6$  vuotta tamoksifeenia liitännäishoitona. Seuranta kesti yli 5 vuotta.

Tulokset osoittivat, että 3 kuukauden kuluessa tamoksifeeni-liitännäishoidon päättymisestä annettu letrotsoli pienensi rintasyövän uusiutumisen riskiä merkitsevästi lumelääkkeeseen verrattuna. Lumeryhmässä tauti uusiutui merkitsevästi useammalla potilaalla (286 potilasta, 11,1 %) kuin letrotsoliryhmässä (209 potilasta, 8,1 %), mikä tarkoittaa, että suhteellinen riski pieneni 25 %.

### **VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta**

Letrotsolia on käytetty naisten rintasyövän hoitoon yli 120 maassa eri puolilla maailmaa. Ei ole näyttöä siitä, että letrotsolihoitoon hyöty olisi erilainen missään tietyissä naisryhmässä.

## VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

### Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Kohonnut kolesterolipitoisuus (hyperkolesterolemia)	Kolesterolipitoisuuden kohoaminen on hyvin yleinen haittavaikutus, jota esiintyy vähintään 10:llä letrotsolia saaneella naisella 100:sta. Useimmiten kohoaminen on lievää. Pitkäkestoisesti kohonneiden kolesterolipitoisuuksien riskinä on ajan myötä rasva-aineiden kertyminen valtimoiden seinämiin (ateroomat). Jos ateroomat tukkivat sepelvaltimoita, seurauksena voi olla sydänsairaus.	Asianmukaisella ruokavaliolla ja liikunnalla voidaan ehkäistä kliinisesti merkitsevän rasva-aineenvaihdunnan häiriön riskiä ja vähentää sen sekundaarisia vaikutuksia verenkiertoelimistöön.
Luiden oheneminen tai haurastuminen (osteoporoosi), joka voi joskus johtaa luunmurtumiin	Luiden oheneminen ja murtumat ovat yleisiä haittavaikutuksia, joita esiintyy 1–10:llä letrotsolia saaneella naisella 100:sta.  Luunmurtumien riski on suurempi iäkkäillä potilailla (≥ 65-vuotiailla) ja potilailla, joilla on aiemmin todettu osteoporoosi tai luunmurtumia.	Luuston terveyden huolellisella seurannalla ja luukadon riittävällä, asianmukaisella ja oikea-aikaisella hoidolla voidaan ehkäistä osteoporoosin puhkeamista ja mahdollisesti pienentää luunmurtumien riskiä.  Jos potilaalla on aiemmin todettu osteoporoosi tai luunmurtumia, hänen on kerrottava asiasta lääkärille, jotta lääkäri voi ottaa tämän huomioon hoidon aikana. Esimerkiksi ennen hoitoa, hoidon aikana ja hoidon jälkeen tehtävällä luuntiheysmittauksella (osteoporoosin seurantaväline) ja asianmukaisella, oikea-aikaisella hoidolla voidaan ehkäistä luiden haurastumista ja murtumia.
Sepelvaltimotauti (iskeeminen sydänsairaus)	Sepelvaltimotauti on melko harvinainen haittavaikutus, jota voi esiintyä alle yhdellä letrotsolia saaneella naisella 100:sta. Tämä lievästi kohonnut riski ei kuitenkaan lisää sydänsairaudesta johtuvien kuolemien määrää letrotsolihoitoa saavilla naisilla.	Spesifisiä letrotsolihoidon aikaisia ehkäisykeinoja ei toistaiseksi tunneta. Kaikkien kolesterolipitoisuuksien kohoamistapausten ehkäisyllä, seurannalla ja hoidolla sydänsairauden riskiä voitaisiin pienentää. Henkeä uhkaavan tilan riskiä voidaan pienentää myös sepelvaltimotaudin kliinisten oireiden (rintakipu, hengenahdistus jne.) tuntemuksella ja varhaisella tunnistamisella sekä hakeutumalla ajoissa lääkärinhoitoon. Myös terveelliset elämäntapamuutokset voivat pienentää riskiä.
Sydämen vajaatoiminta	Letrotsolin ei ole todettu suoraan	Kuten sepelvaltimotaudilla.

	aiheuttavan sydämen vajaatoimintaa. Vajaatoiminta voi kuitenkin kehittyä vaikean sepelvaltimotaudin seurauksena. Alttiimpia ovat iäkkäät naiset, joilla on entuudestaan sydän- ja verisuonisairaus.	
Aivohalvaus (aivoverisuonitapahtumat)	Aivojen verenkierron estymisestä johtuva aivohalvaus tai aivokudosvaurio on melko harvinainen haittatapahtuma, jota esiintyy alle yhdellä letrotsolia saaneella naisella 100:sta. Erityistutkimusten tulokset ovat vahvistaneet, että letrotsolihoitoon ei liity sydän- ja verisuoniperäisen eikä aivoverisuoniperäisen kuoleman riskin suurenemista.	Kuten sepelvaltimotaudilla.
Synnynnäiset epämuodostumat (kehityshäiriöt)	Markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu synnynnäisiä epämuodostumia vauvoilla, joiden äidit ovat käyttäneet letrotsolia raskauden aikana.	Naiset eivät saa käyttää letrotsolia ennen vaihdevuosisia eivätkä raskauden aikana.
Tamoksifeenin käyttö yhdessä letrotsolin kanssa	Tamoksifeenin käyttö yhdessä letrotsolin kanssa heikentää letrotsolin hyödyllistä vaikutusta.	Tamoksifeenia ei pidä käyttää yhdessä letrotsolin kanssa.

### Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Suolisto-/paksusuolisyöpä (kolorektaalisyöpä)	<p>Toistaiseksi ei ole varmistettu, voiko letrotsolihoito aiheuttaa suolistosyöpien lisääntymistä. Tutkimustulosten perusteella suolistosyöpät eivät lisääntyneet letrotsolihoitoa saaneilla potilailla verrattuna tamoksifeenia tai lumelääkettä saaneisiin potilaisiin yli viiden vuoden seurannankaan jälkeen.</p> <p>Rintasyöpäpotilaiden kokonaiselossaoloprosentti on suurentunut vuosien mittaan reilusti liitännäishoidon ansiosta. Eloisaolon parantuessa useammalla rintasyöpäpotilaalla on uuden, erillisen syövän riski. Riski voi johtua pelkästään sattumasta, sillä kaikkien syöpien riski suurenee iän myötä. Uuden syövän suurentunut riski voi johtua myös muista riskitekijöistä, esimerkiksi syövän esiintymisestä suvussa ja ympäristö- ja elämäntapatekijöistä, kuten tupakoinnista, alkoholista ja lihavuudesta. Suuret tutkimukset ovat osoittaneet, että joissain tapauksissa riskin (esim. suolistosyövän riskin) suureneminen saattaa liittyä liitännäishoitoon. Hoitoon liittyvä riski on kuitenkin erittäin pieni. Sitä paitsi vielä ei ole selvää, miten muut riskitekijät vaikuttavat hoitoon liittyvien syöpien riskin suurenemiseen.</p> <p>Syövän onnistuneen hoidon jälkeen kaikille potilaille suositellaan yleisesti terveellisten elämäntapojen noudattamista, kuten terveellistä ruokavaliota, liikuntaa, tupakoinnin ja alkoholin käytön lopettamista ja UV-altistuksen rajoittamista. Nämä voivat pienentää joidenkin sekundaaristen syöpien riskiä.</p>

## Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Ei ole	-

### VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

### VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Myyntiluvan myöntämisen jälkeistä kehityssuunnitelmaa ei ole.

### Luettelo kehityssuunnitelmaan sisällyvistä tutkimuksista

Ei ole.

### Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset

Myyntiluvan ehdoissa ei mainita mitään tutkimuksia.

### VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

#### Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
2	30.9.2007	Ei oleellinen.	
3	12.2.2015	Kolorektaalisyöpä, joka oli edellisessä riskienhallintasuunnitelmassa määritelty tärkeäksi tunnistetuksi riskiksi, on nyt luokiteltu tärkeäksi mahdolliseksi riskiksi.	Perustuu kahden avaintutkimuksen (BIG 1-98 ja MA-17) tämänhetkisten turvallisuustietojen arviointiin. Arvioinnin perusteella kolorektaalisyöpä luokiteltiin tärkeäksi mahdolliseksi riskiksi.
4	30.11.2015	Kahden uuden tärkeän tunnistetun riskin lisääminen (synnynnäiset epämuodostumat ja letrotsolin käyttö yhdessä tamoksifeenin kanssa).  Täydentävien lääketurvatoimien loppuun saattaminen (FACE-tutkimus)	Synnynnäiset epämuodostumat ja letrotsolin käyttö yhdessä tamoksifeenin kanssa on jo lisätty valmiste-yhteenvetoon. On sovittu, että molemmat riskit lisätään tärkeiksi tunnistetuiksi riskeiksi. Tämä johtuu off-label-käytöstä hedelmättömyyshoidoissa ja aromataasin estäjästä tamoksifeeniin siirtymistä koskevista

			suosituksista (NCCN-suositukset, versio 2.2015 – invasiivinen rintasyöpä). Siirtymiseen liittyy mahdollinen päällekkäisyyden riski.
5	18.7.2016	Täydentävien lääketurvatoimien loppuun saattaminen (CFEM345MA17E1-tutkimus)	Lisättiin CFEM345MA17E1-tutkimuksen keskeiset päätelmät.