

Femar 2,5 mg filmdragerad tablett
18.7.2016, versio 5.0
OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen bland kvinnor globalt. De vanligaste typerna av bröstcancer är de som stimuleras av kvinnliga könshormoner som kallas östrogener (hormonreceptorpositiv bröstcancer). Den exakta orsaken till bröstcancer är okänd. Det är dock känt att vissa riskfaktorer påverkar risken för bröstcancer. De huvudsakliga riskfaktorerna är kvinnligt kön, äldre ålder (de flesta fallen av bröstcancer upptäcks hos kvinnor i åldern 50 år eller äldre) och förändringar i vissa bröstcancer gener. Dessutom har studier visat att följande faktorer kan påverka risken:

- Långvarig användning av hormonbehandling
- Bröstcancer eller icke-cancerrelaterade bröstsjukdomar i den personliga anamnesen
- Bröstcancer i familjen (särskilt hos modern eller fadern, första gradens släktingar)
- Strålbehandling av bröstet/bröstkorgen
- Täta bröst enligt mammografi
- Alkoholkonsumtion.

Idag överlever cirka 96 % av kvinnorna bröstcancer i minst ett år och cirka 87 % lever i fem år eller längre ([Cancer Research UK, 2014](#)).

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Bröstcancer behandlas på många olika sätt och ofta krävs mer än en typ av behandling. Det beror på typen av bröstcancer och hur utspridd den är. För de flesta kvinnorna är den första bröstcancerbehandlingen bortoperation av cancer. Ytterligare behandlingar som kallas adjuvant behandling ges vanligen för att minska risken för återfall av cancer. Dessa behandlingar kan omfatta strålbehandling, kemoterapi, hormonbehandling och målinriktad behandling.

Den aktiva substansen i Femara är letrozol. Den hör till en grupp av läkemedel som kallas aromatashämmare. Det är en hormonell bröstcancerbehandling. Tillväxt av bröstcancer stimuleras ofta av östrogener som är kvinnliga könshormoner. Letrozol blockerar ett enzym som kallas aromatas som deltar i produktionen av östrogener. Det minskar mängden östrogen i kroppen och kan därför stoppa tillväxten av brösttumörer som behöver östrogen för att växa. Därmed bromsas eller stoppas tillväxt av tumörceller och/eller deras spridning till andra delar av kroppen.

Letrozol används för att behandla bröstcancer hos kvinnor som har passerat klimakteriet, d.v.s. inte längre har mens.

Det används också för att hindra återfall av cancer. Det kan användas som första behandling före en bröstcanceroperation när omedelbar operation inte är lämplig, eller som första behandling efter en bröstcanceroperation eller efter fem års behandling med tamoxifen. Letrozol används också för att hindra brösttumörer från att sprida sig till andra delar av kroppen hos patienter med framskriden bröstcancer.

Behandling efter bröstcanceroperation (adjuvant behandling)

En stor studie med över 8 000 kvinnor genomfördes för att utvärdera användningen av letrozol som adjuvant behandling hos kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer som passerat klimakteriet jämfört med tamoxifen med en medianuppföljning på 96 månader. Resultaten visade att 5 år av letrozolbehandling är överlägset tamoxifen när det gäller minskning av risken för händelser som påverkar sjukdomsfri överlevnad definierat som intervallet mellan randomisering och det tidigaste återfallet av cancer i samma bröst, spridning av bröstcancern till andra delar av kroppen (avlägsen metastas), bröstcancer i det andra bröstet eller dödsfall oberoende av orsak. Alla bröstcancerrelaterade händelser minskade med 13 % hos kvinnor som behandlades med letrozol (626 med letrozol och 698 med tamoxifen).

Behandling före bröstcanceroperation (neoadjuvant behandling)

En studie genomfördes hos 337 kvinnor med primär obehandlad bröstcancer som passerat klimakteriet och inte var lämpliga för bröstkonserverande kirurgi. Dessa patienter utsågs slumpmässigt till att få antingen letrozol i 4 månader eller tamoxifen i 4 månader. Vid klinisk bedömning sågs 55 % objektiva svar in letrozolgruppen jämfört med 36 % i tamoxifengruppen. Fyndet bekräftades konsekvent med ultraljudsundersökning (letrozol 35 % jämfört med tamoxifen 25 %) och mammografi (letrozol 34 % jämfört med tamoxifen 16 %). Totalt 45 % av patienterna i letrozolgruppen jämfört med 35 % av patienterna i tamoxifengruppen genomgick bröstkonserverande kirurgi. Under behandlingsperioden på 4 månader före operationen sågs sjukdomsprogression hos 12 % av patienterna som behandlades med letrozol och 17 % av patienterna som behandlades med tamoxifen vid klinisk bedömning.

Behandling efter operation och tamoxifen (förlängd adjuvant behandling)

En studie med fler än 5 100 kvinnor genomfördes för att utvärdera nyttan och säkerheten av letrozol jämfört med placebo i 5 år hos kvinnor som hade genomgått bortoperation av primär bröstcancer och därefter fått adjuvant tamoxifenbehandling i $\geq 4,5$ – < 6 år med en uppföljningsperiod på över 5 år.

Resultaten visade att letrozol som gavs inom 3 månader efter avslutande av adjuvant tamoxifenbehandling signifikant minskade risken för bröstcancer jämfört med placebo. En signifikant större andel av patienterna i placebogrupperna (286 patienter, 11,1 %) än i letrozolgruppen (209 patienter, 8,1 %) fick sjukdomsåterfall, vilket motsvarar en relativ riskminskning på 25 %.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Letrozol har använts för behandling av kvinnor med bröstcancer i över 120 länder runt om i världen. Det finns inga bevis som skulle tyda på nyttan av letrozolbehandling är annorlunda i någon specifik kvinnopopulation.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande
Ökad kolesterolnivå (hyperkolesterolemi)	Ökad kolesterolnivå är en mycket vanlig biverkning som förekommer hos 10 eller fler av 100 kvinnor som behandlas med letrozol. Ökningen är lindrig i de flesta fallen. En följd av långvarig ökad kolesterolnivå är en risk för utveckling av fettansamlingar i artärväggarna, vilket kallas ateroskleros och kan leda till hjärtsjukdom om de blockerar kranskärlen.	Lämplig kost och motion kan bidra till att förebygga risken för utveckling av kliniskt signifikant blodfettertrubning och minska dess sekundära effekter på det hjärtkärlsystemet.
Benskörhet (osteoporos) som leder till benbrott i vissa fall	Benskörhet och benbrott är vanliga biverkningar som ses hos 1–10 av 100 kvinnor som behandlas med letrozol. Äldre patienter (≥ 65 år) samt patienter som tidigare haft benskörhet eller benbrott har en högre risk att få benbrott.	Noggrann uppföljning av skeletthälsan och lämplig behandling av benförlust med lämplig behandling vid rätt tidpunkt kan förebygga benskörhet och eventuellt minska risken för benbrott. Patienter som har haft benskörhet eller benbrott ska tala om detta för sin läkare så att läkaren kan ta detta i beaktande under behandlingen. Exempelvis undersökning av skelettdensiteten (ett sätt att uppfölja benskörhet) kan genomföras före, under och efter behandlingen och lämplig behandling vid rätt tidpunkt kan ges för att förebygga benskörhet och benbrott.
Kranskärslsjukdom (ischemisk hjärtsjukdom)	Kranskärslsjukdom är en mindre vanlig biverkning som kan förekomma hos färre än 1 av 100 kvinnor som behandlas med letrozol. Denna smärre riskökning leder dock inte till en ökad dödsfallsfrekvens på grund av hjärtsjukdom hos kvinnor som behandlas med letrozol.	För tillfället finns inga kända specifika förebyggande åtgärder under behandling med letrozol. Förebyggande, uppföljning och behandling av alla eventuella kolesterolökningar kan bidra till att minska risken för hjärtsjukdom. Dessutom kan uppmärksamhet på och tidig identifiering av kliniska tecken på kranskarlsjukdom (bröstsmärta, andnöd o.s.v.) och uppsökande av läkarvård för dem vid rätt tidpunkt också bidra till att minska risken för att utveckla ett livshotande tillstånd. Också hälsosamma förändringar av levnadsvanorna kan bidra till att minska risken.
Hjärtsvikt	Hjärtsvikt har inte visats vara direkt följd av letrozol. Det kan dock uppkomma som en följd av svår kranskarlsjukdom. De mest utsatta patienterna är äldre kvinnor med hjärtsjukdom sedan tidigare.	Samma som för kranskarlsjukdom.
Stroke (cerebrovaskulära händelser)	Stroke eller hjärnvävnadsskada på grund	Samma som för kranskarlsjukdom.

	av blockering av blodflödet till hjärnan är en mindre vanlig biverkning som förekommer hos 1 av 100 kvinnor som behandlas med letrozol. Resultat från speciella studier bekräftar att behandling med letrozol inte förknippas med ökad risk för kardiovaskulära eller cerebrovaskulära dödsfall.	
Medfödda missbildningar (utvecklingsstörningar)	Efter marknadsintroduktionen har det förekommit rapporter om medfödda missbildningar hos spädbarn till mödrar som tog letrozol under graviditeten.	Kvinnor som inte passerat klimakteriet och gravida kvinnor ska inte ta letrozol.
Samtidig administrering av tamoxifen och letrozol	Om tamoxifen ges samtidigt med letrozol minskar det den fördelaktiga effekten av letrozol.	Tamoxifen ska inte användas tillsammans med letrozol.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Tjock- och ändtarmscancer (kolorektalcancer)	Hittills har det inte fastställts om behandling med letrozol kan orsaka ökning av tarmcancer. Resultat från studier visade ingen ökning av tarmcancer hos patienter som behandlades med letrozol jämfört med dem som fick tamoxifen eller placebo även efter över 5 års uppföljning. Den totala överlevnaden av patienter med bröstcancer har ökat med åren främst på grund av adjuvant behandling. Förbättrad överlevnad leder till att fler patienter har risk för att få en ny orelaterad cancer. Denna risk kan bero helt och hållet på slumpen, eftersom risken för alla cancerformer ökar med åldern. Den ökade risken för en ny cancer kan också bero på andra riskfaktorer såsom familjeanamnes, miljöfaktorer eller livsstilsfaktorer (t.ex. rökning, alkoholkonsumtion och fetma). Stora studier har visat att denna ökning av risken för en ny cancerform (t.ex. tarmcancer) i vissa fall kan stå i samband med adjuvant behandling. Risken som behandlingen förknippas med är dock mycket liten. Dessutom är det inte ännu klart vilken roll övriga riskfaktorer spelar vid ökning av risken för behandlingsrelaterad cancer. Efter framgångsrik behandling rekommenderas det i allmänhet för alla patienter att uppta hälsosamma levnadsvanor, såsom, hälsosam kost, motion, rökstopp och alkoholstopp samt begränsning av exponeringen för UV-strålning. Detta kan bidra till att minska risken för en del av de sekundära cancerformerna.

Återstående information

Risk	Vad är känt
Ingen	-

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Det finns ingen utvecklingsplan efter godkännande för försäljning.

Lista på studier i utvecklingsplanen efter godkännande för försäljning

Inga.

Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Inga studier utgör villkor för godkännandet av försäljning.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplan

Versionnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
2	30.9.2007	Ej relevant.	
3	12.2.2015	Tjock- och ändtarmscancer, definierad som en viktig känd risk i tidigare riskhanteringsplaner, kategoriseras nu som en viktig eventuell risk.	På basis av genomgång av aktuella säkerhetsdata från två nyckelstudier (BIG 1-98 och MA-17) bedömdes det att tjock- och ändtarmscancer ska kategoriseras som en viktig eventuell risk.
4	30.11.2015	Tillägg av två nya viktiga kända risker (medfödda missbildningar och samtidig administrering av letrozol och tamoxifen). Slutförande av ytterligare läkemedelssäkerhetsåtgärder (FACE-studien)	Medfödda missbildningar och samtidig administrering av letrozol och tamoxifen ingår redan i produktresumén. Eftersom off label-användning för behandling av infertilitet och riktlinjer som rekommenderar byte från aromatashämmare till tamoxifen (NCCN-riktlinjer, version 2.2015 – invasiv bröstcancer) leder till eventuell risk för överlappning, bestämdes att båda riskerna tilläggs som viktiga kända risker.
5	18.7.2016	Slutförande av ytterligare läkemedelssäkerhetsåtgärder (studien CFEM345MA17E1)	Huvudsatserna från studien CFEM345MA17E1 tillades.