

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Letrozole Sanoswiss 2,5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg letrosooli.

INN. *Letrozolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks tablett sisaldab 61,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollased ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on märgitud „L900“ ja teisele küljele „2,5“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Varases staadiumis hormoonretseptor-positiivse rinnavähi adjuvantravi postmenopausis naistel.
- Hormoonsõltuva invasiivse rinnavähi pikendatud adjuvantravi postmenopausis naistel, kes on saanud standardset adjuvantravi tamoksifeeniga eelneva 5 aasta jooksul.
- Kaugelearenenud hormoonsõltuva rinnavähi esimese rea ravi postmenopausis naistel.
- Kaugelearenenud rinnavähi retsidiivi või progresseeruva haiguse ravi naistel, kellel on loomulikule postmenopausile või kunstlikult indutseeritud postmenopausile iseloomulik endokriinne seisund ning keda on varem ravitud antiöstrogeenidega.
- Hormoonretseptor-positiivse, HER-2 negatiivse rinnavähi neoadjuvantravi postmenopausis naistel, kui keemiaravi ei sobi ja kohene kirurgiline ravi ei ole näidustatud.

Toimet ei ole tõestatud hormoonretseptor-negatiivse rinnavähiga patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja eakad patsiendid

Soovitav annus on 2,5 mg letrosooli üks kord ööpäevas. Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientide ravi letrosooliga peab jätkuma, kuni tuumori progresseerumine on märgatav.

Adjuvant- või pikendatud adjuvantravi korral peab ravi letrosooliga jätkuma kuni 5 aastat või kuni kasvaja retsidiivi ilmnemiseni, ükskõik kumb varem tekib.

Adjuvantravi korral võib kaaluda ka järjestikuse ravi skeemi (letrosool 2 aastat, millele järgneb tamoksifeen 3 aastat) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Neoadjuvantravi korral tuleb letrosooli võtmist jätkata 4...8 kuud kasvaja optimaalse vähenemise saavutamiseks. Kui ravivastus ei ole ootuspärane, siis peab letrosooli võtmise lõpetama ning määrama kirurgilise operatsiooni ja/või arutama patsiendiga edasisi ravivõimalusi.

Lapsed

Letrosooli ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel. Letrosooli ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 17 aastat ei ole tõestatud. Andmed on piiratud ja soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Neerukahjustus

Letrosooli annuse kohandamine ei ole vajalik neerupuudulikkusega patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on ≥ 10 ml/min. Andmed on ebapiisavad neerupuudulikkuse juhtude kohta, kus kreatiniini kliirens on väiksem kui 10 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Letrosooli annuse kohandamine ei ole vajalik kerge kuni keskmise raskusega maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh klass A või B). Andmed on ebapiisavad raske maksakahjustusega patsientide kohta. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass C) patsiendid vajavad pidevat jälgimist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Letrosool on mõeldud suukaudseks manustamiseks ja seda ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Menopausieelne endokriinne staatus.
- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Menopaus

Patsientidel, kelle menopausaalne staatus ei ole selge, peab enne ravi alustamist letrosooliga määrama luteiniseeriva hormooni (LH), folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ja/või östradiooli sisalduse. Letrosooli võivad võtta ainult postmenopausaalses endokriinses staatuses naised.

Neerukahjustus

Letrosooli toimet ei ole uuritud piisaval arvul patsientidel kreatiniini kliirensiga alla 10 ml/min. Enne letrosooli manustamist sellistele patsientidele tuleb hoolikalt hinnata potentsiaalset riski/kasu.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidel olid süsteemne ekspositsioon ja lõplik poolväärtusaeg ligikaudu kahekordsed võrreldes tervete vabatahtlikega. Neid patsiente peab seetõttu pidevalt jälgima (vt lõik 5.2).

Toimed luudele

Letrosool on tugevatoimeline östrogenitaset vähendav aine. Naistel, kellel on anamneesis osteoporoosi ja/või luumurdusid või kellel on suurenenud osteoporoosi risk, tuleb enne adjuvant- või pikaajalise adjuvantravi alustamist määrata luutihedus ja neid tuleb jälgida nii letrosoolravi ajal kui ka pärast ravi. Vajadusel tuleb alustada osteoporoosi ravi või profülaktikat ning patsienti hoolikalt

jälgida. Adjuvantravi korral võib sõltuvalt patsientide ohutusprofiilist kaaluda ka järjestikuse ravi skeemi (letrosool 2 aastat, millele järgneb tamoksifeen 3 aastat) (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.1).

Muud hoiatused

Letrosooli manustamist koos tamoksifeeni, teiste antiöstrogeensete või östrogeeni sisaldavate ravimitega tuleb vältida, sest need ravimid võivad vähendada letrosooli farmakoloogilist toimet (vt lõik 4.5).

Kuna tabletid sisaldavad laktoosi, ei ole letrosool soovitatav harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, raske laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsientidele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Letrosooli metabolismi vahendavad osaliselt CYP2A6 ja CYP3A4. Tsimetidiin, mis on nõrk mittespetsiifiline CYP450 ensüümi inhibiitor, ei mõjutanud letrosooli plasmakontsentratsiooni. Tugevate CYP450 inhibiitorite toime ei ole teada.

Praeguseks puudub kliiniline kogemus letrosooli kombinatsioonravi kohta östrogeenide või muude kasvajaavastaste ravimitega, välja arvatud tamoksifeeniga. Tamoksifeen, teised antiöstrogeensed või östrogeeni sisaldavad ravimid võivad vähendada letrosooli farmakoloogilist toimet. Lisaks sellele näitas tamoksifeeni ja letrosooli koosmanustamine, et viimase plasmakontsentratsioon vähenes oluliselt. Letrosooli manustamist koos tamoksifeeni, teiste antiöstrogeensete ravimite või östrogeenidega tuleb vältida.

In vitro inhibeerib letrosool tsütokroom P450 isoensüümi 2A6 ja mõõdukalt isoensüümi 2C19, kuid selle kliiniline tähtsus ei ole teada. Seega tuleb olla ettevaatlik letrosooli samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mille eliminatsioon toimub peamiselt nende isoensüümide kaudu ja millel on kitsas terapeutiline indeks (nt fenütoiin, klopidogreel).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Perimenopausaalse staatusega või fertiilses eas naised

Letrosooli tohib kasutada ainult kindlaks tehtud postmenopausaalse staatusega naistel (vt lõik 4.4). On edastatud teateid naiste kohta, kellel ravi ajal letrosooliga taastus munasarjade funktsioon hoolimata postmenopausaalsest staatusest ravi alguses. Seetõttu peab arst vajadusel rääkima sobivatest rasestumisvastastest meetoditest.

Rasedus

Inimuuringute põhjal, mille käigus on esinenud üksikuid sünnidefekte (liitunud häbememokad, suguorganite ebamäärasus), võib letrosooli kasutamine raseduse ajal põhjustada kaasasündinud väärarenguid. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Letrosool on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas letrosool ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Letrosool on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Letrosooli farmakoloogiline toime avaldub aromataasi inhibeerimisel vähenenud östrogeeni tootmises. Premenopausaalsel naistel viib östrogeeni sünteesi inhibeerimine tagasisidestuse kaudu gonadotropiinide (LH, FSH) sisalduse suurenemisele. FSH sisalduse suurenemine stimuleerib omakorda folliikulite arengut ja võib põhjustada ovulatsiooni.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Letrosool omab kerget toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kuna letrosooli kasutamisel on esinenud väsimust ja pearinglust ning aeg-ajalt on teatatud unisusest, siis on soovitatav autojuhtimisel või masinate käsitsemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Letrosooli kõrvaltoimete sagedused põhinevad peamiselt kliiniliste uuringute andmetel.

Letrosooli kõrvaltoimed esinesid kuni ligikaudu kolmandikul metastaasidega patsientidest ning ligikaudu 80% adjuvantravil ja pikendatud adjuvantravil olnud patsientidest. Enamik kõrvaltoimetest ilmnes esimeste ravinädalate jooksul.

Kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks kuumahood, hüperkolesteroleemia, aralgia, väsimus, suurenenud higistamine ja iiveldus.

Olulised lisakõrvaltoimed, mis võivad esineda letrosooliga, on skeletihäigused nagu osteoporoos ja/või luumurrud ja südamehaigused (sealhulgas tserebrovaskulaarsed ja trombembooliaga seotud seisundid). Nende kõrvaltoimete sageduskategooriad on esitatud tabelis 1.

Kõrvaltoimed tabeli kujul

Letrosooli kõrvaltoimete sagedused põhinevad peamiselt kliiniliste uuringute andmetel.

Tabelis 1 loetletud kõrvaltoimetest on teatatud letrosooli kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsetest kogemustest.

Tabel 1

Kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse alusel (kõige sagedamad esimestena) järgmise konventsiooni kohaselt: väga sage $\geq 10\%$, sage $\geq 1\%$ kuni $< 10\%$, aeg-ajalt $\geq 0,1\%$ kuni $< 1\%$, harv $\geq 0,01\%$ kuni $< 0,1\%$, väga harv $< 0,01\%$, teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt: kuseteede infektsioon

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Aeg-ajalt: kasvajavalu¹

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: leukopeenia

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: anafülaktiline reaktsioon

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: hüperkolesteroleemia

Sage: isutus, söögiisu suurenemine

Psühhiaatrilised häired

Sage: depressioon

Aeg-ajalt: ärevus (sh närvilisus), ärrituvus

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, pearinglus

Aeg-ajalt: unisus, unetus, mälu nõrgenemine, düsesteesia (sh paresteesia ja hüpesteesia), maitsetundlikkuse häired, tserebrovaskulaarne atakk

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: katarakt, silmade ärritus, hägune nägemine

Südame häired

Aeg-ajalt: palpitatsioonid¹, tahhükardia, isheemilised südamehaigused (sealhulgas uus või ägenev stenokardia, kirurgilist ravi nõudev stenokardia, südamelihase infarkt ja isheemia)

Vaskulaarsed häired

Väga sage: kuumahood

Sage: hüpertensioon

Aeg-ajalt: tromboflebiit (sh pindmiste ja süvaveenide tromboflebiit)

Harv: kopsuemboolia, arteriaalne tromboos, tserebrovaskulaarne infarkt

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: düspnoe, köha

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, oksendamine, düspepsia¹, kõhukinnisus, kõhuvalu, kõhulahtisus

Aeg-ajalt: stomatiit¹, suukuivus

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: maksaensüümide aktiivsuse tõus

Teadmata: hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: suurenenud higistamine

Sage: alopeetsia, lööve (sh erütematoosne, makulopapulaarne, psoriaatiline ja vesikulaarne lööve), naha kuivus

Aeg-ajalt: kihelus, urtikaaria

Teadmata: angioödeem, toksiline epidermise nekrolüüs, multiformne erüteem

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga sage: liigesevalu

Sage: lihasvalu, luuvalu¹, osteoporoos, luumurrud

Aeg-ajalt: artriit

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: sagenenud urineerimine

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: tupeverejooks

Aeg-ajalt: eritis tupest, tupe kuivus, rindade valulikkus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: väsimus (sh asteenia, halb enesetunne)

Sage: perifeersed tursed

Aeg-ajalt: generaliseerunud tursed, limaskestast kuivus, janu, pürektsia

Uuringud

Sage: kehakaalu tõus

Aeg-ajalt: kehakaalu langus

¹ Ainult metastaasidega haigetel teatatud kõrvaltoimed

Mõnest kõrvaltoimest on märkimisväärse erinevusega teatatud adjuvantravi ajal. Järgnevates tabelites on esitatud teave olulistest erinevustest letrosooli *versus* tamoksifeeni monoterapia ning letrosooli-tamoksifeeni järelravi vahel:

Tabel 2: Adjuvantne monoterapia letrosooliga *versus* tamoksifeeni monoterapia – oluliste erinevustega kõrvaltoimed

	Letrosool, esinemissagedus	Tamoksifeen, esinemissagedus
Luumurd	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporoos	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Trombemboolsed seisundid	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Müokardiinfarkt	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Endomeetriumi hüperplaasia / endomeetriumi vähk	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)

Märkus: Keskmise ravikestus on 60 kuud. Teatamise perioodi moodustab raviaeg ja 30-päevane periood pärast ravi lõppemist.
Sulgudes olevad protsendid näitavad sündmuste sagedust igal ajahetkel pärast randomiseerimist, sisaldades ka uuringujärgset raviperioodi. Keskmise jälgimisaeg oli 73 kuud.

Tabel 3: Järelravi *versus* letrosooli monoterapia – oluliste erinevustega kõrvaltoimed

	Letrosool, monoterapia	Letrosool → tamoksifeen	Tamoksifeen → letrosool
Luumurd	9,9%	7,6%*	9,6%
Endomeetriumi proliferatiivsed häired	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hüperkolesteroleemia	52,5%	44,2%*	40,8%*
Kuumahood	37,7%	41,7%**	43,9%**
Tupeverejooks	6,3%	9,6%**	12,7%**

* Oluliselt vähem kui letrosooli monoterapiaga
** Oluliselt rohkem kui letrosooli monoterapiaga
Märkus: Teatamise periood on raviaeg või 30 päeva jooksul pärast ravi lõppemist

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südame häired

Adjuvantravi ajal teatati peale tabelis 2 toodud kõrvaltoimete ka järgnevatest letrosooli ja tamoksifeeni kõrvaltoimetest (keskmise ravikestus 60 kuud ja 30 päeva): kirurgilist ravi nõudev stenokardia (1,0% vs. 1,0%); südamepuudulikkus (1,1% vs. 0,6%); hüpertensioon (5,6% vs. 5,7%); tserebrovaskulaarne insult / mööduv isheemiline insult (2,1% vs. 1,9%).

Pikendatud adjuvantravi korral vastavalt letrosooliga (keskmise ravikestus 5 aastat) ja platseeboga (keskmise ravikestus 3 aastat) teatati järgmistest kõrvaltoimetest: kirurgilist ravi nõudev stenokardia (0,8% vs. 0,6%); uus või ägenev stenokardia (1,4% vs. 1,0%); südamelihase infarkt (1,0% vs. 0,7%); trombemboolne seisund* (0,9% vs. 0,3%); insult / mööduv isheemiline insult* (1,5% vs. 0,8%).

*-ga tähistatud seisundid olid kahes ravirühmas oluliselt erinevad.

Lihask-skeleti ja sidekoe kahjustused

Skeletiga seotud adjuvantravi ohutusandmeid vaadake palun tabelist 2.

Pikendatud adjuvantravi ajal esines letrosooliga ravi saanud patsientidel oluliselt rohkem luumurde või osteoporoosi (10,4% luumurde ja 12,2% osteoporoosi) kui platseebot saanud patsientidel

(vastavalt 5,8% ja 6,4%). Keskmise ravikestuse oli letrosooli korral 5 aastat võrreldes platseebo 3 aastaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

On teateid üksikutest letrosooli üleannustamise juhtudest.

Üleannustamise spetsiifiline ravi puudub; ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Endokrinoloogiline ravi. Hormoonide antagonistid ja sarnased ained: aromataasi inhibiitorid, ATC-kood: L02BG04

Farmakodünaamilised toimed

Östrogeenide poolt vahendatud kasvu stimuleeriva toime elimineerimine on olulise tähtsusega kasvaja ravis juhtudel, kus tuumorikoe kasv sõltub östrogeenide olemasolust ning kus kasutatakse endokriinset ravi. Postmenopausis naistel saadakse östrogeenid peamiselt ensüüm aromataasi toime kaudu, mis muudab neerupealiste androgeenid (peamiselt androstendioon ja testosteroon) östrooniks ja östradiooliks. Seetõttu saab östrogeenide biosünteesi perifeersetes kudedes ja kasvaja koes pärssida ensüüm aromataasi spetsiifilise inhibeerimisega.

Letrosool on mittesteroidne aromataasi inhibiitor. See seondub konkureerivalt ensüümi alaühiku tsütokroom P450 heemiga ja inhibeerib sellega ensüüm aromataasi, mis põhjustab östrogeenide biosünteesi vähenemist kõigis kudedes, kus see esineb.

Tervetel postmenopausis naistel pärssivad ühekordsed 0,1 mg, 0,5 mg ja 2,5 mg letrosooli annused östrooni ja östradioli sisaldust seerumis võrreldes algtasemega vastavalt 75...78% ja 78% võrra. Maksimaalne supressioon saavutatakse 48...78 tunniga.

Kaugelearenenud rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel pärssivad ööpäevased annused 0,1...5 mg kõigil ravitud patsientidel östradioli, östrooni ja östroonsulfaadi plasmakontsentratsiooni algtasemega võrreldes 75...95% võrra. Annuste puhul 0,5 mg ja rohkem ei ole paljud östrooni ja östroonsulfaadi tasemed testides määratavad, mis näitab, et nende annuste kasutamisel saavutatakse suurem östrogeeni supressioon. Kõigil patsientidel säilis östrogeeni supressioon kogu ravi ajal.

Letrosool inhibeerib aromataasi aktiivsust kõrge spetsiifilisusega. Neerupealiste steroidogeneesi pärssimist ei ole täheldatud. Postmenopausis patsientidel, keda raviti annustega 0,1...5 mg letrosooli ööpäevase ei leitud kliiniliselt olulisi muutusi kortisooli, aldosterooni, 11-deoksükortisooli, 17-hüdroksüprogesterooni ja AKTH plasmakontsentratsioonis või plasma reniini aktiivsuses. Pärast 6...12 nädalat kestnud ravi ööpäevaste annustega 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg ja 5 mg läbi viidud AKTH stimulatsiooni test ei näidanud mingit aldosterooni või kortisooli produktsiooni vähenemist. Seega ei ole glükokortikoidi ja mineralokortikoidi täiendav manustamine vajalik.

Tervetel postmenopausis naistel ei täheldatud mingeid muutusi androgeenide (androstendioon ja testosteroon) plasmakontsentratsioonis pärast ühekordsete 0,1 mg, 0,5 mg ja 2,5 mg letrosooli annuste manustamist ning postmenopausis naistel ei täheldatud mingeid muutusi androstendiooni plasmakontsentratsioonis pärast ravi ööpäevaste annustega 0,1...5 mg, mis viitab sellele, et

östrogeenide biosünteesi blokaad ei põhjusta androgeenide prekursorite kumuleerumist. Letrosooli saanud patsientidel ei muutu LH ja FSH tase plasmas, samuti ei muutu kilpnäärme funktsioon, nagu on näidatud TSH, T4 ja T3 tagasihaarde testides.

Adjuvantravi

Uuring BIG 1-98

BIG 1-98 oli mitmekeskuseline topeltpime kliiniline uuring, kus 8000 postmenopausis hormoonretseptor-positiivse varase rinnavähiga naist randomiseeriti ühte järgnevatest ravirühmadest:

A. tamoksifeen 5 aastat; B. letrosool 5 aastat; C. tamoksifeen 2 aastat, millele järgnes letrosool 3 aastat; D. letrosool 2 aastat, millele järgnes tamoksifeen 3 aastat.

Esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus (*disease-free survival*, DFS) ning teised tõhususe tulemusnäitajad olid aeg kaugmetastaasideni (*time to distant metastasis*, TDM), kaugmetastaaside vaba elulemus (*distant disease-free survival*, DDFS), üldine elulemus (*overall survival*, OS), süsteemne haigusvaba elulemus (*systemic disease-free survival*, SDFS), invasiivse kontralateraalse rinnavähi areng ja aeg rinnavähi taastekkeni.

Tõhususe tulemused 26- ja 60-kuulise keskmise jälgimisperioodi järel

Tabelis 4 toodud andmed peegeldavad esmase tuumanalüüsi (*Primary Core Analysis*, PCA) tulemusi, mis põhinevad monoterapia ravirühmade (A ja B) ning kahe vahetusega ravirühma (C ja D) andmetel, mis lähtusid esmalt keskmisest ravikestusest 24 kuud ja keskmisest jälgimisperioodist 26 kuud ning seejärel keskmisest ravikestusest 32 kuud ja keskmisest jälgimisperioodist 60 kuud.

Viie aasta DFS-i määr oli 84% letrosooli ja 81,4% tamoksifeeni puhul.

Tabel 4: Esmane tuumanalüüs: haigusvaba ja üldine elulemus 26-kuulise ja 60-kuulise keskmise jälgimisperioodi järel (ITT populatsioon)

Esmane tuumanalüüs						
	Keskmine jälgimisaeg 26 kuud			Keskmine jälgimisaeg 60 kuud		
	Letrosool N = 4003	Tamoksifeen N = 4007	HR ¹ (95% CI) P	Letrosool N = 4003	Tamoksifeen N = 4007	HR ¹ (95% CI) P
Haigusvaba elulemus (esmane) - seisundid (protokollid definitsioon ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Üldine elulemus (teisene)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)
Surmade arv						

HR = riskisuhe; CI = usaldusvahemik

¹ Logaritmiline astaktest, stratifitseeritud randomiseerimistingimuse ja kemoterapia kasutamisega (jah/ei)

² DFS-i sündmused: lokoregionaalne taasteke, kaugmetastaasid, invasiivne kontralateraalne rinnavähk, teisene (mitte rinna) primaartuumor, surm mis tahes põhjusel ilma eelneva kasvajata.

73-kuulise mediaanse jälgimisperioodi tulemused (ainult monoterapia ravirühmad)

Monoterapia ravirühmade analüüsi (*Monotherapy Arms Analysis, MAA*) ajakohastatud letrosooli monoterapia tõhusus võrreldes tamoksifeeni monoterapiaga (adjuvantravi keskmine kestus: 5 aastat) on esitatud tabelis 5.

Tabel 5: Monoterapia ravirühmade analüüs: haigusvaba ja üldine elulemus 73-kuulise mediaanse jälgimisperioodi järel (ITT populatsioon)

	Letrosool	Tamoksifeen N = 2459	Riskisuhe ¹ (95% CI)	P-väärtus
Haigusvaba elulemuse sündmused (esmane) ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Aeg kaug-metastaasideni (teisene)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Üldine elulemus (teisene) – surmad	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
DFS-i tsenseeritud aegridade analüüs ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
OS-i tsenseeritud aegridade analüüs ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

¹ Logaritmiline astaktest, stratifitseeritud randomiseerimistingimuse ja kemoterapia kasutamisega (jah/ei)

² DFS-i sündmused: lokoregionaalne taasteke, kaugmetastaasid, invasiivne kontralateraalne rinnavähk, teisene (mitte rinna) primaartuumor, surm mis tahes põhjusel ilma eelneva kasvajata.

³ Tamoksifeeni ravirühma juhud tsenseeriti pärast selektiivset üleviimist letrosoolravile

Järeldravi analüüs (Sequential Treatments Analysis, STA)

Järeldravi analüüs (STA) on suunatud teisele BIG 1-98 esmasele küsimusele ehk kas tamoksifeeni ja letrosooli järgravi on monoterapiast tõhusam. Vahetusega ravi ei omanud olulisi erinevusi DFS, OS, SDFS või DDFS osas monoterapia suhtes (tabel 6).

Tabel 6: Letrosooli kui algse endokriinravimi haigusvaba elulemuse järeldravi analüüs (STA vahetusega populatsioon)

	N	sündmuste arv ¹	riskisuhe ²	(97,5% usaldusvahemik)	Cox mudel P-väärtus
[letrosool] → tamoksifeen	1460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
letrosool	1463	178			

¹ Protokollide definitsioon, sealhulgas teised mitte rinnaga seotud primaartuumorid pärast/üle kahe aasta möödumist

² Kohandatud kemoterapia kasutamisega

Üheski STA randomiseeritud paaride võrdluses ei esinenud olulisi erinevusi DFS-i, OS-i, SDFS-i või DDFS-i osas (tabel 7).

Tabel 7: Haigusvaba elulemuse randomiseeritud (STA-R) järeldravi analüüsid (ITT STA-R populatsioon)

	letrosool → tamoksifeen	letrosool
Patsientide arv	1540	1546
DFS-i sündmusega patsientide arv (protokollide definitsioon)	236	248

Riskisuhe ¹ (99% CI)	0,96 (0,76; 1,21)	
	letrosool → tamoksifeen	tamoksifeen²
Patsientide arv	1540	1548
DFS-i sündmusega patsientide arv (protokolli definitsioon)	236	269
Riskisuhe ¹ (99% CI)	0,87 (0,69; 1,09)	

¹ Kohandatud kemoterapia kasutamisega (jah/ei)

² 624 (40%) patsienti läks üle letrosoolravile pärast tamoksifeeni ravirühma pimendamise lõpetamist 2005. aastal

Uuring D2407

D2407 kliiniline uuring on avatud randomiseeritud mitmekeskuseline ravimi kinnitamise järgne ohutusuuring, mille eesmärgiks on võrrelda letrosooli ja tamoksifeeni adjuvantravi toimeid luu mineraalse tihedusele (*bone mineral density*, BMD) ja seerumi lipiidide profiilile. Kokku määrati 262 patsienti kas 5 aastat kestvale ravile letrosooliga või 2 aastat kestvale ravile tamoksifeeniga, millele järgnes 3 aastat kestav ravi letrosooliga.

Pärast 24 kuud leiti statistiliselt oluline erinevus esmases tulemusnäitajas. Lumbaalse lülisamba BMD (L2–L4) näitas 4,1%-list keskmist vähenemist letrosooli puhul võrreldes 0,3%-lise suurenemisega tamoksifeenravi puhul.

Ühelgi esialgu normaalse BMD-ga patsiendil ei tekkinud 2-aastase ravi ajal osteoporoosi ning ainult 1 patsiendil, kellel oli algselt osteopeenia (T skoor -1,9), arenes ravi ajal osteoporoos (hinnatud keskses ülevaates).

Suure puusaliigese BMD tulemused olid lumbaalse lülisamba tulemustega sarnased, kuigi mitte nii väljendunud.

Luumurdude esinemises ei olnud ravirühmade vahel olulisi erinevusi – 15% letrosoolirühmas ja 17% tamoksifeenirühmas.

Tamoksifeenirühmas vähenes keskmine kolesteroolisisaldus võrreldes algsisaldusega pärast 6 ravikuud 16% võrra ning selline vähenemine säilis järgnevatel visiitidel kuni 24 kuu jooksul. Letrosoolirühmas oli kolesteroolisisaldus võrdlemisi stabiilne, andes statistiliselt olulise paremuse tamoksifeenile igas ajapunktis.

Pikaajaline adjuvantravi (MA-17)

Mitmekeskuselises topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus (MA-17) randomiseeriti 5 aastaks letrosooli ja platseeborühma rohkem kui 5100 postmenopausis naist, kellel oli diagnoositud esmane hormoonretseptor-positiivne või hormoonretseptor-teadmata rinnanäärme kasvaja ning kes olid lõpetanud tamoksifeeni adjuvantravi (4,5 kuni 6 aastat).

Esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus, mida defineeriti kui ajavahemikku randomiseerimise ja varaseima lokoregionaalse taastekke esinemise, kaugmetastaasi või kontralateraalse rinnavähini.

Esmalt planeeritud vaheanalüüsil pärast keskmiselt 28-kuulist jälgimist (25% patsientidest jälgiti vähemalt 38 kuud) ilmnas, et letrosool vähendas võrreldes platseeboga rinnavähi taastekke riski oluliselt, 42% võrra (HR 0,58; 95% CI 0,45; 0,76; $P=0,00003$). Letrosooli eelis oli täheldatav sõltumata lümfisõlmede seisundist. Üldises elulemuses puudus oluline erinevus: letrosool 51 surma; platseebo 62; HR 0,82; 95% CI 0,56; 1,19.

Esmase vaheanalüüsi tulemusel uuringut enam ei pimendatud ja see jätkus avatuna. Platseeborühma patsientidel lubati vahetada platseebo letrosooli vastu 5 aastaks. Üle 60% sobivatest patsientidest (pimendamise lõpetamise hetkel olid haigusvabad) nõustusid vahetama platseebo letrosooli vastu.

Lõppanalüüsis kasutati 1551 naise andmeid, kes vahetasid platseebo letrosooli vastu keskmiselt 31 kuud (vahemikus 12 kuni 106 kuud) pärast adjuvantravi lõpetamist tamoksifeeniga. Keskmine letrosooli kasutamise kestus oli 40 kuud.

Lõppanalüüs, mis tehti keskmiselt 62-kuulise jälgimise ajal, kinnitas letrosooli rinnavähi taastekke riski olulist vähendavat toimet.

Tabel 8: Haigusvaba ja üldine elulemus (muudetud ITT populatsioon)

	Keskmine jälgimisaeg 28 kuud			Keskmine jälgimisaeg 62 kuud		
	Letrosool N = 2585	Platseebo N = 2586	HR (95% CI) ² P-väärtus	Letrosool N = 2585	Platseebo N = 2586	HR (95% CI) ² P-väärtus
Haigusvaba elulemus³						
Sündmused	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)
4-aastane DFS määr	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Haigusvaba elulemus, sealhulgas kõik surmapõhjused						
Sündmused	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77; 1,03)
5-aastane DFS-i määr	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Kaugmetastaasid						
Sündmused	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70; 1,10)
Üldine elulemus						
Surmad	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Surmad ⁴				236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = riskide suhe; CI = usaldusvahemik

¹ 2003. aastal, kui uuring muudeti avatuks, vahetas 1551 randomiseeritud platseeborühma patsienti platseebo letrosooli vastu (60% nendest, kes olid sobilikud ehk olid haigusvabad) keskmiselt 31 kuud pärast randomiseerimist. Siintoodud analüüs ei võta arvesse selektiivset ristumist.

² Stratifitseeritud retseptori ja lümfisõlmede seisundi ning eelneva adjuvantse kemoterapia alusel.

³ Protokollis haigusvaba elulemuse sündmuste definitsioon: lokoregionaalne taastekke, kaugmetastaasid või kontralateraalne rinnavähk.

⁴ Uuringu analüüs, milles tsenseeriti platseeborühma vahetamise jälgimisperiodid alates vahetuse kuupäevast (kui see toimus).

⁵ Keskmine jälgimisperiod 62 kuud.

⁶ Keskmine jälgimisperiod vahetamiseni (kui see toimus) 37 kuud.

MA-17 luude alamuuringus, kus manustati samal ajal kaltsiumi ja D-vitamiini, esines letrosooli puhul võrreldes platseeboga suurem BMD vähenemine, lähtudes algtasemest. Ainus statistiliselt oluline erinevus ilmnis kahel aastal suure puusaliigese BMD-s (letrosooli puhul oli keskmine vähenemine 3,8% vs. platseebo 2,0%).

MA-17 lipiidide alamuuringus ei esinenud statistiliselt olulisi erinevusi letrosooli ja platseebo toimes kogu kolesteroolile või mis tahes lipiidide fraktsioonile.

Ajakohastatud elukvaliteedi alamuuringus ei leitud raviskeemides statistiliselt olulisi erinevusi füüsilise või vaimse komponendi summaarsetes skoorides või SF-36 skaala mis tahes teiste alajaotuste skoorides. MENQOL skaalal olid letrosooli ravirühma kuuluvad naised võrreldes platseeborühmaga oluliselt rohkem häiritud (üldiselt esimesel raviaastal) östrogeeni puudusest tingitud sümptomitest – kuumahoogudest ja tupekuivusest. Mõlemas rühmas oli lihasvalu sümptomiks, mis häiris enamikku patsientidest ning statistiliselt oluline erinevus ilmnis platseebo kasuks.

Neoadjuvantravi

Topeltpimedas kliinilises uuringus (P204) randomiseeriti 337 postmenopausis rinnavähiga patsienti vastavalt 4 kuud 2,5 mg letrosooli või 4 kuud tamoksifeeni saanud rühmadesse. Esialgu oli kõigil patsientidel kasvajate staadium T2–T4c, N0–2, M0, ER ja/või PgR-positiivne ning ükski neist ei sobinud rinda säilitavale operatsioonile. Kliinilise hinnangu järgi allus letrosooli rühmas objektiivselt ravile 55% patsientidest ja tamoksifeenirühmas 36% ($p < 0,001$). Seda hinnangut kinnitati ultraheliuuringuga (letrosool 35% vs. tamoksifeen 25%, $p = 0,04$) ja mammograafia (letrosool 34% vs. tamoksifeen 16%, $p < 0,001$). See võimaldas statistiliselt oluliselt suuremal arvul patsientidest letrosooli rühmas võrreldes tamoksifeenirühmaga teha rinda säilitav operatsioon (45% vs. 35%, $p = 0,02$). Nelja kuu jooksul enne operatsiooni esines kliinilise hindamise alusel haiguse progressioon 12% patsientidest letrosooli rühmas ja 17% tamoksifeenirühmas.

Esimese rea ravi

2,5 mg letrosooli ja 20 mg tamoksifeeni efektiivsust esimese rea ravina kaugelearenenud rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel on võrreldud ühes kontrollitud topeltpimedas kliinilises uuringus. Letrosool oli 907-l naisel tamoksifeenist efektiivsem järgmiste näitajate osas: aeg haiguse progresseerumiseni (esmane tulemusnäitaja), üldine objektiivne ravivastus, aeg ravi ebaõnnestumiseni ja kliiniline kasu.

Tulemused on kokku võetud tabelis 9.

Tabel 9: Tulemused keskmiselt 32 kuud kestnud jälgimisel

Muutuja	Statistika	Letrosool n=453	Tamoksifeen n=454
Aeg progresseerumiseni	Keskmine	9,4 kuud	6,0 kuud
	(95% CI keskmiselt)	(8,9; 11,6 kuud)	(5,4; 6,3 kuud)
	Riski suhe (HR)	0,72	
	(95% CI HR osas)	(0,62; 0,83)	
	<i>P</i>	<0,0001	
Objektiivne vastuse määr (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI määra osas)	(28; 36%)	(17; 25%)
	Võimaluste suhe	1,78	
	(95% CI võimaluste suhte osas)	(1,32; 2,40)	
	<i>P</i>	0,0002	

Letrosooli kasutamisel oli aeg progressioonini märkimisväärselt pikem ja vastuse määr märkimisväärselt kõrgem sõltumata sellest, kas patsient oli saanud antiöstrogeenset adjuvantravi või

mitte. Aeg progressioonini oli letrosooliga oluliselt pikem ega sõltunud haiguse domineeriva kolde asukohast. Keskmine aeg progressioonini oli pehmete kudede haigusega patsientidel letrosooli korral 12,1 kuud ja tamoksifeeni korral 6,4 kuud ning vistseraalsete metastaasidega patsientidel letrosooli korral keskmiselt 8,3 kuud ja tamoksifeeni korral 4,6 kuud.

Uuringu ülesehitus võimaldas patsientidel haiguse progresseerumisel vahetada ravi või lõpetada uuringu osalemine. Ligikaudu 50% patsientidest läksid üle vastas-ravigruppi ja üleminek oli peaaegu lõpetatud 36 kuu jooksul. Keskmine aeg üleminekuni oli 17 kuud (lülitumisel letrosoolilt tamoksifeenile) ja 13 kuud (lülitumisel tamoksifeenilt letrosoolile).

Kaugelearenenud rinnanäärmevähi esimese rea ravi letrosooliga viis keskmise elulemuseni 34 kuud võrreldes 30 kuuga tamoksifeen-ravi korral (logaritmilise järguga test $P=0,53$, mitteoluline). Letrosooli eelise puudumist üldises elulemuses saab selgitada võimalusega vahetada ravi uuringu käigus.

Teise rea ravi

Kahe letrosooli annuse (0,5 mg ja 2,5 mg) efektiivsust eelnevalt antiöstrogeen-ravi saanud kaugelearenenud rinnanäärmevähiga postmenopausis naisel võrreldi kahes hästi kontrollitud kliinilises uuringus vastavalt megestroolatsetaadiga ja aminoglutetimiidiga.

Aeg haiguse progresseerumiseni ei erinenud märkimisväärselt 2,5 mg letrosooli ja megestroolatsetaadi gruppides ($P=0,07$). Võrreldes megestroolatsetaadiga osutus 2,5 mg letrosooli statistiliselt oluliselt efektiivsemaks selliste näitajate osas nagu üldine objektiivne tuumori vastuse määr (24% vs 16%, $P=0,04$) ja aeg ravi ebaõnnestumiseni ($P=0,04$). Üldine elulemus ei erinenud kahes grupis märkimisväärselt ($P=0,2$).

Teises uuringus ei olnud 2,5 mg letrosooli ja aminoglutetimiidi vastuse määrad märkimisväärselt erinevad ($P=0,06$). 2,5 mg letrosooli annus oli aminoglutetimiidist statistiliselt parem selliste näitajate osas nagu aeg haiguse progresseerumiseni ($P=0,008$), aeg ravi ebaõnnestumiseni ($P=0,003$) ja üldine elulemus ($P=0,002$).

Meeste rinnavähk

Letrosooli kasutamist meeste rinnavähi puhul ei ole uuritud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Letrosool imendub seedetraktist kiiresti ja täielikult (keskmine absoluutne biosaadavus 99,9%). Toit vähendab veidi imendumise kiirust (keskmine t_{max} tühja kõhuga on 1 tund vs täis kõhuga 2 tundi; keskmine C_{max} tühja kõhuga $129 \pm 20,3$ nmol/l vs täis kõhuga $98,7 \pm 18,6$ nmol/l), kuid imendumise ulatus (AUC) ei muutu. Toidu vähest mõju imendumise kiirusele ei loeta kliiniliselt oluliseks ja seetõttu võib letrosooli manustada sõltumata toidukordadest.

Jaotumine

Letrosool seondub plasmavalkudega ligikaudu 60% ulatuses, peamiselt albumiiniga (55%). Erütrotsüütides on letrosooli kontsentratsioon ligikaudu 80% plasmakontsentratsioonist. Pärast 2,5 mg ^{14}C -märgistatud letrosooli manustamist moodustas ligikaudu 82% plasma radioaktiivsusest muutumatu letrosool. Seetõttu on metaboliitide süsteemne ekspositsioon madal. Letrosool jaotub kiiresti ja ulatuslikult kudedesse. Püsikontsentratsiooni tingimustes on selle näiline jaotusruumala ligikaudu $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformatsioon

Letrosooli peamine eliminatsioonitee on metaboolne kliirens farmakoloogiliselt inaktiivseks karbinool-metaboliidiks ($CL_m=2,1$ l/h), mis on suhteliselt aeglane võrreldes maksa verevooluga (ligikaudu 90 l/h). On leitud, et letrosooli konverteerivad selleks metaboliidiks tsütokroom P450 isoensüümid 3A4 ja 2A6. Ainult väikest osa letrosooli eliminatsioonis omavad identifitseerimata

metaboliitide teke ning otsene eliminatsioon uriini ja roojaga. 2 nädala jooksul pärast 2,5 mg ¹⁴C-märgistatud letrosooli manustamist tervetele postmenopausis vabatahtlikele oli uriinis määratav 88,2±7,6% radioaktiivsusest ja väljaheites 3,8±0,9%. Kuni 216 tundi pärast manustamist moodustas uriinist määratud radioaktiivsusest vähemalt 75% (84,7±7,8% annusest) karbinool-metaboliidi glükuroniid, ligikaudu 9% kaks identifitseerimata metaboliiti ja 6% muutumatu kujul letrosooli.

Näiline lõplik plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 2 päeva. 2,5 mg letrosooli manustamisel ööpäevas saavutatakse püsikontsentratsioon 2...6 nädalaga. Plasmakontsentratsioon püsikontsentratsiooni tingimustes on ligikaudu 7 korda suurem kui pärast ühekordset 2,5 mg annuse manustamist, seejuures on see 1,5...2 korda suurem, kui võiks oodata kontsentratsiooni järgi, mis on mõõdetud pärast ühekordset manustamist. See viitab letrosooli kergele mittelineaarsele farmakokineetikale letrosooli annuse 2,5 mg ööpäevas manustamisel. Kuna püsikontsentratsioon püsib aja jooksul, võib järeldada, et ohtu letrosooli kumuleerumiseks ei esine.

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanusel puudus mõju letrosooli farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Uuringus 19 erineva neerufunktsiooniga vabatahtlikuga (24 h kreatiini kliirens 9...116 ml/min) ei ilmnenud mingit toimet letrosooli farmakokineetikale pärast ühekordse 2,5 mg annuse manustamist.

Maksakahjustus

Sarnases uuringus erineva maksafunktsiooniga isikutega oli mõõduka maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh B) keskmine AUC väärtus 37% suurem kui normaalse maksafunktsiooniga isikutel, kuid see jäi siiski samadesse piiridesse kui ilma maksafunktsiooni kahjustusega isikutel. Uuringus, kus võrreldi ühekordse letrosooli annuse farmakokineetikat kaheksal maksatsirroosiga ja raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) meessoost isikul ja tervetel vabatahtlikel (n=8), suurenesid AUC ja _{t1/2} väärtused vastavalt 95% ja 187% võrra. Seega, letrosooli tuleb manustada ettevaatusega raske maksakahjustusega patsientidele pärast iga patsiendi riski ja kasu suhte hindamist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mitmed standardsetel loomaliikidel läbi viidud prekliinilised ohutuse uuringud ei ole näidanud süsteemset toksilisust või toksilisust märklaudelundile.

Letrosooli annuste juures kuni 2000 mg/kg täheldati närilistel vähest akuutset toksilisust. Annus 100 mg/kg põhjustas koertel mõõdukaid toksilisuse nähtusid.

Kuni 12 kuud kestnud korduva annusega toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel täheldati peamiselt ravimi farmakoloogilisest toimest tulenevaid nähtusid. Kõrvaltoimeid mitte põhjustav annuse piir oli mõlemal loomaliigil 0,3 mg/kg.

Nii *in vitro* kui ka *in vivo* uuringutes letrosooli mutageense potentsiaali kohta ei leitud mingeid märke genotoksilisusest.

104-nädalases kartsinogeensuse uuringus ei täheldatud isastel rottidel raviga seotud tuumoreid. Emastel rottidel täheldati letrosooli kõikide annuste korral healoomuliste ja pahaloolumuliste rinnanäärme kasvujate esinemissageduse vähenemist.

Letrosooli kliiniliselt olulistest annustes suukaudsel manustamisel tiinetele rottidele ja küülikutele täheldati embrüotoksilisust ning fetotoksilisust. Elusate loodetega rottidel leiti loote väärarengute hulga mõningast suurenemist, sealhulgas kuplikujuline pea ja liitunud kaela- / keskmised selgroolülid. Loote väärarengute suurenemist küülikutel ei täheldatud. Ei ole selge, kas see oli kaudselt seotud letrosooli farmakoloogiliste omadustega (östrogeeni biosünteesi inhibeerimine) või oli see ravimi otsene toime (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Prekliinilised tähelepanekud piirnevad vaid tunnustatud farmakoloogilise toimega, mis on ainus inimese jaoks oluline ohutusalaane järeldus loomkatsetest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Preželatiniseeritud maisitärklis
Naatriumitärklisglükolaat
Magneesiumstearaat (E572)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Tableti kate

Makrogool (PEG 8000)
Talk (E553b)
Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiinium blistrid.
Pakendi suurused: 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 või 100 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB „SanoSwiss“
Aukštaičių g. 26 A
Kaunas, LT-44157
Leedu Vabariik
info@sanoswiss.com

8. MÜÜGILOA NUMBER

612708

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2014