

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Letrozole Teva, 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg letrosooli.
INN. *Letrozolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60,42 mg laktoosi ja 0,02 mg tartrasiini (E102).
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tumekollane standardse kumerusega ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud „93“ ja teisele küljele “B1”.

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.

Ravi efektiivsust ei ole tõestatud hormoonretseptor-negatiivse rinnavähiga patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud ja eakad patsiendid

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

Kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel peab ravi Letrozole Teva'ga jätkuma kuni kasvaja progresseerumiseni.

Adjuvant- ja pikendatud adjuvantravi korral tuleb ravi Letrozole Teva'ga jätkata 5 aastat või kuni kasvaja retsidiiveerumiseni, ükskõik kumb varem tekib.

Adjuvantravi korral võib kaaluda ka järjestikuse raviskeemi (2 aastat letrosooli ja seejärel 3 aastat tamoksifeeni) (vt lõigud 4.4 ja 5.1) kasutamist.

Neoadjuvantravi korral tuleb ravi Letrozole Teva'ga jätkata 4...8 kuud, et saavutada kasvaja optimaalne vähenemine. Kui ravivastus ei ole piisav, tuleb ravi Letrozole Teva'ga lõpetada ja planeerida kirurgilist ravi ja/või arutada patsiendiga edasisi ravivõimalusi.

Lapsed

Letrozole Teva't ei ole soovitatav kasutada lastel ja noorukitel. Letrozole Teva ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 17 eluaastat ei ole tõestatud. Olemasolevaid andmeid on vähe ja annustamissoovitusi ei saa anda.

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik neerupuudulikkusega patsientidel kreatiini kliirensiga üle 10 ml/min.

Andmed neerupuudulikkusega patsientide kohta kreatiini kliirensiga alla 10 ml/min või raske maksapuudulikkusega patsientide kohta on ebapiisavad (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh A või B) patsientidel ei ole Letrozole Teva annust vaja kohandada. Raske maksakahjustusega patsientide kohta ei ole piisavalt andmeid. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsiendid vajavad hoolikat jälgimist (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Letrozole Teva't võetakse suukaudselt ja seda võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Premenopausaalne endokriinne seisund;
- Rasedus (vt lõik 4.6);
- Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Menopausi staatus

Ebaselge menopausi staatusel patsientidel tuleb enne Letrozole Teva 2,5 mg õhukese polümeerikattega tablettidega ravi alustamist selle kindlaks väljaselgitamiseks määrata luteiniseeriva hormooni (LH), folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ja/või östradiooli tasemed. Letrozole Teva 2,5 mg õhukese polümeerikattega tablette tohib anda ainult postmenopausaalse endokriinse staatusel naistele.

Neerukahjustus

Letrosooli ei ole uuritud piisaval arvul patsientidel kreatiini 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 tervete vabatahtlikega võrreldes ligikaudu kahekordsed. Seetõttu peab selliseid patsiente hoolikalt jälgima (vt lõik 5.2).

Toimed luudele

Letrosool on tugevatoimeline östrogeenitaset vähendav aine. Naistel, kellel on anamneesis osteoporoosi ja/või luumurdusid või kellel on suurenenud osteoporoosi risk, tuleb enne adjuvant- või pikendatud adjuvantravi alustamist määrata luude mineraalne tihedus ja neid tuleb letrosoolravi ajal ja pärast ravi osteoporoosi tekke suhtes jälgida. Vajadusel tuleb alustada osteoporoosi ravi või profülaktikat ning patsienti hoolikalt jälgida. Sõltuvalt patsiendi ohutusprofiilist võib adjuvantravi

korral kaaluda ka järjestikuse raviskeemi (2 aastat letrosooli ja seejärel 3 aastat tamoksifeeni) (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.1) kasutamist.

Muud hoiatused

Tuleb hoiduda Letrozole Teva manustamisest koos tamoksifeeni, teiste antiöstrogeensete või östrogeeni sisaldavate ravimitega, sest need ravimid võivad vähendada letrosooli farmakoloogilist toimet (vt lõik 4.5).

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab tartrasiini (E102) ja võib tekitada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Letrosooli metabolismi vahendavad osaliselt CYP2A6 ja CYP3A4. Tsimetidiin, mis on CYP450 ensüümide nõrgatoimeline mittespetsiifiline inhibiitor, ei mõjutanud letrosooli kontsentratsioone plasmas. Tugevatoimeliste CYP450 inhibiitorite toime on teadmata.

Siiani puudub kliiniline kogemus letrosooli kasutamise kohta kombinatsioonis östrogeenide või teiste kasvavastaste ravimitega, välja arvatud tamoksifeeniga. Tamoksifeen, teised antiöstrogeenid või östrogeeni sisaldavad ravimid võivad vähendada letrosooli farmakoloogilist toimet. Lisaks on näidatud, et tamoksifeeni manustamisel koos letrosooliga väheneb oluliselt letrosooli kontsentratsioon plasmas. Letrosooli manustamisest koos tamoksifeeni, teiste antiöstrogeensete või östrogeene sisaldavate ravimitega tuleb hoiduda.

Letrosool inhibeerib *in vitro* tsütokroom P450 isoensüüme 2A6 ja mõõdukalt ka 2C9, kuid selle kliiniline tähendus on teadmata. Seetõttu on vajalik ettevaatus, kui letrosooli manustatakse samaaegselt koos ravimitega, mille eritumine on peamiselt sõltuv nendest isoensüümidest ja mille terapeutiline indeks on väike (nt fenütoiin, klopidogreel).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Perimenopausis või fertiilses eas naised

Letrozole Teva't tohib kasutada ainult naistel, kellel postmenopausaalne staatus on kindlalt tõestatud (vt lõik 4.4). On olnud teateid naiste kohta, kellel ravi jooksul Letrozole Teva'ga taastus munasarjade funktsioon vaatamata sellele, et ravi alustamisel oli nende postmenopausaalne staatus kindel; seetõttu peab raviarst vajadusel arutama koos patsiendiga adekvaatsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Rasedus

Arvestades, et kasutamisel raseduse ajal on üksikjuhtudel esinenud sünnidefekte (liitunud häbememokad, atüüpilised genitaalid), mis näitab, et Letrozole Teva manustamine raseduse ajal võib põhjustada kaasasündinud väärarenguid. Loomkatsetes on leitud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

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

Imetamine

On teadmata, kas letrosool ja selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski vastasündinutele/imikutele ei saa välistada.

Letrosool on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Letrosooli farmakoloogiline toime seisneb östrogeenide tootmise vähendamises aromataasi inhibeerimise kaudu. Premenopausis naistel viib östrogeenide sünteesi pärssimine vastusreaktsioonina

gonadotropiinide (LH, FSH) tasemete tõusuni. FSH taseme tõus stimuleerib omakorda folliikulite kasvu ja võib põhjustada ovulatsiooni.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Letrozole Teva'l on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kuna letrosooli kasutamisel on täheldatud väsimust ja pearinglust ning aeg-ajalt on teatatud unisusest, on soovitatav autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel olla ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Letrozole Teva kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad peamiselt kliinilistest uuringutest saadud andmetel.

Kõrvaltoimeid esines kuni ligikaudu ühel kolmandikul patsientidest, kes said Letrozole Teva't metastaaside raviks ja ligikaudu 80%-l patsientidest, kes said adjuvantravi ja ka pikendatud adjuvantravi. Enamasti esinesid kõrvaltoimed mõne esimese ravinädala jooksul.

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

Olulised lisakõrvaltoimed, mis võivad esineda Letrozole Teva kasutamisel, on järgmised: luustikuga seotud kõrvaltoimed, nt osteoporoos ja/või luumurrud ja kardiovaskulaarsed tüsistused (sh tserebrovaskulaarsed ja trombemboolsed tüsistused). Nende kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud tabelis 1.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Letrozole Teva kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad peamiselt kliinilistest uuringutest saadud andmetel.

Järgnevalt on tabelis 1 loetletud kõrvaltoimed, millest on teatatud Letrozole Teva kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse jooksul:

Tabel 1

Kõrvaltoimed on jagatud esinemissageduste pealkirjade alla, kõige sagedasemad kõigepealt, järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
Aeg-ajalt:	Kuseteede infektsioon
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</i>	
Aeg-ajalt:	Kasvajast tingitud valu ¹
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt:	Leukopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Teadmata:	Anafülaktiline reaktsioon
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Väga sage:	Hüperkolesteroleemia
Sage:	Isutus, söögiisu suurenemine
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage:	Depressioon
Aeg-ajalt:	Ärevus (sh närvilisus), ärrituvus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage:	Peavalu, pearinglus

Aeg-ajalt:	Unisus, unetus, mälu nõrgenemine, düsesteesia (sh paresteesia ja hüpesteesia), maitsetundlikkuse häired, tserebrovaskulaarne atakk
<i>Silma kahjustused</i>	
Aeg-ajalt:	Katarakt, silmade ärritus, ähmane nägemine
<i>Südame häired</i>	
Aeg-ajalt:	Palpitatsioonid ¹ , tahhükardia, isheemilised kardiaalsed tüsistused (sh uus või süvenev stenokardia, kirurgilist ravi vajav stenokardia, müokardiinfarkt ja müokardiisheemia)
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Väga sage:	Kuumahood
Sage:	Hüpertensioon
Aeg-ajalt:	Tromboflebiit (sh pindmiste ja süvaveenide tromboflebiit)
Harv:	Kopsuemboolia, arteriaalne tromboos, tserebrovaskulaarne infarkt
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Aeg-ajalt:	Düspnoe, köha
<i>Seedetrakti häired</i>	
Sage:	Iiveldus, oksendamine, düspepsia ¹ , kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhuvalu
Aeg-ajalt:	Stomatiit ¹ , suukuivus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Aeg-ajalt:	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
Teadmata:	Hepatiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
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
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
Väga sage:	Liigesevalu
Sage:	Lihaskoevalu, luuvalu ¹ , osteoporoos, luumurrud
Aeg-ajalt:	Artriit
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Aeg-ajalt:	Sagenenud urineerimine
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
Sage:	Tupeverejooks
Aeg-ajalt:	Eritis tupest, tupe kuivus, rindade valulikkus
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Väga sage:	Väsimus (sh asteenia, halb enesetunne)
Sage:	Perifeersed tursed
Aeg-ajalt:	Generaliseerunud tursed, püreeksia, limaskestade kuivus, janu
<i>Uuringud</i>	
Sage:	Kehakaalu tõus
Aeg-ajalt:	Kehakaalu langus

¹ Kõrvaltoimed, millest teatati ainult metastaasidega patsientide ravimisel

Mõnedest kõrvaltoimetest on adjuvantravi ajal teatatud märkimisväärselt erinevate esinemissagedustega. Järgnevas tabelites on esitatud informatsioon oluliste erinevuste kohta Letrozole Teva *versus* tamoksifeeni monoterapia ja Letrozole Teva ning tamoksifeeni järjestikuse ravi puhul:

Tabel 2 Letrozole Teva adjuvant-monoteraapia versus tamoksifeeni monoteraapia - oluliste erinevustega kõrvaltoimed

	Letrozole Teva, esinemissageduse määr	Tamoksifeen, esinemissageduse määr
Luumurd	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporoos	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Trombemboolne tüsistus	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Müokardiinfarkt	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Endomeetriumi hüperplaasia/ endomeetriumivähk	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)

Märkus: Ravi kestuse mediaanväärtus on 60 kuud. Teatamisperiod on hõlmab raviperioodi pluss 30 päeva pärast ravi lõpetamist.
Sulgudes olevad protsendid näitavad kõrvaltoimete esinemissagedust mis tahes ajahetkel pärast randomiseerimist, sh uuringujärgne raviperiood. Jälgimisperiodi pikkuse mediaanväärtus oli 73 kuud.

Tabel 3 Järjestikune ravi *versus* Letrozole Teva monoteraapia - oluliste erinevustega kõrvaltoimed

	Letrozole Teva monoteraapia	Letrozole Teva -> tamoksifeen	Tamoksifeen -> Letrozole Teva
Luumurrud	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 võrreldes Letrozole Teva monoteraapiaga
** Oluliselt rohkem võrreldes Letrozole Teva monoteraapiaga
Märkus: Teatamisperiod oli raviäeg või 30 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südamega seotud kõrvaltoimed

Lisaks neile andmetele, mis on esitatud tabelis 2, teatati adjuvantravi ajal Letrozole Teva ja tamoksifeeni puhul (raviperioodi kestuse mediaanväärtus 60 kuud pluss 30 päeva) järgmistest kõrvaltoimetest vastavate esinemissagedustega: kirurgilist ravi vajanud stenokardia (1,0% vs 1,0%), südamepuudulikkus (1,1% vs 0,6%), hüpertensioon (5,6% vs 5,7%), tserebrovaskulaarne tüsistus/transitoorne ajuisheemia (2,1% vs 1,9%).

Pikendatud adjuvantravi ajal teatati Letrozole Teva (raviperioodi kestuse mediaanväärtus 5 aastat) ja platseebo (raviperioodi kestuse mediaanväärtus 3 aastat) puhul järgmistest kõrvaltoimetest vastavate esinemissagedustega: kirurgilist ravi vajanud stenokardia (0,8% vs 0,6%); uus või süvenev stenokardia (1,4% vs 1,0%); müokardiinfarkt (1,0% vs 0,7%); trombemboolne tüsistus* (0,9% vs 0,3%); insult/transitoorne ajuisheemia* (1,5% vs 0,8%).

Tärniga (*) tähistatud kõrvaltoimete esinemissageduste erinevused kahes ravirühmas olid statistiliselt olulised.

Luudega seotud kõrvaltoimed

Luudega seotud kõrvaltoimete ohutusandmed adjuvantravi korral vt tabel 2.

Pikendatud adjuvantravi korral esines Letrozole Teva'ga ravitud patsientidel oluliselt rohkem luumurde või osteoporoosi (luumurde 10,4% ja osteoporoosi 12,2%) võrreldes platseeborühma

patsientidega (vastavalt 5,8% ja 6,4%). Raviperioodi kestuse mediaanväärus oli Letrozole Teva puhul 5 aastat ja platseebo puhul 3 aastat.

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 teatatud üksikutest letrosooli üleannustamise juhtudest.

Spetsiifilist üleannustamise ravi ei ole teada; 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 kasvajate 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 androsteendioon ja testosteroon) östrooniks ja östradiooliks. Seetõttu saab östrogeenide biosünteesi perifeersetes kudedes ja kasvajakoes 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 mg kuni 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 ööpäevas, ei leitud kliiniliselt olulisi muutusi kortisooli, aldosterooni, 11-deoksükortisooli, 17-hüdroksüprogesterooni ja AKTH plasmakontsentratsioonis või plasma reniini aktiivsuses. Pärast 6 ja 12 nädalat kestnud ravi ööpäevaste annustega 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg ja 5 mg läbiviidud 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 (androsteendioon 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 androsteendiooni

plasmakontsentratsioon pärast ravi ööpäevaste annustega 0,1 mg kuni 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 uuring, milles rohkem kui 8000 postmenopausis hormoonretseptor-positiivse varajase rinnanäärmevähiga naist randomiseeriti ühte järgmistest ravirühmadest:

A. tamoksifeen 5 aastat; B. Letrozole Teva 5 aastat; C. tamoksifeen 2 aastat ja seejärel Letrozole Teva 3 aastat; D. Letrozole Teva 2 aastat ja seejärel tamoksifeen 3 aastat.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli haigusvaba elulemus (HVE); teisesteks tulemusnäitajateks olid aeg kaugmetastaaside tekkeni (AKM), kaugmetastaasidevaba elulemus (KMVE), üldine elulemus (ÜE), süsteemne haigusvaba elulemus (SHVE), vastaspoole invasiivne rinnanäärmevähk ja aeg rinnanäärmevähi retsidiivini.

Efektivsuse tulemusnäitajad jälgimisperioodil, mille mediaanväärtused olid 26 kuud ja 60 kuud
Tabelis 4 esitatud andmed peegeldavad esmase sisuanalüüsi (ESA) tulemusi, mille aluseks on monoterapia ravirühmades (A ja B) ja kahest ravimit vahetanud ravirühmast (C ja D) saadud andmed raviperioodil, mille kestuse mediaanväärtus oli 24 kuud ja jälgimisperioodil mediaanväärtusega 26 kuud ning raviperioodil, mille kestuse mediaanväärtus oli 32 kuud ja jälgimisperioodil mediaanväärtusega 60 kuud.

5 aasta HVE määrad olid 84% Letrozole Teva puhul ja 81,4% tamoksifeeni puhul.

Tabel 4 Esmane sisuanalüüs: haigusvaba ja üldine elulemus jälgimisperioodil, mille mediaanväärtused on 26 kuud ja 60 kuud (ravikavatsuslik populatsioon)

Esmane sisuanalüüs						
	Jälgimisperioodi mediaanväärtus 26 kuud			Jälgimisperioodi mediaanväärtus 60 kuud		
	Letrozole Teva N=4003	Tamoksifeen N=4007	RS¹ (95% UI) P	Letrozole Teva N=4003	Tamoksifeen N=4007	RS¹ (95% UI) P
Haigusvaba elulemus (esmane) - haigusjuhud (protokolli 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) Surmajuhude arv	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

RS = riskisuhe; UI = usaldusintervall

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

² HVE haigusjuhud: lokoregionaalne retsidiiv, kaugmetastaasid, vastaspoole invasiivne rinnanäärmevähk, teine (mitterinnanäärme) primaarne maligne kasvaja, surm mis tahes põhjusel ilma eelneva kasvajata.

Tulemused jälgimisperioodil, mille mediaanväärtus oli 73 kuud (aimult monoterapia ravirühmad)

Tabelis 5 on esitatud monoterapia ravirühmade analüüsi uuendatud võrdlusandmed pikaajalise Letrozole Teva monoterapia efektiivsuse ja tamoksifeeni monoterapia efektiivsuse kohta (adjuvantravi kestuse mediaanväärtus 5 aastat).

Tabel 5 Monoterapia ravirühmade analüüs: haigusvaba ja üldine elulemus jälgimisperioodil, mille mediaanväärtus oli 73 kuud (ravikavatsuslik populatsioon)

	Letrozole Teva	Tamoksifeen N=2459	Riskisuhe¹ (95% CI)	P väärtus
Haigusvaba elulemus, haigusjuhud (esmane) ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Aeg kaugmetastaasideni (teisene)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Üldine elulemus (sekundaarne) - surmajuhud	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
HVE tsenseeritud analüüs ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
ÜE tsenseeritud analüüs OS ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

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

² HVE haigusjuhud: lokoregionaalne retsiidiiv, kaugmetastaasid, vastaspoole invasiivne rinnanäärmevähk, teine (mitterinnanäärme) primaarne maligne kasvaja, surm mis tahes põhjusel ilma eelneva vähijuhuta.

³ Tamoksifeenharu leiud tsenseeriti kuupäeval, mil valikuliselt mindi üle letrosoolile.

Järjestikuse ravi analüüs (JRA)

Järjestikuse ravi analüüs (JRA) keskendub BIG 1-98 teisele peamisele küsimusele, nimelt kas tamoksifeeni ja letrosooli järjestikune kasutamine võiks olla edukam võrreldes monoterapiaga. Võrreldes monoterapiaga puudusid ravi vahetamise korral olulised erinevused HVE, ÜE, SHVE ja KMVE osas (tabel 6).

Tabel 6 Haigusvaba elulemuse analüüs ravi vahetamise korral, kui esmane endokrinoloogiline ravim oli letrosool (JRA üleminekuga populatsioonis)

	N	Juhtude arv¹	Riskisuhe²	(97,5% usaldusintervall)	Cox'i mudel P-väärtus
[Letrosool →]Tamoksifeen	1460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
Letrosool	1463	178			

¹ Protokollide definitsioon, sh teine mitterinnanäärme primaarne maligne kasvaja, pärast ravi vahetamist/rohkem kui kahe aasta pärast

² Kohandatud vastavalt kemoterapia kasutamisele.

Randomiseeringute paarikaupa võrdlemisel puudusid olulised erinevused HVE, ÜE, SHVE ja KMVE osas kogu JRA lõikes (tabel 7).

Tabel 7 Randomiseeritud järjestikuse ravi (JRA-R) analüüsid haigusvaba elulemuse osas (ravikavatsuslik JRA-R populatsioon)

	Letrosool → Tamoksifeen	Letrosool
Patsientide arv	1540	1546
HVE haigusjuhtudega patsientide arv (protokollide definitsioon)	236	248
Riskisuhe ¹ (99% UI)	0,96 (0,76; 1,21)	
	Letrosool → Tamoksifeen	Tamoksifeen²
Patsientide arv	1540	1548
HVE haigusjuhtudega patsientide arv (protokollide definitsioon)	236	169
Riskisuhe ¹ (99% UI)	0,87 (0,69; 1,09)	

¹ Kohandatud vastavalt kemoterapia kasutamisele (jah/ei)

² Pärast tamoksifeenirühma pimendamise lõpetamist aastal 2005 viidi 624 (40%) patsienti selektiivselt üle letrosoolravile.

Uuring D2407

D2407 kliiniline uuring on avatud randomiseeritud mitmekeskuseline müügiloa väljastamise järgne ohutusuuring, mille eesmärgiks on võrrelda letrosooli ja tamoksifeeni adjuvantravi toimeid luu mineraalsele tihedusele (LMT) ja seerumi lipiidide profiilile. Kokku määrati 262 patsienti kas 5 aastat kestvale ravile letrosooliga või 2 aastat kestvale ravile tamoksifeeniga, millele järgnes 3 aastat kestev ravi letrosooliga.

24. uuringu kuul leiti statistiliselt oluline erinevus esimeses tulemusnäitajas. Lülisamba nimmeosa LMT (L2–L4) näitas letrosoolirühmas vähenemist mediaanväärtuses 4,1% võrreldes suurenemisega mediaanväärtuses 0,3% tamoksifeenirühmas.

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

Kogu puusaluu LMT tulemused olid lülisamba nimmeosa tulemustega sarnased, kuigi mitte nii väljendunud.

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

Tamoksifeenirühmas vähenes üldkolesteroolisisaldus võrreldes esialgse sisaldusega 6 ravikuu järel mediaanväärtuses 16% ning selline vähenemine püsis järgnevatel visiitidel kuni 24 kuu jooksul. Letrosoolirühmas oli üldkolesteroolisisaldus võrdlemisi stabiilne, andes statistiliselt olulise paremuse tamoksifeenile igas ajapunktis.

Pikendatud adjuvantravi (MA-17)

Mitmekeskuselises topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus (MA-17) randomiseeriti 5 aastaks kas Letrozole Teva või platseeborühma rohkem kui 5100 postmenopausis naist, kellel oli hormoonretseptor-positiivne või hormoonretseptor-teadmata staatusena rinnanäärmevähk ning kes olid lõpetanud tamoksifeeniga adjuvantravi (kestusega 4,5...6 aastat).

Esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus, mida defineeriti kui ajavahemikku randomiseerimise ja varaseima lokoregionaalse retsidiivi, kaugmetastaasi või vastaspoole rinnanäärmevähi tekkeni.

Esimesel planeeritud vaheanalüüsil pärast jälgimisperioodi, mille mediaanväärtus oli 28 kuud (25% patsientidest jälgiti vähemalt 38 kuud) ilmses, et võrreldes platseeboga vähenes Letrozole Teva korral rinnanäärmevähi retsidiivi risk 42% (RS 0,58, 95% UI 0,45; 0,76; P = 0,00003). Letrosooli eelis oli täheldatav sõltumata lümfisõlmede staatusest. Üldises elulemuses puudus oluline erinevus: (Letrozole Tevaga 51 surmajuhtu; platseeboga 62; RS 0,82; 95% UI 0,56; 1,19).

Seega pärast esimest vaheanalüüsi uuringut enam ei pimendatud ja see jätkus avatuna. Platseeborühma patsientidel lubati vahetada platseebo Letrozole Teva vastu 5 aastaks. Üle 60% sobivatest patsientidest (pimendamise lõpetamise hetkel olid haigusvabad) nõustusid vahetama platseebo Letrozole Teva vastu. Lõppanalüüsis kasutati 1551 naise andmeid, kes vahetasid platseebo Letrozole Teva vastu ajaperioodil mediaanväärtusega 31 kuud (vahemikus 12...106 kuud) pärast adjuvantravi lõpetamist tamoksifeeniga. Pärast ravi vahetamist oli Letrozole Teva kasutamise kestus mediaanväärtusega 40 kuud.

Lõppanalüüs, mis tehti jälgimisperioodil, mille mediaanväärtus oli 62 kuud, kinnitas rinnanäärmevähi taastekke riski olulist vähenemist Letrozole Teva-raviga.

Tabel 8 Haigusvaba ja üldine elulemus (muudetud ravikavatsuslik populatsioon)

	Jälgimisperioodi mediaanväärtus 28 kuud			Jälgimisperioodi mediaanväärtus 62 kuud		
	Letrosool N=2582	Platseebo N=2586	RS (95% UI) ² p- väärtus	Letrosool N=2582	Platseebo N=2586	RS (95% UI) ² p- väärtus
Haigusvaba elulemus ³						
Haigusjuhud	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 HVE määr	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Haigusvaba elulemus ³ , sh surm mis tahes põhjusel						
Haigusjuhud	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 HVE määr	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Kaugmetastaasid						
Haigusjuhud	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						
Surmajuhud	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Surmajuhud ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

RS = riskisuhe; UI = usaldusintervall

¹ Pärast uuringu pimendamise lõpetamist aastal 2003 viidi 1551 platseeborühma randomiseeritud patsienti (neist 60% olid üleminekuks sobivad, st haigusvabad) üle letrosoolile randomiseerimisjärgsel perioodil, mille mediaanväärtus oli 31 kuud. Siin esitatud analüüsis on ignoreeritud valikulist ravivahetust.

² Stratifitseeritud vastavalt retseptori staatusele, lümfisõlmede staatusele ja varasemale adjuvantsele keemiaravile.

³ Haigusvaba elulemuse haigusjuhtude protokollijärgne definitsioon: lokoregionaalne retsidiiv, kaugmetastaasid või vastaspoole rinnanäärmevähk.

⁴ Uuringu analüüs, milles tsenseeriti platseeborühma vahetamise jälgimisperioodid ravivahetuse kuupäevaga (kui see toimus).

⁵ Jälgimisperioodi mediaanväärtus on 62 kuud.

⁶ Jälgimisperiood kuni ravimi vahetamiseni (kui see toimus) mediaanväärtusega 37 kuud.

MA-17 luude alamuuringus, kus manustati samal ajal kaltsiumi ja D-vitamiini, esines Letrozole Teva puhul võrreldes platseeboga suurem LMT vähenemine, lähtudes algtasemest. Ainus statistiliselt oluline erinevus ilmnis kahel aastal kogu puusaluu LMT-s (letrosooli puhul oli vähenemise mediaanväärtus 3,8% vs platseebo languse mediaanväärtus 2,0%).

MA-17 lipiidide alamuuringus ei esinenud statistiliselt olulisi erinevusi letrosooli ja platseebo vahel üldkolesterooli või mis tahes lipiidide fraktsiooni osas.

Ajakohastatud elukvaliteedi alamuuringus ei leitud raviskeemides statistiliselt olulisi erinevusi ei füüsilise ega vaimse komponendi summaarse skoori osas ega SF-36 skaala mis tahes teiste alajaotuste skooride osas. MENQL skaalal olid Letrozole Teva 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 rinnanäärmevähiga patsienti vastavalt 4 kuud kas 2,5 mg Letrozole Teva't 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 patsientidest ei sobinud rinda säilitavale operatsioonile. Kliinilise hinnangu järgi täheldati Letrozole Teva rühmas objektiivset ravivastust 55% patsientidest ja tamoksifeenirühmas 36% ($p < 0,001$). Seda tulemust kinnitasid järjekindlalt ultraheliuuring (Letrozole Teva 35% vs tamoksifeen 25%, $p = 0,04$) ja mammograafia (Letrozole Teva 34% vs tamoksifeen 16%, $p < 0,001$). Rinda säilitav operatsioon teostati üldse 45% patsientidest letrosoolirühmas vs 35% patsientidest tamoksifeenirühmas ($p = 0,02$). Nelja kuu jooksul enne operatsiooni esines kliinilise hindamise alusel haiguse progresseerumine 12%-l patsientidest Letrozole Teva rühmas ja 17%-l 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 jälgimisperioodi kohta, mille mediaanväärtus 32 kuud

Muutuja	Statistiline näitaja	Letrosool n=453	Tamoksifeen n=454
Aeg progresseerumiseni	Mediaan	9,4 kuud	6,0 kuud
	(95% CI mediaani kohta)	(8,9; 11,6 kuud)	(5,4; 6,3 kuud)
	Riski määr (HR)	0,72	
	(95% CI HR osas)	(0,62; 0,83)	
	<i>p</i>	<0,0001	
Objektiivne ravivastuse 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	

Aeg haiguse progresseerumiseni oli oluliselt pikem ja objektiivne ravivastus oli oluliselt parem letrosooli kasutamisel ja see ei sõltunud sellest, kas adjuvantravi antiöstrogeenidega oli tehtud või mitte. Aeg haiguse progresseerumiseni oli letrosooli korral oluliselt pikem ega sõltunud haiguse põhikolde asukohast. Aeg progresseerumiseni ainult pehmete kudede haigusega patsientidel Letrozole Teva korral oli mediaanväärtusega 12,1 kuud ja tamoksifeeni korral 6,4 kuud ning vistseraalsete metastaasidega patsientidel Letrozole Teva korral mediaanväärtusega 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-ravirühma ja üleminek oli peaaegu lõpetatud 36 kuu jooksul. Aeg üleminekul oli mediaanväärtuses 17 kuud (letrosoolilt tamoksifeenile) ja 13 kuud (tamoksifeenilt letrosoolile).

Kaugelearenenud rinnanäärmevähi esimese rea ravi Letrozole Teva rühmas andis üldise elulemuse mediaanväärtuses 34 kuud võrreldes 30 kuuga tamoksifeeniravirühmas (logaritmiline astaktest $P = 0,53$, mitteoluline). Letrozole Teva kasu puudumist üldisele elulemusele võib selgitada sellega, et uuringu jooksul oli võimalik ravi vahetada.

Teise rea ravi

Kahe letrosooli annuse (0,5 mg ja 2,5 mg) efektiivsust eelnevalt antiöstrogeenidega ravitud kaugelearenenud rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel võrreldi kahes hästi kontrollitud kliinilises uuringus vastavalt megestroolatsetaadiga ja aminoglutetimiidiga.

Aeg haiguse progresseerumiseni ei erinenud märkimisväärselt 2,5 mg letrosooli- ja megestroolatsetaadirühmades ($p=0,07$). Võrreldes megestroolatsetaadiga osutus 2,5 mg letrosooli statistiliselt oluliselt erinevamaks selliste näitajate osas nagu üldine objektiivne kasvaja ravivastuse määr (24% vs 16%, $p=0,04$) ja aeg ravi ebaõnnestumiseni ($p=0,04$). Üldine elulemus ei erinenud kummaski ravirühmas märkimisväärselt ($p=0,2$).

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

Rinnanäärmevähk meestel

Letrozole Teva kasutamist meeste rinnanäärmevähi 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 (t_{max} mediaanväärtus 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 näiv 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 väike osa letrosoolist eritub vähete identifitseerimata metaboliitidena ning otsene eritumine uriini ja roojaga omavad väikest rolli letrosooli üldises eritumises. 2 nädala jooksul pärast 2,5 mg ^{14}C -märgistatud letrosooli manustamist tervetele postmenopausis vabatahtlikele oli uriinis määratav $88,2 \pm 7,6\%$ radioaktiivsusest ja väljaheites $3,8 \pm 0,9\%$. Kuni 216 tundi pärast manustamist moodustas uriinist määratud radioaktiivsusest vähemalt 75% ($84,7 \pm 7,8\%$ annusest) karbinoolmetaboliidi glükuroniid, ligikaudu 9% kaks identifitseerimata metaboliiti ja 6% muutumatul kujul letrosooli.

Lõplik näiv eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas 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 püsikontsentratsiooni väärtust, 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 pidevat letrosooli kumuleerumiseks ei esine.

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanus ei omanud mingit toimet letrosooli farmakokineetikale.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Sarnases uuringus maksafunktsiooni erineva astmega isikutega oli mõõduka maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh aste 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 aste C) meessoost isikul ja tervetel vabatahtlikel (n=8), suurenesid AUC ja $t_{1/2}$ väärtused vastavalt 95% ja 187% võrra. Seega tuleb letrosooli nendele patsientidele manustada ettevaatusega ja pärast kasu-riski suhte analüüsimist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mitmed standardsetel loomaliikidel läbi viidud prekliinilised ohutuse uuringud ei ole näidanud süsteemset toksilisust ega toksilisust sihtorganile.

Kuni annuste 2000 mg/kg kasutamisel närilistel ilmnes vähesel määral letrosooli akuutne toksilisus. Annus 100 mg/kg põhjustas koertel mõõduka toksilisuse nähtusid.

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

Nii *in vitro* kui ka *in vivo* uuringutes letrosooli mutageenseid omadusi ei leitud mis viitaksid genotoksilisusele.

104-nädalases rottidega kartsinogeensuse uuringus ei täheldatud isastel rottidel ravimiga seotud kasvajaid. Emastel rottidel täheldati letrosooli kõikide annuste korral healoomuliste ja pahaloomuliste rinnanäärme kasvaja esinemissageduse vähenemist.

Letrosooli kliiniliselt olulistest annustes suukaudsel manustamisel tiinetele rottidele ja küülikutele täheldati embrüotoksilisust ning fetotoksilisust. Elusate loodetega rottidel leiti loote väärarengute esinemissageduse mõningast suurenemist, sealhulgas kuplikujuline pea ja liitunud kaela-/keskmised selgroolülid. Loote väärarengute esinemissageduse suurenemist küülikutel ei täheldatud. Ei ole teada, 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 piirduvad vaid teadaoleva farmakoloogilise toimega, mis on ainus inimese jaoks oluline ohutusala järeldus loomkatsetest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos

Maisitärklis

Magneesiumstearaat
Laktoosmonohüdraat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

Tableti kate:

Opadry II kollane, mis koosneb:

Punane raudoksiid (E172)
Makrogool 3350
Titaandioksiid (E171)
Talk
Indigokarmiin (E132)
Polüvinüülalkohol
Tartrasiin (E102)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

36 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvad PVC/PVdC-alumiinium blistrid.

Pakendi suurused: 1, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 90, 98 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti;
haiglapakend: 50 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

673710

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.02.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.10.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2014