

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Picozette, 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 62,0 mg laktoosmonohüdraati ja kuni 0,4 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.
Kollased, ümmargused, kaksikkumerad tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- varases staadiumis östrogeenretseptor-positiivse rinnanäärmevähi adjuvantravi postmenopausis naistel.
- östrogeenretseptor-sõltuva invasiivse rinnanäärmevähi laiendatud adjuvantravi postmenopausis naistel, kes on saanud standardset adjuvantravi tamoksifeeniga eelneva 5 aasta jooksul.
- kauglearenenud östrogeenretseptor-sõltuva rinnanäärmevähi esimese rea ravi postmenopausis naistel.
- kauglearenenud rinnanäärmevähi retsidiivi või progresseeruva haiguse ravi naistel, kellel on loomulikule postmenopausile või kunstlikult indutseeritud postmenopausile iseloomulik endokriinne seisund ning keda on varem ravitud antiöstrogeenidega.
- östrogeenretseptor-positiivse, HER-2-negatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantravi postmenopausis naistel, kui keemiaravi ei sobi ja kohene kirurgiline ravi ei ole näidustatud.

Ravitoimet ei ole tõestatud östrogeenretseptor-negatiivse rinnanäärmevähiga patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja eakad patsiendid

Soovitatav annus on 1 õhukese polümeerikattega Picozette tablett (2,5 mg) üks kord ööpäevas. Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Kaugelearenenud või metastaseerunud rinnanäärmevähiga patsientidel tuleb ravi Picozette'ga jätkata, kuni on tõendatud kasvaja progresseerumine.

Adjuvantravi või laiendatud adjuvantravi korral tuleb Picozette manustamist jätkata 5 aastat või kuni tuumori taastekkeni.

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

Neoadjuvantravi korral tuleb ravi Picozette'ga jätkata 4...8 kuud, tagamaks kasvaja optimaalne vähenemine. Kui ravivastus ei ole piisav, tuleb Picozette-ravi lõpetada ning kavandada kirurgiline ravi ja/või arutada patsiendiga edasisi ravivõimalusi.

Lapsed

Picozette't 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

Picozette 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

Picozette 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

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

Vahelejäänud annus tuleb manustada niipea, kui see patsiendile meenub. Siiski, kui on peaaegu järgmise annuse võtmise aeg (selleni on jäänud 2...3 tundi), tuleb vahelejäänud annus võtmata jätta ning patsient peab jätkama oma tavapärasest annustamisskeemi. Annust ei tohi kahekordistada, kuna ööpäevaste annuste puhul, mis ületavad 2,5 mg soovituslikku annust, on täheldatud plasmakontsentratsiooni ebaproportsionaalset suurenemist (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine 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

Menopausaalne staatus

Ebaselge postmenopausi staatusel patsientidel tuleb enne ravi alustamist letrosooliga määrata luteiniseeriva hormooni (LH), folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ja/või östradioli tasemed. Letrosooli võivad võtta ainult postmenopausile iseloomuliku endokriinse staatusel naised.

Neerukahjustus

Letrosooli ei ole uuritud piisaval arvul patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on väiksem kui 10 ml/min. Nende patsientide puhul peab enne letrosooli manustamist hoolikalt kaaluma võimaliku riski ja kasu suhet.

Maksakahjustus

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

Toime luudele

Letrosool on tugevatoimeline östrogeenisaldust vähendav aine. Naised, kellel on esinenud osteoporoosi ja/või luumurde või kes on suurema osteoporoosi riskiga, peavad enne adjuvantravi või laiendatud adjuvantravi alustamist läbima luu mineraalse tiheduse mõõtmised ning neid peab jälgima nii ravi ajal letrosooliga kui ka selle järel. Osteoporoosi ravi või profülaktikaga peab alustama vastavalt vajadusele ja vajalik on hoolikas jälgimine. Adjuvantravi korral võib sõltuvalt patsientide ohutusprofiilist kaaluda ka järjestikuse ravi skeemi (letrosool 2 aastat, millele järgneb 3 aastat tamoksifeeni) (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.1).

Tendiit ja kõõluserebendid

Harva võivad tekkida tendiniit ja kõõluserebendid. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja kõõluskahjustuse korral rakendada asjakohaseid abinõusid (nt immobilisatsioon), vt lõik 4.8.

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).

Abiained

Laktoos: Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Naatrium: See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, seega on sisuliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Letrosooli metabolismi vahendavad osaliselt CYP2A6 ja CYP3A4. Tsimetidiin, mis on nõrgatoimeline mittespetsiifiline CYP450 ensüümide inhibiitor, ei mõjutanud letrosooli plasmakontsentratsiooni. Tugevatoimeliste CYP450 inhibiitorite toime ei ole teada.

Praeguseni puudub kliiniline kogemus letrosooli kombinatsioonravi kohta östrogeenide või teiste kasvajakasvatavate ravimitega, välja arvatud tamoksifeeniga. Tamoksifeen, teised antiöstrogeenid või östrogeeni sisaldavad ravimid võivad vähendada letrosooli farmakoloogilist toimet. Lisaks sellele näitas tamoksifeeni ja letrosooli koosmanustamine, et letrosooli plasmakontsentratsioon langes oluliselt. Letrosooli manustamist koos tamoksifeeni, teiste antiöstrogeensete või östrogeeni sisaldavate ravimitega tuleb vältida.

In vitro inhibeerib letrosool tsütokroom P450 isoensüümi 2A6 ja mõõdukalt isoensüümi 2C19, mille kliiniline tähtsus ei ole teada. Seega tuleb olla ettevaatlik letrosooli kasutamisel koos ravimitega, mille eliminatsioon sõltub peamiselt nimetatud isoensüümidest ja millel on kitsas terapeutiline indeks (nt fenütoiin, klopidogreel).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Perimenopausaalse staatusega või viljastumisvõimelised naised

Letrosooli tohib kasutada ainult naistel, kelle postmenopausaalne staatus on kindlalt tõestatud (vt lõik 4.4). Kuna on teateid naiste kohta, kellel hoolimata postmenopausaalsest staatusest taastus ravi alguses munasarjade funktsioon ravi ajal letrosooliga, peab arst vajadusel arutama patsiendiga sobivate rasestumisvastaste meetodite kasutamist.

Rasedus

Inimuuringute põhjal, mille käigus on esinenud üksikjuhtudel sündidefekte (huulelõhe, mõlemale soole iseloomulikud genitaalid), võib letrosooli kasutamine raseduse ajal põhjustada kaasasündinud väärarenguid. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Letrosool on vastunäidustatud raseduse ajal (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 vastunäidustatud imetamise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Letrosooli farmakoloogiline toime avaldub östrogeeni tootmise vähendamises aromataasi inhibeerimise kaudu. Premenopausaalsel naistel viib östrogeeni sünteesi inhibeerimine tagasisidestuse kaudu gonadotropiini (LH, FSH) sisalduse suurenemisele. FSH sisalduse tõus stimuleerib omakorda folliikulite arengut ja võib põhjustada ovulatsiooni.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Letrosool omab minimaalset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kuna letrosooli kasutamisel on täheldatud väsimust ja pearinglust ning aeg-ajalt on teatatud unisusest, siis peab autojuhtimisel või masinatega töötamisel olema ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Letrosooli kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad peamiselt kliiniliste uuringute andmetel.

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

Kliinilistes uuringutes teatati kõige sagedamini sellistest kõrvaltoimetest nagu kuumahood, hüperkolesteroleemia, artralgia, väsimus, suurenenud higistamine ja iiveldus.

Olulised lisakõrvaltoimed, mis võivad esineda letrosooliga, on luustikuga seotud kõrvaltoimed, nagu osteoporoos ja/või luumurrud, ja kardiovaskulaarsed tüsistused (sealhulgas tserebrovaskulaarsed ja trombemboolilised tüsistused). Nende kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad on esitatud tabelis 1.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Letrosooli kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad peamiselt kliiniliste uuringute andmetel.

Allolevas tabelis 1 loetletud kõrvaltoimetest on teatatud letrosooli kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse käigus.

Tabel 1

Kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse alusel, kõige sagedamad esimestena, kasutades järgmist konventsiooni: 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 (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt: Kuseteede infektsioon

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

Aeg-ajalt: Kasvajast tingitud valu¹

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: Leukopeenia

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: Anafülaktiline reaktsioon

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: Hüperkolesteroleemia

Sage: Isutus, suurenenud söögiisu

Psühhiaatrilised häired

Sage: Depressioon

Aeg-ajalt: Ärevus (sealhulgas närvilisus), ärrituvus

Närvisüsteemi häired

Sage: Peavalu, pearinglus

Aeg-ajalt: Unisus, unetus, mäluhäired, düsesteesia (sealhulgas paresteesia, hüpesteesia), maitsehäired, tserebrovaskulaarne atakk, karpaalkanali sündroom

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: Kae, silma ärritus, ähmane nägemine

Südame häired

Sage: Südamepekslemine¹,

Aeg-ajalt: tahhükardia, isheemilised kardiaalsed tüsistused (sealhulgas esmakordselt tekkinud või süvenev stenokardia, kirurgilist ravi vajav stenokardia, müokardiinfarkt ja müokardiisheemia)

Vaskulaarsed häired

Väga sage: Kuumahood

Sage: Hüpertensioon

Aeg-ajalt: Tromboflebiit (sealhulgas pindmiste ja süvaveenide tromboflebiit).

Harv: Kopsuemboolia, arteriaalne tromboos, ajuinfarkt

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: Düspnoe, kõha

Seedetrakti häired

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

Aeg-ajalt: Suukuivus, stomatiit¹

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: Maksaensüümide aktiivsuse tõus, bilirubiini taseme tõus, kollatõbi

Teadmata: Hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: Suurenenud higistamine

Sage: Alopeetsia, lööve (sealhulgas erütematoosne, makulopapulaarne, psoriaasilaadne ja vesikulaarne lööve), kuiv nahk

Aeg-ajalt: Sügelus, urtikaaria

Teadmata: Angioödem, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Väga sage: Liigesevalu

Sage: Lihavalu, luuvalu¹, osteoporoos, luumurrud, artriit

Aeg-ajalt: Tendiniit

Harv: Kõõluserebend
Teadmata: Plöksuv sõrm
Neerude ja kuseteede häired
Aeg-ajalt: Sagenenud urineerimine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired
Sage: Verejooks tupest
Aeg-ajalt: Tupevoolus, tupekuivus, rindade valu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid
Väga sage: Väsimus (sealhulgas asteenia, halb enesetunne)
Sage: Perifeersed tursed, valu rinnus
Aeg-ajalt: Üldised tursed, limaskestade kuivus, janu, palavik
Uuringud
Sage: Kehakaalu tõus
Aeg-ajalt: Kehakaalu langus

¹ Ainult metastaasidega haigetel teatatud kõrvaltoimed

Mõnedest kõrvaltoimetest adjuvantravi ajal on teatatud oluliselt erineva esinemissagedusega. Järgnevates tabelites on esitatud informatsioon oluliste erinevuste kohta letrosooli monoterapia *versus* tamoksifeeni monoterapia ning letrosooli ja tamoksifeeni järjestikuse ravi korral:

Tabel 2 Adjuvantne letrosooli monoterapia *versus* tamoksifeeni monoterapia – oluliste erinevustega kõrvaltoimed

	Letrosool, esinemissageduse määr		Tamoksifeen, esinemissageduse määr	
	N = 2448		N = 2447	
	Ravi ajal (mediaan 5 aastat)	Mis tahes ajahetkel pärast randomiseerimist (mediaan 8 aastat)	Ravi ajal (mediaan 5 aastat)	Mis tahes ajahetkel pärast randomiseerimist (mediaan 8 aastat)
Luumurd	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
Osteoporoos	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
Trombemboolilised tüsistused	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Müokardiinfarkt	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Endomeetriumi hüperplaasia/endomeetriumivähk	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %

Märkus: „Ravi ajal“ hõlmab 30 päeva pärast viimast annust. „Mis tahes ajahetkel“ hõlmab jälgimisperioodi pärast uuringuravi lõpetamist või katkestamist.

Erinevused põhinesid riskisuhetel ja 95% usaldusvahemikel.

Tabel 3 Järjestikune ravi *versus* letrosooli monoterapia – oluliste erinevustega kõrvaltoimed

	Letrosooli monoterapia	Letrosool → tamoksifeen	Tamoksifeen → letrosool
	N = 1535	N = 1527	N = 1541
	5 aastat	2 aastat → 3 aastat	2 aastat → 3 aastat
Luumurrud	10,0 %	7,7 %*	9,7 %
Endomeetriumi proliferatiivsed häired	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Hüperkolesteroleemia	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Kuumahood	37,6 %	41,7 %**	43,9 %**

Tupeveritsus	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
* Oluliselt vähem kui letrosooli monoterapia puhul			
** Oluliselt rohkem kui letrosooli monoterapia puhul			
Märkus: Teatamise periood on raviaeg või 30 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist.			

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südamega seotud kõrvaltoimed

Adjuvantravi ajal teatati lisaks tabelis 2 toodud kõrvaltoimetele ka järgnevatest letrosooli ja tamoksifeeni kõrvaltoimetest (raviperioodi kestuse mediaanväärtus 60 kuud pluss 30 päeva): kirurgilist ravi vajav stenokardia (1,0% vs 1,0%); südamepuudulikkus (1,1% vs 0,6%); hüpertensioon (5,6% vs 5,7%); ajuinsult/transitoorne ajuisheemia (2,1% vs 1,9%).

Laiendatud adjuvantravi korral letrosooliga (raviperioodi kestuse mediaanväärtus 5 aastat) ja platseeboga (raviperioodi kestuse mediaanväärtus 3 aastat) teatati järgmistest kõrvaltoimetest vastavalt: kirurgilist ravi vajav stenokardia (0,8% vs 0,6%); esmakordselt tekkinud või süvenev stenokardia (1,4% vs 1,0%); müokardiinfarkt (1,0% vs 0,7%); trombembooliline tüsistus* (0,9% vs 0,3%); insult/transitoorne ajuisheemia* (1,5% vs 0,8%).

„*“-ga tähistatud kõrvaltoimete esinemissagedused olid kahes ravirühmas statistiliselt olulisel määral erinevad.

Luudega seotud kõrvaltoimed

Luudega seotud ohutusandmeid adjuvantravi korral vaadake palun tabelist 2.

Laiendatud adjuvantravi ajal esines oluliselt suuremal osal letrosooliga ravitud patsientidel luumurde või osteoporoosi (10,4% luumurde ja 12,2% osteoporoosi) kui platseebot saanud patsientidel (vastavalt 5,8% ja 6,4%). Raviperioodi kestuse mediaanväärtus oli letrosooli korral 5 aastat, võrreldes platseebo 3 aastaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

On teateid üksikutest letrosooli üleannustamise juhtudest.

Spetsiifilist üleannustamise ravi ei ole. 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 kasvustimuleeriva toime elimineerimine on olulise tähtsusega kasvajate ravis juhtudel, kus tuumori koe kasv sõltub östrogeenide olemasolust ning kus kasutatakse endokriinset ravi. Postmenopausis naistel saadakse östrogeene peamiselt ensüüm aromataasi abil, mis konverteerib neerupealiste androgeenid (peamiselt androsteendioon ja testosteroon) östrooniks ja östradioliks. Seega saab östrogeenide biosünteesi perifeersetes kudedes ja kasvajakoes pärssida ensüüm aromataasi spetsiifilise inhibeerimisega.

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

Tervetel postmenopausis naistel pärsib ühekordne 0,1 mg, 0,5 mg ja 2,5 mg letrosooli annus östrooni ja östradioli sisaldust seerumis, võrreldes algtasemega vastavalt 75%, 78% ja 78%. Maksimaalne supressioon saavutatakse 48...78 tunniga.

Kaugelearenenud rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel pärsib ööpäevane annus 0,1...5 mg kõigil ravitud patsientidel östradioli, östrooni ja östroonsulfaadi plasmakontsentratsiooni algtasemega võrreldes 75...95%. Annuste puhul 0,5 mg ja rohkem ei ole östrooni ja östroonsulfaadi tase määratav, mis näitab, et nende annuste kasutamisel saavutatakse suurem östrogeeni supressioon. Kõigil patsientidel säilis östrogeeni supressioon kogu ravi ajal.

Letrosooli aromataasi aktiivsuse inhibeerimine on kõrge spetsiifilisusega. Neerupealiste steroidogeneesi pärssimist ei ole täheldatud. Postmenopausis patsientidel, keda raviti letrosooli ööpäevaste annustega 0,1...5 mg, 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 (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 0,1 mg kuni 5 mg ööpäevaste annuste manustamist, 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, kus enam kui 8000 postmenopausis varases staadiumis hormoonretseptor-positiivse rinnanäärmevähiga 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 efektiivsuse tulemusnäitajad olid aeg kaugmetastaaside tekkeni (*time to distant metastasis*, TDM), kaugmetastaasidevaba elulemus (*distant disease-free survival*, DDFS), üldine elulemus (*overall survival*, OS), süsteemne haigusvaba elulemus (systemic disease-free survival, SDFS), invasiivne kontralateraalne rinnanäärmevähk ja aeg rinnanäärmevähi retsidiivini.

Efektiivsuse tulemusnäitajad jälgimisperioodil, mille mediaanväärtus on 26 kuud ja 60 kuud
Tabelis 4 toodud andmed peegeldavad esmase põhianalüüsi (*Primary Core Analysis*, PCA) tulemusi, mis põhinevad monoterapia ravirühmadel (A ja B) ning kahel ravimit vahetanud rühmal (C ja D) raviperioodil, mille mediaanväärtus on 24 kuud ja jälgimisperioodil, mille

mediaanväärtus on 26 kuud ning raviperioodil, mille mediaanväärtus on 32 kuud ja jälgimisperioodil, mille mediaanväärtus on 60 kuud.

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

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

	Esmane põhianalüüs					
	Jälgimise mediaanväärtus 26 kuud			Jälgimise mediaanväärtus 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) – tüsistused (uuringuprotokollide definitsiooni järgi ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Üldine elulemus (teisene) Surmade arv	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

HR = riskisuhe; CI = usaldusvahemik

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

² DFS tüsistused: lokoregionaalne taasteke, kaugmetastaasid, invasiivne kontralateraalne rinnanäärmevähk, teisene (mitterinnanäärme) primaartuumor, surm mis tahes põhjusel ilma eelneva kasvajaga seotud tüsistusega.

Tulemused jälgimisperioodil, mille mediaanväärtuseks on 96 kuud (ainult monoterapia ravirühmad)

Monoterapia ravirühmade analüüsi (*Monotherapy Arms Analysis*, MAA) pikaajalise ravi tulemused letrosooli monoterapia efektiivsuse kohta, võrreldes tamoksifeeni monoterapiaga, (adjuvantravi kestuse mediaanväärtus 5 aastat) on esitatud tabelis 5.

Tabel 5 Monoterapia ravirühmade analüüs: haigusvaba elulemus ja üldine elulemus jälgimisperioodil, mille mediaanväärtus on 96 kuud (ravikavatsuslik populatsioon)

	Letrosool N = 2463	Tamoksifeen N = 2459	Riskisuhe ¹ (95% CI)	P väärtus
Haigusvaba elulemuse tüsistused (esmane) ²	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
Aeg kaugmetastaaside tekkeni (teisene)	301	342	0,86 (0,74; 1,01)	0,06
Üldine elulemus (teisene) – surmad	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
DFS-i tsenseeritud analüüs ³	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
OS-i tsenseeritud analüüs ³	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

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

² DFS-i tüsistused: lokoregionaalne taasteke, kaugmetastaasid, invasiivne kontralateraalne rinnanäärmevähk, teisene (mitterinnanäärme) primaartuumor, surm mis tahes põhjusel ilma eelneva kasvajaga seotud tüsistusega.

³ Tamoksifeeni ravirühma juhud tsenseeriti pärast selektiivset üleviimist letrosoolravile

Järjestikuse ravi analüüs (*Sequential Treatments Analysis, STA*)

Järjestikuse ravi analüüs (STA) on suunatud BIG 1-98 uuringu teisele peamisele küsimusele, nimelt kas tamoksifeeni ja letrosooli järjestikune kasutamine on monoteeraapiast tõhusam. Järjestikune kasutamine ei omanud olulisi erinevusi DFS, OS, SDFS ega DDFS osas, võrreldes monoteeraapiaga (tabel 6).

Tabel 6 Järjestikuse ravi analüüs haigusvaba elulemuse osas letrosooli kasutamisel esimese endokrinoloogilise ravimina (järjestikuse ravi populatsioon)

	N	Tüsistuste arv ¹	Riskisuhe ²	(97,5 % usaldusvahemik)	Cox mudeli p-väärtus
[Letrosool →] Tamoksifeen	1460	254	1,03	(0,84; 1,26)	0,72
Letrosool	1464	249			

¹ Uuringuprotokolli definitsioon, sealhulgas teisedes mitterinnanäärmeiga seotud primaartuumorid pärast ravi vahetamist/pärast kahe aasta möödumist

² Kohandatud kemoteeraapia kasutamise suhtes

Üheski järjestikuse ravi analüüsis ei esinenud olulisi erinevusi DFS-i, OS-i, SDFS-i või DDFS-i osas randomiseeritud paariisilises võrdluses (tabel 7).

Tabel 7 Järjestikuse ravi analüüsid haigusvaba elulemuse osas pärast randomiseerimist (STA-R) (ravikavatsuslik STA-R populatsioon)

	Letrosool → Tamoksifeen	Letrosool
Patsientide arv	1540	1546
DFS-i tüsistustega patsientide arv (uuringuprotokolli definitsioon)	330	319
Riskisuhe ¹ (99 % CI)	1,04 (0,85; 1,27)	
	Letrosool → Tamoksifeen	Tamoksifeen ²
Patsientide arv	1540	1548
DFS-i tüsistusega patsientide arv (uuringuprotokolli definitsioon)	330	353
Riskisuhe ¹ (99 % CI)	0,92 (0,75; 1,12)	

¹ Kohandatud kemoteeraapia kasutamise suhtes (jah/ei)

² 624 (40%) patsienti lülitati selektiivselt üle letrosoolravile pärast mittepimeuuringu lõpetamist tamoksifeeni ravirühmas 2005. aastal

Uuring D2407

D2407 uuring on avatud randomiseeritud mitmekeskuseline müügiloa väljastamise järgne ohutusuuring, mille eesmärk on võrrelda letrosooli ja tamoksifeeni adjuvantravi toimeid luu mineraalsele tihedusele (*bone mineral density, BMD*) ja seerumi lipiidide profiilile. Kokku määrati 262 patsienti saama kas 5 aasta vältel letrosooli või 2 aasta vältel tamoksifeeni, millele järgnes 3 aastat kestav ravi letrosooliga.

24. uuringukuul leiti statistiliselt oluline erinevus esimeses tulemusnäitajas: lülisamba nimmeosa BMD (L2–L4) näitas letrosoolirühmas vähenemist mediaanväärtuses 4,1%, võrreldes suurenemisega mediaanväärtuses 0,3% tamoksifeenirühmas.

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

Kogu puusaluu BMD tulemused olid lüüsisamba nimmeosa tulemustega sarnased, kuigi mitte nii väljendunud.

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

Tamoksifeenirühmas vähenes üldkolesteroolisisaldus, võrreldes algtasemega pärast 6-kuulist ravi mediaanväärtuses 16% ning selline vähenemine püsis ka järgnevatel visiitidel kuni 24 kuu jooksul. Letrosoolirühmas oli üldkolesterooli sisaldus võrdlemise stabiilne, andes statistiliselt olulise paremuse tamoksifeenile igas ajapunktis.

Laiendatud adjuvantravi (MA-17)

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

Esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus, mida defineeriti kui ajaperioodi randomiseerimise ja varaseima lokoregionaalse retsidiivi, kaugmetastaasi või kontralateraalse rinnanäärmevähi tekke vahel.

Esimesel planeeritud vaheanalüüsil pärast mediaanväärtuses ligikaudu 28 kuud kestnud jälgimisperiodi (25% patsientidest jälgiti vähemalt 38 kuud) ilmnes, et letrosooli korral vähenes olulisel määral rinnanäärmevähi retsidiivi risk, 42% võrreldes platseeboga (HR 0,58; 95% CI 0,45, 0,76; p = 0,00003). Letrosooli eelis oli täheldatav, sõltumata lümfisõlmede seisundist. Üldise elulemuse osas puudus oluline erinevus: (letrosooliga 51 surmajuhtu; platseeboga 62 surmajuhtu; HR 0,82; 95% CI 0,56, 1,19).

Seega pärast esmast vaheanalüüsi uuringut enam ei pimendatud ja see jätkus avatud uuringuna ning platseeborühma patsientidel lubati üle minna letrosoolirühma kuni 5 aastaks. Üle 60% sobivatest patsientidest (pimendamise lõpetamise hetkel olid haigusvabad) nõustusid üle minema letrosoolirühma. Lõppanalüüsis kasutati 1551 naise andmeid, kes läksid platseebolt üle letrosoolile mediaanväärtuses 31 kuud (vahemikus 12 kuni 106 kuud) pärast adjuvantravi lõpetamist tamoksifeeniga. Pärast ravi vahetamist oli letrosoolravi kestuse mediaanväärtus 40 kuud.

Lõppanalüüs, mis viidi läbi jälgimisperiodil, mille mediaanväärtus oli 62 kuud, kinnitas rinnanäärmevähi taastekke riski olulist vähenemist ravi korral letrosooliga.

Tabel 8 Haigusvaba elulemus ja üldine elulemus (modifitseeritud ITT populatsioon)

	Jälgimisperiodi mediaanväärtus 28 kuud ¹			Jälgimisperiodi mediaanväärtus 62 kuud		
	Letrosool N = 2582	Platseebo N = 2586	HR (95 % CI) ² p-väärtus	Letrosool N = 2582	Platseebo N = 2586	HR (95 % CI) ² p-väärtus
Haigusvaba elulemus³						
Juhud	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 elulemus³, sealhulgas surmad mis tahes põhjusel						

Juhud	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 määr	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Kaugmetastaasid						
Juhud	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 %)	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 = riskisuhe; CI = usaldusvahemik						
¹ Kui pimeuring 2003. aastal muudeti mittepimeuuringuks, läks 1551 randomiseeritud platseeborühma patsienti (60% patsientidest, kes olid sobivad ravi vahetamiseks, st need, kes olid haigusvabad) üle letrosoolile randomiseerimisjärgsel perioodil, mille mediaanväärtus oli 31 kuud. Siin esitatud analüüs ei võta arvesse selektiivset ravivahetust.						
² Stratifitseeritud retseptori staatuse, lümfisõlmede haaratuse staatuse ning eelneva adjuvantse kemoterapia alusel.						
³ Haigusvaba elulemuse definitsioon uuringuprotokollis: haiguse lokoregionaalne retsidiiv, kaugmetastaasid või kontralateraalne rinnanäärmevähk.						
⁴ Uuringu analüüs, milles jälgimisperioodi ajad on platseeborühmas tsenseeritud ravivahetuse kuupäevaga (kui see toimus).						
⁵ Jälgimisperioodi mediaanväärtus on 62 kuud.						
⁶ Jälgimisperioodi mediaanväärtus kuni ravivahetuseni (kui see toimus) on 37 kuud.						

MA-17 luude alamuuringus, kus manustati samal ajal kaltsiumi ja D-vitamiini, esines letrosooli puhul võrreldes platseeboga suurem BMD vähenemine võrreldes algtasemega. Ainus statistiliselt oluline erinevus ilmnes kaks aastat pärast ravi kogu puusaluu BMD-s (letrosoolirühmas oli languse mediaanväärtus 3,8% vs platseeborühmas languse mediaanväärtus 2,0%).

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

Kaasajastatud elukvaliteedi alamuuringus ei leitud raviskeemide vahel olulisi erinevusi ei füüsilise komponendi summaarse skoori ega vaimse komponendi summaarse skoori osas ega SF-36 skaala mis tahes teiste alajaotuste skooride osas. MENQOL skaalal oli oluliselt suurem osa naisi letrosooli ravirühmas kui platseeborühmas häiritud (üldiselt ravi esimesel aastal) östrogeeni puudusest tingitud sümptomitest – kuumahoogudest ja tupekuivusest. Lihaskadu oli sümptom, mis häiris mõlemasse ravirühma kuuluvaid enamikku patsientidest ning statistiliselt oluline erinevus ilmnes platseebo kasuks.

Neoadjuvantravi

Topeltpimedas uuringus (P204) randomiseeriti 337 postmenopausis rinnanäärmevähiga patsienti 4 kuu vältel kas 2,5 mg letrosooli või tamoksifeeni saanud rühmadesse. Uuringu lähtetasemel oli kõigil patsientidel tegemist kasvajate staadiumiga T2–T4c, N0–2, M0, ER ja/või PgR-positiivne ning ühelgi patsiendil ei saanud kasutada rinnanääret säilitavat kirurgilist ravi. Kliinilise hinnangu järgi täheldati objektiivset ravivastust 55% patsientidest letrosoolirühmas ja 36% tamoksifeenirühmas ($p < 0,001$). Seda tulemust kinnitasid järjekindlalt ka ultraheliuuring (letrosool 35% vs tamoksifeen 25%, $p = 0,04$) ja mammograafia (letrosool 34% vs tamoksifeen 16%, $p < 0,001$). Rinnanääret säilitav operatsioon viidi läbi üldse 45% patsientidest letrosoolirühmas vs 35% patsientidest tamoksifeenirühmas ($p = 0,02$). Nelja kuu jooksul preoperatiivse raviperioodi vältel esines

kliinilise hinnangu alusel haiguse progresseerumist 12% patsientidest letrosoolirühmas ja 17% tamoksifeenirühmas.

Esimese rea ravi

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

Tulemused on toodud tabelis 9.

Tabel 9 Tulemused jälgimisperioodi kohta, mille mediaanväärtus oli 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)
	Riskisuhe (HR)	0,72	
	(95 % CI riskisuhte kohta)	(0,62; 0,83)	
		P < 0,0001	
Objektiivse ravivastuse määr (ORR)	CR + PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95 % CI määra kohta)	(28; 36 %)	(17; 25 %)
	Tõenäosuste suhe	1,78	
	(95 % CI tõenäosuste suhte kohta)	(1,32; 2,40)	
		P = 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 letrosoolirühmas oluliselt pikem ega sõltunud haiguse põhikolde asukohast. Aeg, mille mediaanväärtus progresseerumiseni oli ainult pehmete kudede haigusega patsientidel letrosoolirühmas 12,1 kuud ja tamoksifeenirühmas 6,4 kuud ning vistseraalsete metastaasidega patsientidel letrosoolirühmas oli mediaanväärtus 8,3 kuud ja tamoksifeenirühmas 4,6 kuud.

Uuringu disain võimaldas patsientidel haiguse progresseerumisel vahetada ravi või lõpetada uuringus osalemise. Ligikaudu 50% patsientidest vahetas ravirühma ja see toimus valdavalt 36 kuu jooksul. Aeg ravirühma vahetamisel oli mediaanväärtuses 17 kuud (letrosoolilt tamoksifeenile) ja 13 kuud (tamoksifeenilt letrosoolile).

Kaugelearenenud rinnanäärmevähi esimese rea ravi letrosooliga andis üldise elulemuse mediaanväärtuses 34 kuud, võrreldes 30 kuuga tamoksifeenirühmas (logaritmiline astaktest p = 0,53, mitteoluline). Puuduvat eelist üldisele elulemusele letrosoolirühmas võib selgitada võimalusega vahetada uuringu käigus ravi.

Teise rea ravi

Letrosooli kahe erineva annuse (0,5 mg ja 2,5 mg) efektiivsust eelnevalt antiöstrogeenravi saanud kaugelearenenud rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel on võrreldud vastavalt megestroolsetaadi ja aminoglutetimiidiga kahes kontrollitud kliinilises uuringus.

Aeg haiguse progresseerumiseni ei olnud 2,5 mg letrosooli ja megestroolatsetaati saanute vahel oluliselt erinev ($p = 0,07$). Võrreldes megestroolatsetaadiga, osutus letrosooli 2,5 mg annus statistiliselt oluliselt paremaks tuumori üldise objektiivse ravivastuse (24% vs 16%, $p = 0,04$) ja ravi ebaõnnestumiseni kulunud aja osas ($p = 0,04$). Üldine elulemus ei olnud kahel ravirühmal oluliselt erinev ($p = 0,2$).

Teises uuringus ei olnud ravivastuse määr 2,5 mg letrosooli ja aminoglutetimiidi vahel oluliselt erinev ($p = 0,06$). Letrosooli 2,5 mg annus oli statistiliselt efektiivsem aminoglutetimiidist ajas haiguse progresseerumiseni ($p = 0,008$), ajas ravi ebaõnnestumiseni ($p = 0,003$) ja üldises elulemuses ($p = 0,002$).

Rinnanäärmevähk meestel

Letrosooli kasutamist meeste rinnanäärmevähi puhul ei ole uuritud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

Letrosool seondub plasmavalkudega ligikaudu 60%, 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 esineb metaboliite süsteemselt vähe. Letrosool jaotub kiiresti ja ulatuslikult kudedesse. Püsikontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala ligikaudu $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformatsioon

Letrosooli peamine eliminatsiooni tee on metaboolne kliirens ($CL_m = 2,1$ l/h) farmakoloogiliselt inaktiivseks karbinool-metaboliidiks, mis on suhteliselt aeglane, võrreldes maksa verevooluga (ligikaudu 90 l/h). Letrosooli konverteerivad selleks metaboliidiks tsütokroom P450 isoensüümid 3A4 ja 2A6. Ainult väikest osa letrosooli eliminatsioonis omavad identifitseerimata metaboliitide teke ning eliminatsioon uriini ja roojaga. 2 nädalat pärast 2,5 mg ^{14}C -märgistatud letrosooli manustamist tervetele vabatahtlikele postmenopausis naistele oli radioaktiivsus määratav uriinis $88,2 \pm 7,6\%$ ja roojas $3,8 \pm 0,9\%$. Kuni 216 tundi pärast manustamist moodustas uriinist määratud radioaktiivsusest vähemalt 75% ($84,7 \pm 7,8\%$ annusest) karbinool-metaboliidi glükuroniid, ligikaudu 9% kaks identifitseerimata metaboliiti ja 6% muutumatul kujul letrosool.

Eritumine

Terminaalne poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 2...4 päeva. 2,5 mg manustamisel ööpäevas saavutatakse püsikontsentratsioon 2...6 nädalaga. Plasmakontsentratsioon püsikontsentratsiooni tingimustes on ligikaudu 7 korda suurem kui pärast ühekordset 2,5 mg manustamist, seejuures on see 1,5...2 korda suurem, kui võiks oodata kontsentratsioonist pärast ühekordset manustamist. See viitab letrosooli kergele mittelineaarsetele farmakokineetikale, manustades 2,5 mg ööpäevas. Kuna püsikontsentratsioon saavutatakse teatud aja jooksul, võib järeldada, et ohtu letrosooli kumuleerumiseks ei esine.

Linearsus/mittelinearsus

Letrosooli farmakokineetika oli annusega proportsionaalne kuni 10 mg annuse ühekordset suukaudset manustamisel (annusevahemik: 0,01...30 mg) ja manustades kuni 1,0 mg ööpäevas (annusevahemik: 0,1...5 mg). Pärast 30 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist esines väike annusega ebaproportsionaalne AUC suurenemine. Annusega ebaproportsionaalne AUC suurenemine on tingitud tõenäoliselt metaboolsete eliminatsiooni protsesside küllastumisest. Kõigi testitud annustamisrežiimide (0,1...5,0 mg ööpäevas) puhul saavutati püsikontsentratsioon 1...2 kuu jooksul.

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanus ei oma toimet letrosooli farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Uuringus 19 vabatahtlikuga ei ilmnenud erineva neerufunktsiooni (24 h kreatiini kliirens 9...116 ml/min) mõju letrosooli farmakokineetikale pärast ühekordset 2,5 mg ravimi manustamist. Lisaks ülaltoodud uuringule, milles hinnati neerukahjustuse mõju letrosoolile, teostati kovariatsioonanalüüs, mis põhines kahe keskse uuringu andmetel (uuring AR/BC2 ja uuring AR/BC3). Arvutuslik kreatiini kliirens (CL_{cr}) [uuringus AR/BC2 vahemik: 19...187 ml/min; uuringus AR/BC3 vahemik: 10...180 ml/min] ei näidanud statistiliselt olulist seost letrosooli tasakaalukontsentratsiooni faasi minimaalsete plasmatasemetega (C_{min}) vahel. Lisaks uuringute AR/BC2 ja AR/BC3 andmed metastaatilise rinnanäärmevähi teise rea ravina ei andnud tõendeid letrosooli kõrvaltoimetest CL_{cr} -le ega neerukahjustusele.

Seega neerukahjustusega patsientidel ($CL_{cr} \geq 10$ mL/min) ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega ($CL_{cr} \leq 10$ mL/min) patsientide kohta on andmed piiratud.

Maksakahjustus

Sarnases uuringus erineva maksafunktsiooni tasemega isikutega oli mõõduka maksakahjustuse (Child-Pugh aste B) korral keskmine AUC väärtus 37% suurem kui normaalse maksafunktsiooniga vabatahtlikel, kuid siiski samades piirides kui ilma funktsioonikahjustuseta isikutel. Uuringus, kus võrreldi ühekordse suukaudse letrosooli annuse farmakokineetikat 8-l maksatsirroosiga ja raske maksakahjustusega (Child-Pugh aste C) meespatsiendil ja 8-l tervel vabatahtlikul, olid esimese grupis AUC ja $t_{1/2}$ väärtused suuremad vastavalt 95% ja 187%. Seega tuleb letrosooli kasutada raske maksakahjustusega patsientidel ettevaatusega ja pärast kasu-riski suhte analüüsimist igal üksikjuhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mitmed tavapärastel loomadel läbiviidud prekliinilised ohutuse uuringud ei ole näidanud süsteemset toksilisust või toksilisust sihtelundi suhtes.

Kuni 2000 mg/kg annuste kasutamisel närilistel ilmnes vähesel määral letrosooli äge toksilisus. Annus 100 mg/kg põhjustas koertel keskmise mürgistuse tunnused.

Kuni 12 kuud kestnud korduvannuse toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel täheldati vaid ravimi farmakoloogilist toimet. Annuse 0,3 mg/kg kasutamisel ei esinenud kõrvaltoimeid kummalgi loomaliigil.

Letrosooli suukaudne manustamine emasrottidele põhjustas paaritumise ja tiinestumise suhte langust ja implantatsioonieelse tiinuse katkemise sagenemist.

Nii *in vitro* kui ka *in vivo* uuringutes ei leitud letrosoolil genotoksilisusele viitavaid mutageenseid omadusi.

104 nädalat kestnud kartsinogeensusuuringus ei täheldatud isastel rottidel ravimiga seotud tuumorite esinemist. Emastel rottidel täheldati kõikide letrosooli annuste korral healoomuliste ja pahaloomuliste rinnanäärme kasvajate esinemise vähenemist.

Hiirtega läbiviidud 104-nädalases kartsinogeensusuuringus ei tuvastatud isasloomadel mingeid ravimiga seotud kasvajaid. Emashiirtel tuvastati kõigi testitud letrosooli annuste puhul tavaliselt annusega seotud healoomuliste granuloos- ja teekarakuliste kasvajate suurenenud esinemissagedust. Neid kasvajaid seostati östrogeeni sünteesi farmakoloogilise pärssimisega ning võisid olla tingitud tsirkuleeriva östrogeeni vähenemisest tingitud LH taseme tõusust.

Letrosooli kliiniliselt olulistes annustes suukaudsel manustamisel tiinetele rottidele ja küülikutele täheldati embrüotoksilisust ning fetotoksilisust. Elusate loodetega rottidel leiti loote väärarengute esinemissageduse 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 ka ainuke inimestele ülekantav loomkatsetest saadud ohutusalane järeldus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumitärklisglükolaat (tüüp A)
Hüpromelloos (6 mPas)
Hüdrosüpropüültselluloos
Magneesiumstearaat
Talk
Puuvillaõli
Kollane raudoksiid (E 172)
Punane raudoksiid (E 172)
Titaandioksiid (E 171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumblister

Pakendi suurused:

10 õhukese polümeerikattega tabletti

30 õhukese polümeerikattega tabletti

100 (10 x 10) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

STADA Arzneimittel AG

Stadastraße 2-18

61118 Bad Vilbel

Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

587708

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.06.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.11.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2019