

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Letrozole Accord, 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg letrosooli.

INN. *Letrozolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga tablett sisaldab 61,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollased, ümmargused, kaksikkumerad, mõlemalt poolt siledad, õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Varases staadiumis östrogeenretseptor-positiivse rinnavähi adjuvantravi postmenopausis naistel.
- Östrogeenretseptor-sõltuva invasiivse rinnavähi pikendatud adjuvantravi postmenopausis naistel, kes on saanud standardset adjuvantravi tamoksifeeniga eelneva 5 aasta jooksul.
- Kaugelearenenud östrogeenretseptor-sõltuva 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.
- Östrogeenretseptor-positiivse, HER-2 negatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantravi postmenopausis naistel, kui keemiaravi ei sobi ja kohene kirurgiline ravi ei ole näidustatud.

Ravi efektiivsust ei ole tõestatud östrogeenretseptor-negatiivse rinnanäärmevähiga patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja eakad patsiendid

Soovitav Letrozole Accord'i annus on 2,5 mg üks kord ööpäevas. Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientide ravi Letrozole Accord'iga peab jätkuma kuni kasvaja progresseerumine on märgatav.

Adjuvantravi ja pikendatud adjuvantravi korral peab ravi Letrozole Accord'iga jätkuma kuni 5 aastat või kuni kasvaja retsidiiveerumiseni, ükskõik kumb varem tekib.

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

Neoadjuvantravi korral tuleb Letrozole Accord'i võtmist jätkata 4...8 kuud, et saavutada kasvaja optimaalne vähenemine. Kui ravivastus on ebaadekvaatne, siis peab Letrozole Accord'i võtmise lõpetama ning planeerima kirurgilise ravi ja/või arutama patsiendiga edasisi ravivõimalusi.

Lapsed

Letrozole Accord'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel. Letrozole Accord'i ohutus ja efektiivsus lastel ja kuni 17-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed on piiratud ja soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Neerukahjustus

Letrozole Accord'i annuse kohandamine ei ole vajalik neerupuudulikkusega patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on ≥ 10 ml/min. Andmed on ebapiisavad neerupuudulikkusega patsientide kohta, kellel kreatiniini kliirens on väiksem kui 10 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Letrozole Accord'i annuse kohandamine ei ole vajalik kerge kuni keskmise raskusega maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass A või B) patsientidel. 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

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

Eelmisel korral võtmata jäänud annus tuleb võtta kohe, kui see patsiendile meenub. Kui on peaaegu järgmise annuse võtmise aeg (2 kuni 3 tunni jooksul), tuleb võtmata jäänud annus vahele jätta ja patsient peab jätkama tavalist annustamisskeemi. Annust ei tohi kahekordistada, sest on täheldatud plasmakontsentratsiooni ebaproportsionaalsust kasutades suuremat annust kui soovituslik 2,5 mg ööpäevas (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Menopausi staatus

Patsientidel, kellel menopausi staatus on ebaselge, peab enne ravi alustamist Letrozole Accord'iga määrama luteiniseeriva hormooni (LH), folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ja/või östradiooli sisalduse. Letrozole Accord'i võivad võtta ainult postmenopausi endokriinse staatusega naised.

Neerukahjustus

Letrozole Accord'i ei ole uuritud piisaval arvul patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on väiksem kui 10 ml/min. Nende patsientide puhul peab enne Letrozole Accord'i manustamist hoolikalt kaaluma võimalikku riski ja kasu suhet.

Maksakahjustus

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

Toime luudele

Letrozole Accord on tugevatoimeline östrogeenisaldust vähendav aine. Naistel, kellel on esinenud osteoporoosi ja/või luumurde või kes on suurema osteoporoosi riskiga, peavad enne adjuvantravi või

pikendatud adjuvantravi alustamist tuleb määrata luu mineraalset tihedust ning neid peab jälgima nii ravi ajal letrosooliga kui ka ravi järel. Osteoporoosi ravi või profülaktikaga peab alustama vastavalt vajadusele ja vajalik on hoolikas jälgimine. Adjuvantravi korral võib sõltuvalt patsiendi 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

Letrozole Accord'i manustamist koos tamoksifeeni, teiste antiöstrogeenide või östrogeeni sisaldavate ravimitega tuleb vältida, sest need ravimid võivad vähendada letrosooli farmakoloogilist toimet (vt lõik 4.5).

Kuna tabletid sisaldavad laktoosi, ei ole Letrozole Accord soovitatav patsientidele, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, raske laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Seni puudub kliiniline kogemus Letrozole Accord'i tablettide kombinatsioonravi kohta koos östrogeenide või muude kasvajakasvaste 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 vähenes oluliselt. Letrosooli manustamist koos tamoksifeeni, teiste antiöstrogeenide või östrogeenidega tuleb vältida.

Letrosool inhibeerib *in vitro* tsütokroom P450 isoensüümi 2A6 ja mõõdukalt 2C19, kuid selle kliiniline tähtsus ei ole teada. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik letrosooli samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mille eritumine sõltub peamiselt nendest isoensüümidest ja millel on kitsas terapeutiline indeks (nt fenütoiin, klopidogreel).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Perimenopausaalse staatusega või fertiilses eas naised

Letrozole Accord'i tohib kasutada ainult naistel, kellel on kindlaks tehtud postmenopausi staatus (vt lõik 4.4). On edastatud teateid naiste kohta, kellel ravi ajal Letrozole Accord'iga taastus munasarjade funktsioon hoolimata selgest 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 Letrozole Accord'i kasutamine raseduse ajal põhjustada kaasasündinud väärarenguid. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3). Letrozole Accord 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. Letrozole Accord'i on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Letrosooli farmakoloogiline toime on aromataasi inhibeerimise teel vähendada östrogeeni produktsiooni. Premenopausis naistel viib östrogeeni sünteesi inhibeerimine tagasisidestuse kaudu gonadotropiini (LH, FSH) sisalduse suurenemisele. FSH sisalduse suurenemine stimuleerib kordamööda folliikulite arengut ja võib indutseerida ovulatsiooni.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Letrozole Accord mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kuna Letrozole Accord'i kasutamisel on täheldatud väsimust ja pearinglust ning aeg-ajalt on teatatud unisusest, siis peab autojuhtimisel või masinatega töötamisel olema ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Letrozole Accord'i kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad peamiselt kliiniliste uuringute andmetel.

Letrozole Accord'i kõrvaltoimed esinesid kuni ligikaudu kolmandikul metastaseerunud protsessiga patsientidest ning ligikaudu 80% adjuvantravi ja samuti pikendatud adjuvantravi saanud patsientidest. Enamik kõrvaltoimetest ilmnes esimeste ravinädalate jooksul.

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

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Letrozole Accord'i kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel.

Letrozole Accord'i järgmised kõrvaltoimed, mis on esitatud tabelis 1, põhinevad kliiniliste uuringute andmetel ja turuletulekujärgsetel teadetel.

Tabel 1

Kõrvaltoimed on toodud esinemissageduse järgi, alustades kõige sagedasematest ja kasutades järgmist esinemissageduse määratlust: 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).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt: Kuseteede infektsioonid

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (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), maitsetundlikkuse häired, tserebrovaskulaarne atakk, karpaalkanali sündroom

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: Katarakt, silmade ärritus, ähmane nägemine

Südame häired

Sage: Südamepekslemine¹
Aeg-ajalt: Tahhükardia, isheemilised kardiaalsed tüsistused (sealhulgas uus või süvenev stenokardia, kirurgilist ravi vajav stenokardia, südamelihaseinfarkt ja -isheemia)

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, köha

Seedetrakti häired

Sage: Iiveldus, düspepsia¹, kõhukinnisus, kõhuvalu, kõhulahtisus, oksendamine
Aeg-ajalt: Suukuivus, stomatiit¹

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: Maksaensüümide aktiivsuse tõus, hüperbilirubineemia, ikterus
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: Angioödeem, toksiline epidermaalnekrolüüs, multiformne erütem

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga sage: Liigesevalu
Sage: Lihasevalu, luuvalu¹, osteoporoos, luumurrud, liigesepõletik
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, rindkerevalu
Aeg-ajalt:	Üldised tursed, limaskestade kuivus, janu, palavik
Uuringud	
Sage:	Kehakaalu suurenemine
Aeg-ajalt:	Kehakaalu vähenemine

Ainult metastaseerunud protsessiga patsientidel teatatud kõrvaltoimed

Mõnedest kõrvaltoimetest on märkimisväärselt erineva esinemissagedusega teatatud adjuvantravi ajal. Järgnevas tabelites on esitatud teave olulistest erinevustest Letrozole Accord *versus* tamoksifeeni monoterapia korral ning Letrozole Accord'i ja tamoksifeeni järjestikuse ravi korral:

Tabel 2 Adjuvantne monoterapia Letrozole Accord *versus* tamoksifeeni monoterapia – oluliste erinevustega kõrvaltoimed

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

Märkus: „Ravi ajal“ hulka kuuluvad 30 päeva pärast viimast annust. „Mis tahes ajahetkel“ hulka kuulub jälgimisperiod pärast uuringuravimi võtmise lõpetamist või katkestamist. Erinevused põhinevad riskisuhtel ja 95%-lisel usaldusintervallil.

Tabel 3 Järjestikune ravi *versus* Letrozole Accord'i monoterapia – oluliste erinevustega kõrvaltoimed

	Letrozole Accord'i monoterapia	Letrozole Accord->tamoksifeen	Tamoksifeen->Letrozole Accord
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 aastat	2 a-> 3 a	2 a-> 3 a
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%**
Verejooks tupest	6,3%	9,6%**	12,7%**

* Oluliselt vähem kui Letrozole Accord'i monoterapiaga
** Oluliselt rohkem kui Letrozole Accord'i monoterapiaga
Märkus: Teatamise periood on ravieaeg või 30 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kardiaalsed kõrvaltoimed

Adjuvantravi ajal teatati lisaks tabelis 2 toodud kõrvaltoimete ka järgnevatest Letrozole Accord'i ja tamoksifeeni kõrvaltoimetest (ravi 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/mööduv isheemiline atakk (2,1% vs. 1,9%).

Pikendatud adjuvantravi korral vastavalt Letrozole Accord'iga (ravi kestuse mediaanväärtus oli 5 aastat) ja platseeboga (ravi kestuse mediaanväärtus oli 3 aastat) teatati järgmistest kõrvaltoimetest, vastavalt: kirurgilist ravi vajav stenokardia (0,8% vs. 0,6%); uus või süvenev stenokardia (1,4% vs. 1,0%); südamelihaseinfarkt (1,0% vs. 0,7%); trombemboolne haigusjuht* (0,9% vs. 0,3%); insult/mööduv isheemiline atakk* (1,5% vs. 0,8%).

*-ga tähistatud seisundid olid kahes ravirühmas statistiliselt erineva esinemissagedusega.

Luudega seotud kõrvaltoimed

Luudega seotud adjuvantravi ohutusandmeid vaadake palun tabelist 2.

Pikendatud adjuvantravi ajal esines Letrozole Accord'iga 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%). Ravi kestuse mediaanväärtus oli Letrozole Accord'i korral 5 aastat võrreldes platseebot korral 3 aastaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Teatatud on Letrozole Accord'i üksikutest 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 vahendatud stimuleerimise peatamine on kasvajaravi eelduseks juhtudel, kui kasvajakoe kasv sõltub östrogeenide olemasolust ja kasutatakse endokriinravi. Postmenopausis naistel pärinevad östrogeenid peamiselt neerupealiste androgeenidest (eelkõige androsteendioon ja testosteroon), mis ensüüm aromataasi poolt konverteeritakse östrooniks ja östradioliks. Seega saab östrogeenide biosünteesi perifeersetes kudedes ja kasvajakoes pärssida ensüüm aromataasi spetsiifilise inhibeerimisega.

Letrosool on mittesteroidne aromataasi inhibiitor. See inhibeerib ensüüm aromataasi konkureeriva seondumise kaudu tsütokroom P450 aromataasi heemile, mille tõttu väheneb östrogeeni biosüntees kõigis kudedes, kus seda esineb.

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

Kõigil ravitud kaugelearenenud rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel ööpäevased annused 0,1...5 mg vähendasid östradiooli, östrooni ja östroonsulfaadi plasmakontsentratsiooni 75...95% võrra, lähtudes algtasemest. Annustega 0,5 mg ja suuremad olid östrooni ja östroonsulfaadi mitmed väärtused alla testi määramispiiri, mis näitab, et selliste annuste kasutamisel saavutatakse suurem östrogeeni supressioon. Östrogeeni supressioon säilis kõigil nendel patsientidel kogu ravi vältel.

Letrosooli aromataasi aktiivsuse inhibeerimine on kõrge spetsiifilisusega. Neerupealiste steroidogeneesi häireid ei ole täheldatud. Postmenopausis naistel, keda raviti letrosooli ööpäevaste annustega 0,1 mg kuni 5 mg, ei leitud kliiniliselt olulisi muutusi kortisooli, aldosterooni, 11-deoksükortisooli, 17-hüdroksüprogesterooni ja AKTH plasmakontsentratsioonis ega plasma reniini aktiivsuses. Pärast 6 ja 12 nädalat kestnud ravi annustega 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg ja 5 mg tehtud AKTH stimulatsioonitest ei näidanud mingit aldosterooni ega kortisooli produktsiooni langust. Seega ei ole glükokortikoidi ja mineralokortikoidi täiendav manustamine vajalik.

Tervetel postmenopausis naistel ei täheldatud muutusi androgeenide (androstendioon ja testosteroon) plasmakontsentratsioonis pärast letrosooli 0,1 mg, 0,5 mg ja 2,5 mg üksikannuse manustamist ega androstendiooni plasmakontsentratsioonis postmenopausis naistel pärast ravi ööpäevaste annustega 0,1 mg kuni 5 mg, mis viitab sellele, et östrogeenide biosünteesi blokaad ei põhjusta androgeenide prekursorite kumuleerumist. Letrosool ei mõjuta LH ja FSH taset plasmas, samuti kilpnäärme funktsiooni hinnatuna TSH, T4 ja T3 analüüside alusel.

Adjuvantravi

Uuring BIG 1-98

BIG 1-98 oli mitmekeskuseline topeltpime uuring, kus enam kui 8000 varases staadiumis östrogeenretseptor-positiivse rinnanäärmevähiga postmenopausis naist randomiseeriti ühte järgnevatest ravirühmadest:

- A. tamoksifeen 5 aastat
- B. Letrozole Accord 5 aastat
- C. tamoksifeen 2 aastat, millele järgneb Letrozole Accord 3 aastat
- D. Letrozole Accord 2 aastat, millele järgneb tamoksifeen 3 aastat.

Esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus (*disease-free survival*, DFS) ning teisedes tõhususe 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 rinnavähk ja aeg rinnanäärmevähi retsidiivini.

Efektivsuse tulemusnäitajad jälgimisperiodil, mille mediaanväärtused olid 26 ja 60 kuud.

Tabelis 4 toodud andmed peegeldavad esmase põhianalüüsi (*Primary Core Analysis*, PCA) tulemusi, mis põhinevad monoterapia ravirühmade (A ja B) ning kahel ravivahetanud rühma (C ja D) andmetel raviperioodil, mille mediaanväärtus oli 24 kuud ja jälgimisperiodil, mille mediaanväärtus oli 26 kuud ning seejärel raviperioodil, mille mediaanväärtus oli 32 kuud ja jälgimisperiodil, mille mediaanväärtus oli 60 kuud.

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

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

	Esmane põhianalüüs					
	Jälgimisperioodi mediaanväärtus 26 kuud			Jälgimisperioodi mediaanväärtus 60 kuud		
	Letrozole Accord N=4003	Tamoksifeen N = 4007	HR ¹ (95% CI) P	Letrozole Accord N = 4003	Tamoksifeen N = 4007	HR ¹ (95% CI) P
Haigusvaba elulemus (esmane) – tüsistused (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)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)
Surmajuhtude arv						

HR = riski määr; CI = usaldusvahemik

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

² DFS haigusjuhud: lokoregionaalne retsidiiveerumine, kaugmetastaasid, invasiivne kontralateraalne rinnanäärmevähk, teisene (mitterinnanäärme) primaartuumor, surm mis tahes põhjusel ilma eelneva kasvajaga seotud tüsistusest.

Tulemused jälgimisperioodil, mille mediaanväärtus oli 96 kuud (ainult monoterapia ravirühmad) Monoterapia ravirühmade analüüs (Monotherapy Arms Analysis, MAA) ajakohastatud pikaajalise ravi Letrozole Accord'i monoterapia tõhususe kohta võrreldes tamoksifeeni monoterapiaga (adjuvantravi kestuse mediaanväärtus 5 aastat) on esitatud tabelis 5.

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

	Letrozole Accord N=1535	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) – surmajuhtude arv	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	416	0,81 (0,70; 0,93)	

¹ Logaritmiline astaktest, stratifitseeritud randomiseerimise ja kemoterapia kasutamise suhtes (jah/ei).
² DFS tüsistused: lokoregionaalne taasteke, kaugmetastaasid, invasiivne kontralateraalne rinnavähk, teisene (mitterinnanäärme) primaartuumor, surm mis tahes põhjusel ilma eelneva kasvajaga seotud tüsistusest.
³ Tamoksifeeni ravirühma juhud tsenseeriti pärast selektiivset üleviimist letrosoolravile.

Järjestikuse ravi analüüs (Sequential Treatments Analysis, STA)

Järjestikuse ravi analüüs (STA) on suunatud uuringu BIG 1-98 teisele põhilisele küsimusele, nimelt kas tamoksifeeni ja letrosooli järjestikune kasutamine on monoterapiast tõhusam. Pärast ravimi vahetust ei esinenud olulisi erinevusi DFS, OS, SDFS või DDFS osas võrreldes monoterapiaga (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 kemoterapia kasutamise suhtes

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

Tabel 7 Järjestikuse ravi analüüs haigusvaba elulemuse osas pärast randomiseerimist (ravikavatsuslik 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
DFS-i tsenseeritud analüüs ³	1540	1548
OS-i tsenseeritud analüüs ³	330	353
Riskisuhe ¹ (99% CI)	0,92 (0,75; 1,12)	

¹ Kohandatud kemoterapia kasutamise suhtes (jah/ei)

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

Uuring D2407

Uuring D2407 on avatud randomiseeritud mitmekeskuseline müügiloa väljastamise 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 kestev ravi letrosooliga.

24. uuringukuul leiti statistiliselt oluline erinevus esimeses tulemusnäitajas; lülisamba nimmeosa (L2...L4) BMD vähenemise mediaanväärtus oli 4,1% letrosooli puhul võrreldes suurenemisega mediaanväärtuses 0,3% 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).

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

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

Tamoksifeenirühmas oli 6 kuu möödudes üldkolesteroolisisalduse languse mediaanväärtus 16% algväärtusest ning selline langus püsis järgnevatel viisiidel kuni 24 kuu jooksul. Letrosoolirühmas oli üldkolesteroolisisaldus võrdlemisi stabiilne kogu uuringuaja jooksul, andes statistiliselt olulise paremuse tamoksifeenile igal ajamomendil.

Pikendatud adjuvantravi (MA-17)

Mitmekeskuselises topeltpimedas randomiseeritud platseebkontrolliga uuringus (MA-17) randomiseeriti 5 aastaks kas Letrozole Accord'i või platseeborühma rohkem kui 5100 postmenopausis naist, kellel oli diagnoositud esmane kas östrogeenretseptor-positiivne või östrogeenretseptor-teadmata rinnanäärmevähk ning kes olid lõpetanud adjuvantravi tamoksifeeniga (4,5...6 aastat).

Esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus, mida defineeriti kui ajavaheemikku randomiseerimisest kõige varasema haiguse lokoregionaalse retsidiiveerumise, kaugmetastaasi või kontralateraalse rinnanäärmevähi tekkeni.

Esimene planeeritud vaheanalüüs, mis viidi läbi pärast jälgimisperioodi, mille mediaanväärtus oli ligikaudu 28 kuud (25% patsientidest jälgiti vähemalt 38 kuud) näitas, et Letrozole Accord vähendas olulisel määral rinnanäärmevähi retsidiivi riski, 42% võrreldes platseeboga (HR 0,58; 95% CI 0,45, 0,75; $p = 0,00003$). Letrosooli eelis oli täheldatav sõltumata lümfisõlmede seisundist. Üldise elulemuse osas puudus oluline erinevus: (Letrozole Accord-rühmas 51 surma; platseeborühmas 62; HR 0,82; 95% CI 0,56, 1,19).

Seega, pärast esimest vaheanalüüsi uuringut enam ei pimendatud ja see jätkus avatud uuringuna ning platseeborühma patsientidel lubati vahetada platseebo Letrozole Accord'i vastu 5 aastaks. Üle 60% sobivatest patsientidest (pimendamise lõpetamise hetkel olid haigusvabad) nõustusid vahetama platseebo Letrozole Accord'i vastu. Lõppanalüüsis kasutati 1551 naise andmeid, kes vahetasid platseebo Letrozole Accord'i vastu ajaperioodil, mille mediaanväärtus oli 31 kuud (vahemikus 12 kuni 106 kuud) pärast adjuvantravi lõpetamist tamoksifeeniga. Letrozole Accord'i kasutamise kestuse mediaanväärtus oli pärast ravi vahetust 40 kuud.

Lõppanalüüs, mis viidi läbi jälgimisperioodil, mille mediaanväärtus oli 62 kuud, kinnitas rinnanäärmevähi taastekke riski olulist vähenemist Letrozole Accord'i kasutamisel.

Tabel 8 Haigusvaba ja üldine elulemus (muudetud ITT populatsioon)

	Jälgimisperioodi mediaanväärtus 28 kuud			Jälgimisperioodi 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 mis tahes põhjusel surmajuhud						
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-i 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 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13

			(0,56, 1,19)		(0,95, 1,36)
Surmad ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)
					0,78 (0,64, 0,96)

HR = riski määr; CI = usaldusvahemik

¹ 2003. aastal, kui uuring muudeti avatuks, vahetas 1551 randomiseeritud platseeborühma patsienti (60% nendest, kes olid sobilikud st kes olid haigusvabad) platseebo letrosooli vastu randomiseerimisjärgsel perioodil, mille mediaanväärtus oli 31 kuud. Siin toodud analüüs ei võta arvesse selektiivset ravivahetust.

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

³ Protokollile vastav haigusvaba elulemuse haigusjuhtude definitsioon: lokoregionaalne retsidiiveerumine, kaugmetastaasid või kontralateraalne rinnanäärmevähk.

⁴ Uurimuslik analüüs, milles tsenseeriti jälgimisperioodi ajad platseeborühmas ravivahetuse kuupäevaga (kui see toimus).

⁵ Jälgimisperioodi mediaanväärtus 62 kuud.

⁶ Jälgimisperioodi mediaanväärtus kuni ravivahetuseni (kui see toimus) 37 kuud.

MA-17 luude alauuringus, kus manustati samal ajal kaltsiumi ja D-vitamiini, esines Letrozole Accord'i puhul võrreldes platseeboga suurem BMD vähenemine, lähtudes algtasemest. Ainus statistiliselt oluline erinevus ilmnis kahel aastal kogu puusaluu BMD osas (letrosooli puhul oli languse mediaanväärtus 3,8% vs. platseeborühmas languse mediaanväärtus 2,0%).

MA-17 lipiidide alauuringus ei esinenud olulisi erinevusi letrosooli ja platseebo vahel üldkolesterooli ega mis tahes lipiidifraktsiooni osas.

Ajakohastatud elukvaliteedi alauuringus ei leitud raviskeemides olulisi erinevusi ei füüsilise komponendi summaarse skoori osas ega vaimse komponendi summaarse skoori osas ega SF-36 skaala mis tahes teiste alajaotuste skooride osas. MENQL skaala järgi olid Letrozole Accord'i ravirühma kuuluvad naised võrreldes platseeborühmaga oluliselt rohkem häiritud (üldiselt esimesel raviaastal) östrogeeni puudusest tingitud sümptomitest – kuumahood ja tupekuivus. Mõlemas ravirühmas oli lihasvalu selleks sümptomiks, mis häiris enamikku patsientidest ning statistiliselt oluline erinevus ilmnis platseebo kasuks.

Neoadjuvantravi

Topeltpimedas kliinilises uuringus (P204) randomiseeriti 337 postmenopausis rinnanäärmevähiga patsienti saama vastavalt kas 4 kuud 2,5 mg Letrozole Accord'i või 4 kuud tamoksifeeni. Uuringu alguses oli kõigil patsientidel kasvaja staadium T2–T4c, N0–2, M0, ER ja/või PgR-positiivne ning ükski patsientidest ei sobinud rinnanääret säilitavale operatsioonile. Kliinilise hinnangu järgi oli Letrozole Accord'i rühmas 55% objektiivseid ravivastuseid ja tamoksifeenirühmas 36% ($p < 0,001$). Seda leidu kinnitati ultraheliuuringuga (Letrozole Accord 35% vs. tamoksifeen 25%, $p = 0,04$) ja mammograafia (Letrozole Accord 34% vs. tamoksifeen 16%, $p < 0,001$). Kokku läbis rinnanääret säilitava ravi 45% patsientidest Letrozole Accord'i rühmas versus 35% patsientidest tamoksifeenirühmas ($p=0,02$). Nelja kuu jooksul enne operatsiooni esines kliinilise hindamise alusel haiguse progresseerimine 12% patsientidest Letrozole Accord'i rühmas ja 17% tamoksifeenirühmas.

Esimese rea ravi

Letrozole Accord'i (letrosool) 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	Letrozole Accord N = 453	Tamoksifeen N = 454
Aeg progresseerumiseni	mediaanväärtus (95% CI)	9,4 kuud (8,9, 11,6 kuud)	6,0 kuud (5,4, 6,3 kuud)
Objektiivne ravivastuse määr (ORR)	Riski määr (HR) (95% CI)		0,72 (0,62, 0,83)
	p-väärtus		< 0,0001
	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Tõenäosuse suhe (95% CI)		1,78 (1,32, 2,40)
	p-väärtus		0,0002

Aeg haiguse progresseerumiseni oli oluliselt pikem ja ravivastus oli oluliselt parem letrosooli kasutamisel ja see ei sõltunud sellest, kas patsient oli saanud adjuvantravi antiöstrogeensete ravimitega või mitte. Aeg haiguse progresseerumiseni oli letrosooli korral oluliselt pikem ega sõltunud haiguse põhikolde asukohast. Haiguse progresseerumiseni kulunud aja mediaanväärtus oli 12,1 kuud ainult pehmete kudede haaratusega patsientidel Letrozole Accord'i korral ja tamoksifeeni korral 6,4 kuud ning vistseraalsete metastaasidega patsientidel Letrozole Accord'i korral 8,3 kuud ja tamoksifeeni korral 4,6 kuud.

Uuringu ülesehitus lubas patsientidel haiguse progresseerumisel vahetada ravirühma või lõpetada uuringu osalemine. Ligikaudu 50% patsientidest vahetasid ravirühma ja see vahetamine lõpetati valdavalt 36 kuu jooksul. Ravirühma vahetamise aja mediaanväärtus oli 17 kuud (Letrozole Accord tamoksifeeni vastu) ja 13 kuud (tamoksifeen Letrozole Accord'i vastu).

Kui Letrozole Accord'i kasutati kauglearenenud rinnanäärmevähi esimese rea ravimina, oli üldise elulemuse mediaanväärtus 34 kuud võrreldes 30 kuuga tamoksifeenravi rühmas (logaritmiline astaktest $p = 0,53$, mitteoluline). Puuduvat kasu üldisele elulemusele Letrozole Accord'i rühmas 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 kauglearenenud rinnanäärmevähiga postmenopausis naistel on võrreldud vastavalt megestroolatsetaadiga ja aminoglutetimiidiga kahes hästi kontrollitud kliinilises uuringus.

Aeg haiguse progresseerumiseni ei olnud oluliselt erinev 2,5 mg letrosooli ja megestroolatsetaati saanute vahel ($p = 0,07$). Võrreldes megestroolatsetaadiga osutus letrosooli 2,5 mg annus statistiliselt oluliselt efektiivsemaks selliste näitajate osas nagu tuumori üldine ravivastus (24% vs. 16%, $p = 0,04$) ja aeg ravi ebaõnnestumiseni ($p = 0,04$). Üldine elulemus ei olnud kahe rühmal oluliselt erinev ($p = 0,2$).

Teises uuringus ei olnud ravivastuse määr 2,5 mg letrosooli ja aminoglutetimiidi vahel oluliselt erinev ($p = 0,06$). 2,5 mg letrosooli annus oli statistiliselt efektiivsem võrreldes aminoglutetimiidiga selliste näitajate osas nagu aeg haiguse progresseerumiseni ($p = 0,008$), aeg ravi ebaõnnestumiseni ($p = 0,003$) ja üldine elulemus ($p = 0,002$).

Meeste rinnanäärmevähk

Letrozole Accord'i 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 (t_{\max} mediaanväärtus on 1 tund tühja kõhuga vs 2 tundi täis kõhuga; ja keskmine C_{\max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l tühja kõhuga vs $98,7 \pm 18,6$ nmol/l täis kõhuga), kuid imendumise ulatus (AUC) ei muutu. Toidu mõju imendumisele ei loeta kliiniliselt oluliseks ja seetõttu võib letrosooli manustada sõltumata söögijast.

Jaotumine

Letrosool seondub plasmavalkudega ligikaudu 60% ulatuses, peamiselt albumiiniga (55%). Letrosooli kontsentratsioon erütrotsüütides on 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. Selle jaotusruumala püsikontsentratsiooni tingimustes on ligikaudu $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformatsioon

Letrosooli peamine eliminatsiooni tee on metaboolne kliirens farmakoloogiliselt inaktiivseks karbinool-metaboliidiks ($CL_m = 2,1$ l/h), mis on suhteliselt aeglane võrreldes verevooluga maksas (ligikaudu 90 l/h). Letrosooli konverteerivad selleks metaboliidiks tsütokroom P450 isoensüümid 3A4 ja 2A6. Identifitseerimata metaboliitide moodustumine ning otsene eritumine uriini ja roojaga mängivad letrosooli üldises eritumises vähetahtsat rolli. Kaks nädalat pärast 2,5 mg ^{14}C -märgistatud letrosooli manustamist tervetele vabatahtlikele postmenopausis naistele oli $88,2 \pm 7,6\%$ radioaktiivsusest määratav uriinis ja $3,8 \pm 0,9\%$ väljaheites. Kuni 216 tundi pärast manustamist moodustas uriinis määratud radioaktiivsusest ($84,7 \pm 7,8\%$ manustatud annusest) vähemalt 75% karbinoolmetaboliidi glükuroniid, ligikaudu 9% kaks identifitseerimata metaboliiti ja 6% muutumatul kujul letrosool.

Eritumine

Terminaalne poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 2 päeva. 2,5 mg manustamisel ööpäevas saavutatakse püsikontsentratsioon 2 kuni 6 nädalaga. Plasmakontsentratsioon püsikontsentratsiooni tingimustes on ligikaudu 7 korda suurem kui pärast ühekordset 2,5 mg manustamist saavutatav kontsentratsioon, seejuures on see 1,5 kuni 2 korda kõrgem, kui võiks eeldada pärast ühekordset annustamist saavutatavate kontsentratsioonide põhjal, mis viitab letrosooli kergelt mittelinearsele farmakokineetikale selle manustamisel 2,5 mg ööpäevase annusena. Kuna püsikontsentratsioon püsib aja jooksul, võib järeldada, et letrosooli püsivat kuhjumist ei esine.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Letrosooli farmakokineetika oli annusest sõltuv kuni 10 mg annuse ühekordsel suukaudsel manustamisel (annusevahemik 0,01 kuni 30 mg) ning manustades kuni 1,0 mg ööpäevas (annusevahemik 0,1 kuni 5 mg). Pärast 30 mg annuse ühekordset suukaudset manustamist oli AUC väärtuse tõus annusest ebaproportsionaalselt suurem. Ebaproportsionaalne suurenemine on tingitud tõenäoliselt metaboolse eliminatsiooni küllastumisest. Kõikide annustamisrežiimide (0,1 kuni 5,0 mg ööpäevas) puhul saavutati püsikontsentratsioon 1 kuni 2 kuu jooksul.

Patsientide erirühmad

Eakad

Letrosooli farmakokineetika ei sõltu patsiendi vanusest.

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni erineva tasemega (24 h kreatiniini kliirens 9...116 ml/min) 19 vabatahtlikuga läbi viidud uuringus ei ilmnenud mõju letrosooli farmakokineetikale pärast ühekordset 2,5 mg ravimi manustamist. Lisaks eelpool mainitud uuringule, mis hindab neerukahjustuse mõju letrosoolile, viidi läbi kahe pöördelse uuringu (uuring AR/BC2 ja uuring AR/BC3) andmete kovariantne analüüs. Arvutatud kreatiniini kliirensi (CL_{cr}) [uuringus AR/BC2 vahemik: 19 kuni 187 ml/min; uuring AR/BC3 vahemik 10...180 ml/min] järgi ei olnud statistiliselt olulist seost letrosooli püsikontsentratsiooni faasi minimaalsete plasmakontsentratsiooni väärtuste vahel (C_{\min}). Lisaks ei näidanud teise rea metastaatilise rinnavähi raviv uuringute AR/BC2 ja AR/BC3 andmed letrosooli kõrvaltoimena mõju CL_{cr} -le ega neerufunktsiooni kahjustust.

Seega ei ole neerukahjustusega ($CL_{Cr} \geq 10$ ml/min) patsientidel annuse kohandamine vajalik. Raske neerufunktsiooni kahjustusega ($CL_{Cr} < 10$ ml/min) patsientide kohta on andmed piiratud.

Maksakahjustus

Sarnases uuringus erineva maksafunktsiooni tasemega patsientidel oli mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass B) vabatahtlikel keskmine AUC väärtus 37% suurem kui normaalse maksafunktsiooniga vabatahtlikel, kuid see jäi siiski samadesse piiridesse nagu ilma maksakahjustuseta isikutel. Uuringus, mille käigus võrreldi letrosooli ühekordse suukaudse annuse farmakokineetikat kaheksal maksatsirroosiga ja raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass C) meessoost patsiendil ning tervel vabatahtlikul ($n = 8$), olid AUC ja $t_{1/2}$ väärtused suuremad vastavalt 95% ja 187% võrra. Seega, Letrozole Accord'i tuleb manustada ettevaatusega raske maksakahjustusega patsientidele pärast iga individuaalse patsiendi riski ja kasu suhte hindamist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Standartsetel loomaliikidel läbi viidud mitmed prekliinilised ohutuse uuringud ei ole näidanud süsteemset toksilisust ega toksilisust sihtorgani suhtes.

Kuni 2000 mg/kg annuste kasutamisel närilistel ilmnes letrosoolil vähene äge toksilisus. Annus 100 mg/kg põhjustas koortel keskmise raskusega mürgistuse tunnuseid.

Kuni 12 kuud kestnud korduva manustamisega toksilisuse uuringutes rottidel ja koortel täheldatud peamisi ilminguid võib seostada toimeaine farmakoloogilise toimega. Annuse 0,3 mg/kg kasutamisel ei esinenud kõrvaltoimeid kummalgi loomaliigil.

Letrosooli suukaudsel manustamisel emastele rottidele vähenes paaritumine ja tiinuste arv ning suurenes implantatsioonieelne loote kaotus.

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

Rottidega läbiviidud 104 nädalat kestnud kartsinogeensuse uuringus ei täheldatud isastel rottidel ravimiga seotud kasvajaid. Emastel rottidel täheldati kõikide letrosooli annuste korral healoomuliste ja pahaloomuliste rinnanäärme kasvajate esinemise vähenemist.

Hiirtega läbiviidud 104 nädalat kestnud kartsinogeensuse uuringus ei täheldatud isastel hiirtel ravimiga seotud kasvajaid. Emastel hiirtel esines kõikide letrosooli annuste puhul üldiselt annusest sõltuv healoomuliste munasarja granuloos-teekarakuliste kasvajate esinemissageduse tõus. Neid kasvajaid seostati östrogeeni sünteesi farmakoloogilise inhibeerimisega ning võisid olla põhjustatud LH taseme tõusust, mis on tingitud ringleva östrogeeni taseme langusest.

Letrosooli kliiniliselt olulistest annustes suukaudsel manustamisel tiinetele rottidele ja küülikutele täheldati embrüotoksilisust ning fetotoksilisust. Elusate loodetega rottidel leiti loote väärarengute, sealhulgas kuplikujuline pea ja liitunud kaela-/keskmised selgrootülid, mõningast suurenemist. Loote väärarengute esinemissageduse 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 piirduvad vaid teadaoleva farmakoloogilise toimega, mis on ka ainuke loomkatsetest saadud ohutuslane järeldus inimese kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat
maisitärklis
hüpromelloos tüüp 2910
mikrokristalliline tselluloos
naatriumitärklisglükonaat tüüp A
kolloidne veevaba ränidioksiid
magneesiumstearaat

Tableti kate (Opadry kollane):

hüpromelloos 6cp E464
titaandioksiid E171
kollane raudoksiid E172
makrogool 400
talk E553b

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister koosneb selgest 250 µ polüvinüülkloriidist (PVC), mis on kaetud 90 gsm polüvinüülideenkloriidiga (PVdC) ja tavalise 25 µ alumiiniumfooliumiga.

Pakendi suurus: 10, 14, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

609508

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.05.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2019