

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lortanda, 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg letrosooli.

INN. *Letrozolum*.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 61,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tabletid on kollased, ümmargused, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega ja diameetriga 6 mm, mõlemalt küljelt siledad.

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

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

Kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel peab ravi Lortanda'ga jätkuma kuni kasvaja progresseerumiseni.

Adjuvantravi ja pikendatud adjuvantravi korral peab ravi Lortanda'ga jätkuma kuni 5 aastat või kuni kasvaja retsidiivi ilmnemiseni, ükskõik kumb neist tekib esimesena.

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

Neoadjuvantravi korral tuleb ravi Lortanda'ga jätkata 4 kuni 8 kuud kasvaja optimaalse vähenemise saavutamiseks. Kui ravivastus on ebapiisav, siis tuleb ravi Lortanda'ga lõpetada ning planeerida kirurgiline ravi ja/või arutada patsiendiga edasisi ravivõimalusi.

Lapsed

Lortanda kasutamine lastel ja noorukitel ei ole soovitatav. Letrosooli ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel kuni 17 aasta vanuseni ei ole tõestatud. Piiratud andmete tõttu ei ole võimalik esitada annustamissoovitusi.

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiini kliirens ≥ 10 ml/min) ei ole vaja Lortanda annust kohandada. Ravimi kasutamise kohta neerupuudulikkusega patsientidel, kelle kreatiini kliirens on alla 10 ml/min, ei ole piisavalt andmeid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni keskmise maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass A või B) patsientidel ei ole vaja Lortanda annust kohandada. Raske maksakahjustusega patsientide kohta saadud andmed on ebapiisavad. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass C) patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

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

Vahelejäänud annus tuleb võtta nii pea, kui see patsiendile meenub. Kui on aga 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 soovituslikust annusest 2,5 mg ööpäevas suuremate annuste kasutamisel (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Menopausi staatus

Patsientidel, kelle menopausi staatus ei ole selge, peab enne ravi alustamist Lortanda'ga määrama luteiniseeriva hormooni (LH), folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ja/või östradioli sisalduse. Lortanda't võib kasutada üksnes postmenopausile iseloomuliku endokriinse seisundiga naistel.

Neerukahjustus

Letrosooli toimet ei ole uuritud piisaval hulgal patsientidel, kellel kreatiini kliirens on alla 10 ml/min. Selliste patsientide puhul tuleb enne Lortanda manustamist hoolikalt kaaluda võimalikku riski/kasu suhet.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass C) olid ravimi süsteemne ekspositsioon ja lõplik poolväärtusaeg ligikaudu kaks korda suuremad kui tervetel vabatahtlikel. Selliseid patsiente tuleb seetõttu hoolikalt jälgida (vt lõik 5.2).

Toimed luudele

Letrosool on tugevatoimeline östrogenisisaldust vähendav aine. Naistel, kellel on anamneesis osteoporoos ja/või luumurrud või kellel on suurenenud osteoporoosi oht, tuleb enne adjuvantravi või pikendatud adjuvantravi alustamist määrata luude mineraalset tihedust ning letrosooliga ravi ajal ja pärast seda tuleb patsiente jälgida. Vajadusel tuleb alustada osteoporoosi ravi või profülaktikat ja patsienti tuleb hoolikalt jälgida. Adjuvantravi korral võib sõltuvalt patsiendi ohutusprofiilist kaaluda ka järjestikuse ravi skeemi (letrosooli 2 aastat, millele järgneb ravi tamoksifeeniga 3 aastat) kasutamist (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.1).

Tendiniit ja kõõluserebend

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

Muud hoiatused

Lertsooli samaaegset kasutamist koos tamoksifeeni, teiste antiöstrogeensete või östrogeni sisaldavate ravimitega tuleb vältida, sest need ravimid võivad vähendada letrosooli farmakoloogilist toimet (vt lõik 4.5).

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Seni puuduvad kliinilised kogemused letrosooli kasutamise kohta kombinatsioonis östrogenide või teiste kasvavastaste ravimitega peale tamoksifeeni. Tamoksifeen, teised antiöstrogeenid või östrogeni sisaldavad ravimid võivad vähendada letrosooli farmakoloogilist toimet. Lisaks sellele on tamoksifeeni ja letrosooli samaaegsel manustamisel täheldatud letrosooli plasmakontsentratsiooni olulist langust. Letrosooli samaaegset kasutamist koos tamoksifeeni, teiste antiöstrogeensete või östrogeni sisaldavate ravimitega tuleb vältida.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Perimenopausis või fertiilses eas naised

Letrosooli võivad kasutada üksnes naised, kelle postmenopausaalne seisund on kindlalt tõestatud (vt lõik 4.4). Kuna on teateid naistest, kellel on vaatamata selgele postmenopausaalsele seisundile enne ravi alustamist taastunud ravi ajal letrosooliga munasarjade funktsioon, peab arst vajadusel patsiendiga arutama usaldusväärsete rasedustumisvastaste meetodite kasutamist.

Rasedus

Arvestades, et letrosooli kasutamisel raseduse ajal on üksikjuhtudel teatatud sünnidefektidest (liitunud häbememokad, mõlemale soole iseloomulikud genitaalid), võib letrosool põhjustada kaasasündinud

arenguhäireid, kui seda manustatakse raseduse ajal. Loomuuringutes on täheldatud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

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

Imetamine

Ei ole teada, kas letrosool ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Võimalikku riski vastsündinule/imikule ei saa välistada.

Letrosool on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Letrosooli farmakoloogiliseks toimeks on östrogeenide tootmise vähendamine ensüüm aromataasi inhibeerimise teel. Premenopausis naistel põhjustab östrogeenide sünteesi inhibeerimine tagasisidemehhanismi kaudu gonadotropiini (LH, FSH) sisalduse suurenemise. Suurenenud FSH sisaldus stimuleerib omakorda folliikulite kasvu ning võib põhjustada ovulatsiooni.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Letrosool mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kuna letrosooli kasutamise ajal on täheldatud väsimust ja peeringlust ning aeg-ajalt on teatatud unisust, soovitatakse autot juhtida või masinaid käsitseda ettevaatusega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Andmed letrosooli kõrvaltoimete esinemissageduse kohta põhinevad peamiselt kliiniliste uuringute andmetel.

Kõrvaltoimed tekkisid metastaseerunud protsessi ravi korral kuni ligikaudu ühel kolmandikul letrosooliga ravitud patsientidest ning adjuvantravi ja ka pikendatud adjuvantravi korral kuni ligikaudu 80% patsientidest. Enamik kõrvaltoimetest tekkis ravi esimestel nädalatel.

Kliinilistes uuringutes täheldati kõrvaltoimetest kõige sagedamini kuumahoogusid, hüperkolesteroleemiat, artralgiat, väsimust, suurenenud higistamist ja iiveldust.

Olulisteks kõrvaltoimeteks, mis võivad samuti esineda letrosooli manustamisega on: luustikuga seotud kõrvaltoimed, nagu osteoporoos ja/või luumurrud ning kardiovaskulaarsed tüsistused (sealhulgas tserebrovaskulaarsed ja trombemboolilised tüsistused). Nimetatud kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad on toodud tabelis 1.

Kokkuvõte kõrvaltoimetest tabeli kujul

Andmed letrosooli kõrvaltoimete esinemissageduse kohta põhinevad peamiselt kliinilistes uuringutes kogutud andmetel.

Letrosooliga tehtud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed on esitatud tabelis 1.

Tabel 1

Kõrvaltoimed on esitatud esinemissageduste järgi, kõige sagedasemad eespool, 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 valu ¹
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Aeg-ajalt:	leukopeenia
Immuunsüsteemi häired	
Teadmata:	anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Väga sage:	hüperkolesteroleemia
Sage:	anoreksia, söögiisu suurenemine
Psühhiaatrilised häired	
Sage:	depressioon
Aeg-ajalt:	ärevus (sealhulgas närvilisus), ärritatavus
Närvisüsteemi häired	
Sage:	peavalu, pearinglus
Aeg-ajalt:	unisus, unetus, mäluhäired, tundlikkuse häired (sealhulgas paresteesia ja hüpesteesia), maitsetundlikkuse häired, ajuveresoonkonna atakid, karpaalkanali sündroom
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt:	katarakt, silma ärritusnähud, ähmane nägemine
Südame häired	
Sage:	südamepekslemine ¹
Aeg-ajalt:	tahhükardia, isheemilised kardiaalset 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, köha
Seedetrakti häired	
Sage:	iiveldus, düspepsia ¹ , kõhukinnisus, kõhuvalu, kõhulahtisus, oksendamine
Aeg-ajalt:	suukuivus, stomatiit ¹
Maksa ja sapiteede häired	
Aeg-ajalt:	hüperbilirubineemia, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse tõus
Teadmata:	hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Väga sage:	suurenenud higistamine

Sage:	alopeesia, lööve (sealhulgas erütematoosne, makulopapulaarne, psoriaasilaadne ja vesikulaarne lööve), naha kuivus
Aeg-ajalt:	nahasügelus, urtikaaria
Teadmata:	angioödeem, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Väga sage:	liigesvalu
Sage:	lihasvalu, luuvalu ¹ , 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:	tupeverejooks
Aeg-ajalt:	tupevoolus, tupekuivus, rindade valulikkus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	väsimus (sealhulgas astenia ja halb enesetunne)
Sage:	perifeersed tursed, rindkerevalu
Aeg-ajalt:	üldised tursed, limaskestade kuivus, janu, pürekssia
Uuringud	
Sage:	kehakaalu tõus
Aeg-ajalt:	kehakaalu langus

¹ Neid kõrvaltoimeid täheldati üksnes metastaatilise haigusega patsientidel

Mõningaid kõrvaltoimeid on adjuvantravi korral täheldatud ülaltoodust oluliselt erineva esinemissagedusega. Alljärgnevates tabelites on esitatud informatsioon oluliste erinevuste kohta letrosooli vs. tamoksifeeni monoterapia ning letrosooli ja tamoksifeeni järjestikuse kasutamise korral.

Tabel 2. Letrosooli adjuvantne monoterapia vs. tamoksifeeni monoterapia – kõrvaltoimed, mille esinemissagedus oli oluliselt erinev

	Letrosool, esinemissageduse määr		Tamoksifeen, esinemissageduse määr	
	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%
Trombemboolilised tüsisused	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Müokardiinfarkt	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Endomeetriumi hüperplaasia/ endomeetriumiivähk	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

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

Tabel 3. Järjestikune ravi vs. letrosooli monoterapia – kõrvaltoimed, mille esinemissagedus oli oluliselt erinev

	Letrosooli monoterapia	Letrosool->tamoksifeen	Tamoksifeen->letrosool
	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%**
Tupeverejooks	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Oluliselt vähem kui letrosooli monoterapia korral.			
** Oluliselt rohkem kui letrosooli monoterapia korral			
Märkus: kõrvaltoimetest teavitamise periood on ravi ajal või 30 päeva vältel pärast ravi lõpetamist.			

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südamega seotud kõrvaltoimed

Adjuvantravi korral täheldati lisaks tabelis 2 kirjeldatutele veel järgmisi letrosooli ja tamoksifeeni kõrvaltoimeid, vastavalt (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%).

Pikendatud adjuvantravi korral täheldati letrosooli (raviperioodi kestuse mediaanväärtus 5 aastat) ja platseebo korral (raviperioodi kestuse mediaanväärtus 3 aastat) järgmisi kõrvaltoimeid vastavalt: kirurgilist ravi vajav stenokardia (0,8% vs. 0,6%), esmakordselt tekkinud stenokardia või stenokardia süvenemine (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%).

Kõrvaltoimete, mis on tähistatud „*“-ga, esinemissagedus oli kahes ravirühmas statistiliselt olulisel määral erinev.

Luudega seotud kõrvaltoimed

Luudega seotud ohutusandmed adjuvantravi korral on esitatud tabelis 2.

Pikendatud adjuvantravi korral täheldati oluliselt suuremal osal letrosooliga ravitud patsientidel luumurde või osteoporoosi (luumurrud 10,4% ja osteoporoos 12,2%) kui platseeborühma kuulunud patsientidel (vastavalt 5,8% ja 6,4%). Raviperioodi kestuse mediaanväärtus oli letrosooli korral 5 aastat ja platseebo korral 3 aastat.

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.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

On teatatud üksikuid letrosooli üleannustamise juhtusid.

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 kasvu stimuleeriva toime kõrvaldamine on kasvajaravis olulise tähtsusega, kui kasvajakude kasv sõltub östrogeenide olemasolust ja kui rakendatakse endokrinoloogilist ravi. Postmenopausis naistel sünteesitakse östrogeenid peamiselt ensüüm aromataasi abil, mis muudab neerupealise androgeenid (peamiselt androsteendioon ja testosteroon) östrooniks ja östradiooliks. Sellest tulenevalt on võimalik östrogeeni biosünteesi perifeersetes kudedes ja kasvajakoes pärssida ensüüm aromataasi spetsiifilise inhibeerimise abil.

Letrosool on mittesteroidne aromataasi inhibiitor. See inhibeerib ensüüm aromataasi seondudes konkureerivalt tsütokroom P450 aromataasi heemiga, mille tagajärjel väheneb östrogeenide biosüntees kõigis kudedes, kus see aset leiab.

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

Kaugelearenenud rinnavähiga postmenopausis naistel vähendab letrosooli 0,1 mg kuni 5 mg ööpäevane annus kõigil ravitud patsientidel östradiooli, östrooni ja östroonsulfaadi sisaldust plasmas 75...95% võrreldes ravieelsega. 0,5 mg ja suuremate annuste puhul ei olnud östrooni ja östroonsulfaadi sisaldused paljudel juhtudel analüütiliselt määratavad, mis näitab, et selliste annustega saavutatakse veelgi suurem östrogeeni supressioon. Östrogeenide supressioon säilis kõigil patsientidel kogu ravi jooksul.

Letrosool inhibeerib aromataasi aktiivsust kõrge spetsiifilisusega. Neerupealiste steroidogeneesi häireid ei ole täheldatud. Postmenopausis patsientidel, kes said letrosooli 0,1 kuni 5 mg ööpäevas, ei täheldatud kliiniliselt olulisi muutusi kortisooli, aldosterooni, 11-deoksükortisooli, 17-hüdroksüprogesterooni ja AKTH plasmakontsentratsioonides või plasma reniini aktiivsuses. 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg ja 5 mg ööpäevaste annustega AKTH stimulatsioonitestis, mis viidi läbi pärast 6 ja 12 nädalat kestnud ravi, ei ilmnenud aldosterooni või kortisooli produktsiooni vähenemist. Seetõttu ei ole täiendav glükokortikoidide ja mineralokortikoidide manustamine vajalik.

Tervetel postmenopausis naistel ei täheldatud 0,1 mg, 0,5 mg ja 2,5 mg letrosooli ühekordse annuse manustamise järgselt mingisuguseid muutusi androgeenide (androsteendioon ja testosteroon) plasmakontsentratsioonides ning postmenopausis patsientidel ei täheldatud mingisuguseid muutusi androsteendiooni plasmakontsentratsioonides pärast ravi 0,1 mg kuni 5 mg ööpäevaste annustega, mis näitab, et östrogeeni biosünteesi blokaad ei põhjusta androgeenide prekursorite kumulatsiooni. Letrosool ei mõjuta LH ja FSH sisaldust patsientide vereplasmas, samuti ei mõjuta see kilpnäärme funktsiooni hinnatuna TSH, T4 ja T3 analüüside alusel.

Adjuvantravi

Uuring BIG 1-98

BIG 1-98 oli mitmekeskuseline topeltpime uuring, milles randomiseeriti enam kui 8000 varases staadiumis östrogeenretseptor-positiivse rinnavähiga patsienti saama ühte järgnevatest raviviisidest: A. tamoksifeen 5 aastat; B. letrosool 5 aastat; C. tamoksifeen 2 aastat, seejärel letrosool 3 aastat; D. letrosool 2 aastat, seejärel tamoksifeen 3 aastat.

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli haigusvaba elulemus, teised tulemusnäitajad olid aeg kaugmetastaaside tekkeni, kaugmetastaasidevaba elulemus, üldine elulemus, süsteemne haigusvaba

elulemus, invasiivne kontralateraalne rinnavähk ja aeg rinnavähi retsidiivini.

Efektiivsuse tulemusnäitajad jälgimisperioodil, mille mediaanväärtus on 26 kuud ja 60 kuud

Tabelis 4 esitatud andmed peegeldavad esmase põhianalüüsi andmeid, mis põhinevad monoteeraapia ravirühmadel (A ja B) ja 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.

5-aasta haigusvaba elulemus oli letrosoolirühmas 84% ja tamoksifeenirühmas 81,4%.

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

Esmane põhianalüüs						
	Jälgimisperioodi mediaanväärtus 26 kuud			Jälgimisperioodi mediaanväärtus 60 kuud		
	Letrosool N=4003	Tamoksi- feen N=4007	HR ¹ (95% CI) P	Letrosool N=4003	Tamoksi- feen N=4007	HR ¹ (95% CI) P
Haigusvaba elulemus (esmane) – tüsistuste arv (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) Surmajuhtude 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 kemoteeraapia kasutamise suhtes (jah/ei).

² Haigusvaba elulemuse tüsistused: haiguse lokaalne või regionaalne retsidiiv, kaugmetastaas, invasiivne kontralateraalne rinnavähk, teisene (mitterinna) primaartuumor, surm mis tahes põhjusel ilma eelneva kasvaja seotud tüsistusteta.

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

Tabelis 5 on esitatud monoteeraapia ravirühmade analüüsi pikaajalise ravi tulemused letrosooli monoteeraapia efektiivsuse kohta võrreldes tamoksifeeni monoteeraapiaga (adjuvantravi kestuse mediaanväärtus 5 aastat).

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

	Letrosool N=2463	Tamoksi- feen 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
Haigusvaba elulemuse tsenseeritud analüüs ³	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Üldise elulemuse tsenseeritud analüüs ³	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

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

² Haigusvaba elulemuse tüsistused: haiguse lokaalne või regionaalne retsidiiv, kaugmetastaas, invasiivne kontralateraalne rinnavähk, teisene (mitterinna) primaartuumor, surm mis tahes põhjusel ilma eelneva kasvajaga seotud tüsistusest.

³ Tamoksifeeni ravirühmas on vaatlused tsenseeritud letrosooliga ravile ülemineku kuupäevaga.

Järjestikuse ravi analüüs

Järjestikuse ravi analüüs käsitles BIG 1-98 uuringu teist peamist küsimust, nimelt kas tamoksifeeni ja letrosooli järjestikune kasutamine oleks efektiivsem kui monoterapia. Haigusvaba elulemuse, üldise elulemuse, süsteemse haigusvaba elulemuse ega kaugmetastaasidevaba elulemuse osas ei täheldatud erinevust 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'i mudeli P-väärtus
[Letrosool →]Tamoksifeen	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
Letrosool	1464	249			

¹ Uuringuprotokolli definitsioon, sealhulgas teised mitterinnanäärme esmased pahaloormulised kasvaja pärast ravi vahetamist/pärast kahte aastat

² Kohandatud keemiaravi kasutamise suhtes

Haigusvaba elulemuse, üldise elulemuse, süsteemse haigusvaba elulemuse või kaugmetastaasidevaba elulemuse osas ei täheldatud järjestikuse ravi analüüsis statistiliselt olulist erinevust mitte ühegi randomiseeritud paariviisilise võrdluse korral (tabel 7).

Tabel 7. Järjestikuse ravi analüüs haigusvaba elulemuse osas pärast randomiseerimist (ravikavatsuslik populatsioon)

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

¹ Kohandatud keemiaravi kasutamise suhtes (jah/ei)

² 626 (40%) patsienti viidi selektiivselt üle ravile letrosooliga pärast tamoksifeeni ravirühmas pimendamise lõpetamist 2005. aastal

Uuring D2407

Uuring D2407 on mitmekeskuseline avatud randomiseeritud müügiloa väljastamise järgne ohutusuuring, mille eesmärk on võrrelda letrosooli ja tamoksifeeni adjuvantravi toimeid luu mineraalsele tihedusele (LMT) ja vereplasma lipiidide profiilile. Kokku määrati 262 patsienti saama kas 5 aasta vältel letrosooli või 2 aasta vältel tamoksifeeni, millele järgnes 3-aastane ravi letrosooliga.

24. uuringukuul täheldati statistiliselt olulist erinevust uuringu esmase tulemusnäitaja osas; lülisamba nimmeosa LMT oli letrosoolirühmas vähenenud mediaanväärtuses 4,1% võrreldes suurenemisega mediaanväärtuses 0,3% tamoksifeenirühmas.

2-aastase ravi jooksul ei tekkinud osteoporoosi mitte ühelgi patsiendil, kellel uuringu alguses oli tegemist normaalse LMT-ga ning osteoporoos tekkis ravi vältel (hinnatud keskses ülevaates) ainult ühel patsiendil, kellel uuringu alguses oli tegemist osteopeeniaga (T skoor -1,9).

Kogu puusaluu LMT osas täheldatud tulemused olid sarnased lülisamba nimmeosas täheldatutele, aga vähem väljendunud.

Luumurdude esinemissageduse osas uuringurühmade vahel olulist erinevust ei leitud – 15% letrosoolirühmas ja 17% tamoksifeenirühmas.

Vereplasma üldkolesteroolisisaldus tamoksifeenirühmas vähenes pärast 6-kuulist ravi lähtetasemega võrreldes mediaanväärtuses 16% ning see vähenemine püsis ka järgnevatel visiitidel kuni 24 kuu jooksul. Letrosoolirühmas olid vereplasma üldkolesteroolisisalduse väärtused kogu uuringu vältel võrdlemisi stabiilsed, andes statistiliselt olulise paremuse tamoksifeenile igas ajapunktis.

Pikendatud adjuvantravi (MA-17)

Mitmekeskuselises topeltpimedas randomiseeritud platseeboga kontrollitud uuringus (MA-17), rohkem kui 5100 östrogenretseptor-positiivse või östrogenretseptor-teadmata staatusega rinnavähiga postmenopausis naist, kes olid lõpetanud adjuvantravi tamoksifeeniga (kestusega 4,5 kuni 6 aastat), randomiseeriti 5 aastaks kas letrosooli- või platseeborühma.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus, mis oli defineeritud kui ajaperiood randomiseerimise ja kõige varasema haiguse lokaalse või regionaalse retsidiivi, kaugmetastaasi või kontralateraalse rinnavähi tekke vahel.

Esimene planeeritud vaheanalüüs pärast mediaanväärtuses ligikaudu 28 kuud kestnud jälgimisperioodi (25% patsientidest oli jälgitud vähemalt 38 kuud) näitas, et letrosool vähendas olulisel määral rinnavähi retsidiivi riski, 42% võrreldes platseeboga (riskisuhe 0,58, 95% CI, 0,45, 0,76, P = 0,00003). Eelis letrosoolirühmas ilmnis sõltumata lümfisõlmede seisundist. Üldise elulemuse osas olulist erinevust ei täheldatud (letrosoolil 51 surmajuhtu, platseebol 62 surmajuhtu; riskisuhe 0,82, 95% CI, 0,56, 1,19).

Pärast esmast vaheanalüüsi uuringut enam ei pimendatud ja see jätkus avatud uuringuna ning platseeborühma patsiendid võisid üle minna letrosoolirühma kuni 5 aastaks. Enam kui 60% uuringusse sobivatest patsientidest (haigusvabad pimendamise lõpetamise hetkel) soovis üle minna letrosoolirühma. Lõppanalüüs hõlmas 1551 naist, kes läksid platseebolt üle letrosoolile mediaanväärtuses 31 kuud (vahemikus 12 kuni 106 kuud) pärast adjuvantravi lõpetamist tamoksifeeniga. Pärast ravi vahetamist oli letrosool-ravi kestus mediaanväärtuses 40 kuud.

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

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

	Jälgimisperioodi mediaanväärtus 28 kuud ¹			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 haigusvaba elulemuse määr	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Haigusvaba elulemus³, sealhulgas surmajuhud 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 haigusvaba elulemuse 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 (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 pimeuuring 2003. aastal muudeti mittepimeuuringuks, läks 1551 randomiseeritud platseeborühma patsienti (60% ravi vahetamiseks sobivatest patsientidest, st need, kes olid haigusvabad) üle letrosoolile randomiseerimisjärgsel perioodil, mille mediaanväärtus oli 31 kuud. Siin esitatud analüüsist on välja jäetud selektiivne ravivahetus.						
² Stratifitseeritud retseptori staatuse, lümfisõlmede haaratuse staatuse ja varasema adjuvantse keemiaravi alusel.						
³ Haigusvaba elulemuse definitsioon uuringuprotokollis: haiguse lokaalne või regionaalne retsidiiv, kaugmetastaasid või kontralateraalne rinnavähk.						
⁴ Uurimuslik analüüs, jälgimisperioodi ajad on platseeborühmas tsenseeritud ravi vahetuse kuupäevaga (kui see leidis aset).						
⁵ Jälgimisperioodi mediaanväärtus oli 62 kuud.						
⁶ Jälgimisperioodi mediaanväärtus kuni ravivahetuseni (kui see leidis aset) oli 37 kuud.						

MA-17 luude alamuuringus, milles manustati samaaegselt kaltsiumi ja D-vitamiini, täheldati LMT suuremat vähenemist võrreldes ravieelsetega letrosoolirühmas kui platseeborühmas. Ainus statistiliselt oluline erinevus ilmnis 2 aastat pärast ravi kogu puusalu LMT osas (letrosoolirühmas languse mediaanväärtus 3,8% võrreldes langusega mediaanväärtuses 2,0% platseeborühmas).

MA-17 lipiidide alamuuringus ei ilmnunud letrosooli ja platseebo vahel olulisi erinevusi

üldkolesterooli või ükskõik millise lipiidi fraktsiooni osas.

Kaasajastatud elukvaliteedi alamuuringus ei leitud raviviiside vahel olulisi erinevusi ei kehalise komponendi summaarse skoori ega vaimse komponendi summaarse skoori osas ega SF-36 skaala ühegi valdkonna skoori osas. MENQOL skaalal oli oluliselt suurem osa naistest letrosoolirühmas kui platseeborühmas häiritud (üldiselt ravi esimesel aastal) östrogeeni puudusest tingitud sümptomitest, nagu kuumahood ja tupe kuivus. Sümptomiks, mis häiris mõlemasse ravirühma kuuluvaid enamikku naisi, oli lihasvalu, kusjuures statistiliselt olulist erinevust antud sümptomi osas täheldati platseebo kasuks.

Neoadjuvantravi

337 postmenopausis rinnavähiga naisel viidi läbi topeltpime uuring (P024), milles patsiendid randomiseeriti 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 mitte ühelgi naisel ei saanud kasutada rinnanääret säilitavat kirurgilist ravi. Kliinilise hinnangu kohaselt täheldati objektiivset ravivastust 55% patsientidest letrosoolirühmas võrrelduna 36% patsientidest 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 45% patsientidest letrosoolirühmas vs. 35% patsientidest tamoksifeenirühmas ($p = 0,02$). 4-kuulise preoperatiivse raviperioodi vältel täheldati kliinilise hinnangu kohaselt haiguse progresseerumist 12% letrosooliga ja 17% tamoksifeeniga ravitud patsientidest.

Esimese rea ravi

Kaugelearenenud rinnavähiga postmenopausis naistel on 2,5 mg letrosooli ja 20 mg tamoksifeeni efektiivsust esimese rea ravina võrreldud ühes kontrollitud topeltpimedas kliinilises uuringus. 907 naise hulgas oli letrosool efektiivsem kui tamoksifeen järgmiste näitajate osas: aeg haiguse progresseerumiseni (esmane tulemusnäitaja), üldine objektiivne ravivastus, aeg ravi ebaõnnestumiseni ja kliiniline kasu.

Tulemused on esitatud tabelis 9:

Tabel 9. Tulemused jälgimisperioodi kohta, mille mediaanväärtus oli 32 kuud

Muutuja	Statistiline näitaja	Letrosool N=453	Tamoksifeen N=454
Aeg progresseerumiseni	Mediaan (95% CI mediaani kohta)	9,4 kuud (8,9, 11,6 kuud)	6,0 kuud (5,4, 6,3 kuud)
	Riskisuhe HR (95% CI riskisuhte kohta)	0,72 (0,62, 0,83) $p < 0,0001$	
Objektiivne ravivastuse määr (ORR)	CR+PR (95% CI määra kohta)	145 (32%) (28, 36%)	95 (21%) (17, 25%)
	Tõenäosuste suhe (95% CI tõenäosuste suhte kohta)	1,78 (1,32, 2,40) $p = 0,0002$	

Letrosoolirühmas oli aeg haiguse progresseerumiseni oluliselt pikem ja objektiivne ravivastus oluliselt parem, sõltumata sellest, kas adjuvantravi antiöstrogeenidega oli tehtud või mitte. Aeg haiguse progresseerumiseni oli letrosoolirühmas oluliselt pikem, sõltumata haiguse domineeriva kolde asukohast. Aeg, mille mediaanväärtus progresseerumiseni oli ainult pehmete kudede haigusega patsientidel 12,1 kuud letrosoolirühmas ja 6,4 kuud tamoksifeenirühmas ning vistseraalsete metastaasidega patsientidel 8,3 kuud letrosoolirühmas ja 4,6 kuud tamoksifeenirühmas.

Uuringu disain võimaldas patsientidel haiguse progresseerudes ravirühma vahetada või uuringus osalemise lõpetada. Ligikaudu 50% patsientidest vahetas uuringurühma teise ravimi vastu ja vahetus

toimus valdavalt 36 kuu jooksul. Aeg ravirühma vahetamisel oli mediaanväärtuses 17 kuud (letrosoolilt tamoksifeenile) ja 13 kuud (tamoksifeenilt letrosoolile).

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

Teise rea ravi

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

Aeg haiguse progresseerumiseni ei olnud 2,5 mg letrosooli saanutel ja megestroolatsetaati saanute vahel oluliselt erinev ($p = 0,07$). 2,5 mg letrosooli annus võrreldes megestroolatsetaadiga osutus statistiliselt oluliselt erinevamaks tuumori üldises ravivastuses (24% vs. 16%, $p = 0,04$) ja ajas ravi ebaõnnestumiseni ($p = 0,04$). Üldise elulemuse osas ei olnud kahe ravirühma vahel olulisi erinevusi ($p = 0,2$).

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

Rinnavähk meestel

Letrosooli kasutamist meeste rinnavähi raviks ei ole uuritud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Jaotumine

Ligikaudu 60% letrosoolist seondub plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga (55%). Letrosooli sisaldus erütrotsüütides on ligikaudu 80% plasmasisaldusest. Pärast 2,5 mg 14C-ga märgistatud letrosooli manustamist moodustas ligikaudu 82% plasma radioaktiivsusest muutumatu letrosool. Süsteemne ekspositsioon metaboliitidele on seega madal. Letrosool jaotub kiiresti ja ulatuslikult kudedesse. Selle näiv jaotusruumala on tasakaaluolekus ligikaudu $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformatsioon

Letrosooli peamine eritumistee on metaboolne kliirens ($CL_m = 2,1$ l/h) farmakoloogiliselt inaktiivseks karbinoolumetaboliidiks, aga see on suhteliselt aeglane, võrreldes maksa verevooluga (ligikaudu 90 l/h). On leitud, et selleks metaboliidiks suudavad letrosooli konverteerida tsütokroom P450 isoensüümid CYP3A4 ja CYP2A6.

Vähemtähtsate tuvastamata metaboliitide moodustumine ja otsene eliminatsioon neerude kaudu ning roojaga omavad vaid väikest rolli letrosooli üldises eritumises. 2 nädalat pärast 2,5 mg 14C-ga märgistatud letrosooli manustamist tervetele vabatahtlikele postmenopausis naistele oli uriinis määratav $88,2 \pm 7,6\%$ radioaktiivsusest ja roojas $3,8 \pm 0,9\%$. Kuni 216 tunni möödudes oli vähemalt 75% uriinist tuvastatavast radioaktiivsusest ($84,7 \pm 7,8\%$ annusest) seostatav karbinoolumetaboliidi glükroniidiga, ligikaudu 9% kahe tuvastamata metaboliidiga ja 6% muutumatul kujul letrosooliga.

Eritumine

Terminaalne poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 2...4 ööpäeva. 2,5 mg manustamisel ööpäevas saavutatakse tasakaalukontsentratsioon 2 kuni 6 nädalaga. Püsikontsentratsiooni tingimustes on plasmakontsentratsioon ligikaudu 7 korda suurem kui pärast 2,5 mg annuse ühekordset manustamist, samas on see 1,5 kuni 2 korda suurem, kui võiks oodata pärast ühekordset manustamist, mis viitab letrosooli kergele mittelineaarsetele farmakokineetikale selle manustamisel 2,5 mg ööpäevase annusena. Kuna püsikontsentratsioon saavutatakse teatud aja jooksul, siis võib järeldada, et ohtu letrosooli kumuleerumiseks ei ole.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Letrosooli farmakokineetika oli annusest sõltuv kuni 10 mg annuse ühekordsel suukaudsel manustamisel (annusevahemik 0,01...30 mg) ning manustades kuni 1,0 mg ööpäevas (annusevahemik 0,1...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...5,0 mg ööpäevas) puhul saavutati püsikontsentratsioon 1...2 kuu jooksul.

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanus ei mõjuta letrosooli farmakokineetikat.

Neerukahjustus

Uuringus, milles osales neerufunktsiooni erineva tasemega 19 vabatahtlikku (24 h kreatiini kliirens 9...116 ml/min), ei ilmnenud mõju letrosooli farmakokineetikale pärast 2,5 mg ravimi ühekordset manustamist. Lisaks eelpool mainitud uuringule, mis hindab neerukahjustuse mõju letrosoolile, viidi läbi kahe pöördelise uuringu (uuring AR/BC2 ja uuring AR/BC3) andmete kovariantne analüüs. Arvutatud kreatiini kliirensi (CL_{cr}) [uuringus AR/BC2 vahemik: 19...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 ravis 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, milles osalesid maksafunktsiooni erineva tasemega patsiendid, oli mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass B) vabatahtlikel keskmine AUC väärtus 37% suurem kui normaalse maksafunktsiooniga isikutel, kuid see jäi siiski samadesse piiridesse nagu ilma maksakahjustusega isikutel. Uuringus, milles võrreldi letrosooli ühekordse suukaudse annuse farmakokineetikat kaheksal maksatsirroosi ja raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass C) patsiendil ning kaheksal tervel vabatahtlikul, olid AUC ja $t_{1/2}$ väärtused vastavalt 95% ja 187% suuremad. Seetõttu tuleb letrosooli raske maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega ja pärast iga individuaalse patsiendi riski ja kasu suhte hindamist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mitmetes tavapäraste loomaliikidega läbiviidud prekliinilistes ohutuse uuringutes ei ole täheldatud süsteemset toksilisust või toksilisust sihtorgani suhtes.

Närilistel, kellele manustati letrosooli kuni 2000 mg/kg, täheldati vähesel määral ägeda toksilisuse nähtusid. Koertel põhjustas 100 mg/kg letrosooli mõõduka toksilisuse nähtusid.

Rottide ja koertega tehtud korduva manustamisega toksilisuse uuringutes kestusega kuni 12 kuud täheldatud peamisi ilminguid võib seostada toimeaine farmakoloogilise toimega. Mõlema liigi puhul oli kõrvaltoimeid mittepõhjustava annuse suuruseks 0,3 mg/kg.

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

Nii *in vitro* kui *in vivo* uuringutes ei ilmnenud letrosoolil genotoksilisusele viitavat mutageenset potentsiaali.

Rottidega tehtud kartsinogeensuse uuringus kestusega 104 nädalat ei täheldatud isastel rottidel ravimiga seotud kasvajaid. Emastel rottidel täheldati hea- ja pahaloomuliste piimanäärme kasvajate vähenemist kõigi letrosooli annuste puhul.

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.

Letrosool oli embrüotoksiline ja fetotoksiline, kui seda manustati tiinetele rottidele ja küülikutele kliiniliselt olulistest suukaudsetes annustes. Elusate loodetega rottidel täheldati loote väärarengute esinemissageduse suurenemist, sealhulgas kuplikujuline pea ja kaela-/keskmiste selgrootülilide kokkukasvamine. Küülikutel loote väärarendite esinemissageduse suurenemist ei leitud. Ei ole teada, kas see oli letrosooli farmakoloogilise toime kaudne tagajärg (östrogeeni biosünteesi inhibeerimine) või ravimi otsene toime (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Prekliinilised tähelepanekud piirduvad vaid teadaoleva farmakoloogilise toimega, mis on ainuke inimestele üle kantav loomkatsetest saadud ohutusosalane järeldus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Hüpromelloos tüüp 2910

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumitärklisglükolaat tüüp A

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos 6 cp

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Makrogool 400

Talk

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

Pakendi suurused: 10, 14, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti blistris (PVC/PVdC//Al).

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

804612

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.12.2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.12.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2019