

III Lisa

Ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja infoleht

Märkus: Käesolevad SmPC, pakendi märgistuse ja infolehe versioonid on kehtivad Komisjoni otsuse hetkel.

Pärast Komisjoni otsust uuendavad liikmesriikide Raviametid koostöös referentsriigiga tooteinfot vastavalt vajadusele. Seetõttu ei pruugi selle SmPC, pakendimärgistuse ja pakendi infolehe tekstid olla hetkel ajakohased.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

{Väljamõeldud nimetus} ja sarnased nimetused (vt I lisa) tugevus ravimvorm
[Vt I lisa – täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

[Täidetakse riiklikult]

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

[Täidetakse riiklikult]

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Varases staadiumis hormoonretseptor-positiivse invasiivse rinnavähi adjuvantravi postmenopausis naistel.
- Hormoonsõltuva invasiivse rinnavähi laiendatud adjuvantravi postmenopausis naistel, kes on 5 aasta jooksul saanud standardset adjuvantravi tamoksifeeniga.
- Kaugelearenenud hormoonsõltuva rinnavähi esimese rea ravim postmenopausis naistel.
- Kaugelearenenud rinnavähi retsidiivide või progresseeruva haiguse ravi naistel, kes on loomulikus või kunstlikult tekitatud postmenopausi staatuses ning keda on varem ravitud antiöstrogeensete ravimitega.
- Hormoonretseptor-positiivse, HER-2 negatiivse rinnavähiga naiste neoadjuvantravi, kui kemoterapia ei sobi ja kohene kirurgiline sekkumine ei ole näidustatud.

Toimet ei ole tõestatud hormoonretseptor-negatiivse rinnavähiga patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja eakad patsiendid

Soovitav {Väljamõeldud nimetus} annus on 2,5 mg üks kord ööpäevas. Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel peab ravi {Väljamõeldud nimetus}-ga jätkuma kuni kasvaja progresseerumiseni.

Adjuvant- või pikendatud adjuvantravi korral peab ravi {Väljamõeldud nimetus}-ga jätkuma kuni 5 aastat või kuni kasvaja retsidiivi ilmnemiseni, ükskõik kumb varem tekib.

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

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

Lapsed

{Väljamõeldud nimetus} ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel. {Väljamõeldud nimetus} 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

{Väljamõeldud nimetus} annuse kohandamine ei ole vajalik neerupuudulikkusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 10 ml/min. Andmeid on ebapiisavad neerupuudulikkuse juhtude kohta, kus kreatiniini kliirens on väiksem kui 10 ml/min (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

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

Manustamisviis

{Väljamõeldud nimetus} on mõeldud suukaudseks manustamiseks ja seda ravimit võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Menopaus

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

Neerukahjustus

{Väljamõeldud nimetus} ei ole uuritud piisaval arvul patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on väiksem kui 10 ml/min. Nende patsientide puhul peab enne {Väljamõeldud nimetus} manustamist hoolikalt kaaluma võimalikku riski ja kasu suhet.

Maksakahjustus

Raske maksapuudulikkusega (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

{Väljamõeldud nimetus} on tugev östrogeenisaldust vähendav ravim. Naised, kellel on esinenud osteoporoosi ja/või luumurde või kes on suurema osteoporoosi riskiga, peavad enne adjuvantravi või pikendatud 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 tamoksifeen 3 aastat) (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.1).

Muud hoiatused

{Väljamõeldud nimetus} manustamist koos tamoksifeeni, teiste antiöstrogeensete või östrogeeni sisaldavate ravimitega tuleb vältida, sest need ravimid võivad vähendada letrosooli farmakoloogilist

toimet (vt lõik 4.5).

Kuna tabletid sisaldavad laktoosi, ei ole {Väljamõeldud nimetus} soovitatav patsientidele, kellel esineb harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, tõsine laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Perimenopausaalse staatusega või viljastumisvõimelised naised

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

Rasedus

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

{Väljamõeldud nimetus} on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Imetamine

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

{Väljamõeldud nimetus} on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

{Väljamõeldud nimetus} omab kerget toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kuna {Väljamõeldud nimetus} kasutamisel on täheldatud väsimust ja uimasust ning aeg-ajalt on teatatud unisusest, siis peab autojuhtimisel või masinatega töötamisel olema ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

{Väljamõeldud nimetus} kõrvaltoimete sagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel.

{Väljamõeldud nimetus} kõrvaltoimed esinesid kuni ligikaudu kolmandikul metastaasidega patsientidest ning ligikaudu 80% adjuvantravil ja pikendatud 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 {Väljamõeldud nimetus}-ga, on skeletihaigused nagu osteoporoos ja/või luumurrud ja südamehaigused (sealhulgas tserebrovaskulaarsed ja tromboembooliaga seotud seisundid). Nende kõrvaltoimete sageduskategooriad on esitatud tabelis 1.

Kõrvaltoimed tabeli kujul

{Väljamõeldud nimetus} kõrvaltoimete sagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel.

Järgnevad tabelis 1 esitatud {Väljamõeldud nimetus} kõrvaltoimed põhinevad kliiniliste uuringute andmetel ja turustamisjärgsetel teadetel.

Tabel 1

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

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt: Kuseteede infektsioon

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

Aeg-ajalt: Kasvajavalu¹

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: Leukopeenia

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: Anafülaktiline reaktsioon

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: Hüperkolesteroleemia

Sage: Isutus, suurenenud söögiisu

Psühhiaatrilised häired

Sage: Depressioon

Aeg-ajalt: Ärevus (sealhulgas närvilisus), ärrituvus

Närvisüsteemi häired

Sage: Peavalu, pearinglus

Aeg-ajalt: Unisus, unetus, mälu probleemid, düsesteesia (sealhulgas paresteesia, hüpoasteesia), maitsehäired, tserebrovaskulaarne insult

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: Kae, silmade ärritus, ähmane nägemine

Südame häired

Aeg-ajalt: Südamepekslemine¹, tahhükardia, isheemilised südamehaigused (sealhulgas uus või ägenev stenokardia, kirurgilist ravi nõudev stenokardia, südamelihase infarkt ja isheemia)

Vaskulaarsed häired

Väga sage: Kuumahood

Sage: Hüpertensioon

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

Harv: Kopsuembolia, arteriaalne tromboos, tserebrovaskulaarne infarkt

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: Düspnoe, köha

Seedetrakti häiredSage: Iiveldus, düspepsia¹, kõhukinnisus, kõhuvalu, kõhulahtisus, oksendamineAeg-ajalt: Suukuivus, stomatiit¹**Maksa ja sapiteede häired**

Aeg-ajalt: Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Teadmata: Hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: Huurenenud higistamine

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

Aeg-ajalt: Sügelus, urtikaaria

Teadmata: Angioödeem, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga sage: Liigesevalu

Sage: Lihaskoevalu, luuvalu¹, osteoporoos, luumurrud

Aeg-ajalt: Liigesepõletik

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: Sagenenud urineerimine

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: Verejooks tupest

Aeg-ajalt: Tupevoolus, tupekuivus, rinnavalu

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: Väsimus (sealhulgas astenia, halb enesetunne)

Sage: Perifeersed tursed

Aeg-ajalt: Üldine turse, limaskestade kuivus, janu, palavik

Uuringud

Sage: Kehakaalu suurenemine

Aeg-ajalt: Kehakaalu vähenemine

¹ Ainult metastaasidega haigetel teatatud kõrvaltoimed

Mõnest kõrvaltoimest on märkimisväärse erinevusega teatatud adjuvantravi ajal. Järgnevates tabelites on esitatud teave olulistest erinevustest {Väljamõeldud nimetus} versus tamoksifeeni monoterapia ning {Väljamõeldud nimetus} ja tamoksifeeni järeltravi vahel:

Tabel 2 Adjuvantne monoterapia {Väljamõeldud nimetus}-ga versus tamoksifeeni monoterapia – oluliste erinevustega kõrvaltoimed

	{Väljamõeldud nimetus}, esinemissagedus	Tamoksifeen, esinemissagedus
Luumurd	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporoos	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Trombemboolsed seisundid	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Müokardiinfarkt	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Endomeetriumi hüperplaasia või endomeetriumi vähk	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)
Märkus: Keskmine ravikestus on 60 kuud. Teatamise perioodi moodustab raviaeg ja 30-päevane periood pärast ravi lõppemist. Sulgudes olevad protsendid näitavad sündmuste sagedust igal ajahetkel pärast randomiseerimist, sisaldades ka uuringujärgset raviperioodi. Keskmine jälgimisaeg oli 73 kuud.		

Tabel 3 Järeldravi versus {Väljamõeldud nimetus} monoterapia – oluliste erinevustega kõrvaltoimed

	{Väljamõeldud nimetus} monoterapia	{Väljamõeldud nimetus}->tamoksifeen	Tamoksifeen->{Väljamõeldud nimetus}
Luumurrud	9,9%	7,6%*	9,6%
Endomeetriumi proliferatiivsed häired	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hüperkolesteroleemia	52,5%	44,2%*	40,8%*
Kuumahood	37,7%	41,7%**	43,9%**
Verejooks tupest	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Oluliselt vähem kui {Väljamõeldud nimetus} monoterapiaga ** Oluliselt rohkem kui {Väljamõeldud nimetus} monoterapiaga Märkus: Teatamise periood on raviage või 30 päeva jooksul pärast ravi lõppemist.			

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südame häired

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

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

*-ga tähistatud seisundid olid kahes ravirühmas oluliselt erinevad.

Lihaskoelet ja sidekoe kahjustused

Skeletiga seotud adjuvantravi ohutusandmeid vaadake palun tabelist 2.

Pikendatud adjuvantravi ajal esines {Väljamõeldud nimetus}-ga 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%). Keskmine ravikestus oli {Väljamõeldud nimetus} korral 5 aastat võrreldes platseebo 3 aastaga.

4.9 Üleannustamine

Teatatud on {Väljamõeldud nimetus} üksikutest üleannustamise juhtudest.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: endokriinravi. Hormooni antagonist ja seotud ravimid: aromataasi inhibiitor, ATC-kood: L02BG04.

Farmakodünaamilised toimed

Kui kasvajakoe areng sõltub östrogeenidest ja kasutatakse endokriinravi, siis on kasvajakavastase toime saavutamise eeltingimuseks östrogeeni vahendatud kasvu stimuleerimise peatamine. Postmenopausis naiste organismis toodetakse östrogeene peamiselt aromataasi ensüümide abil, mis muudavad

neerupealiste androgeenid – peamiselt androsteendiooni ja testosterooni – östrooniks ja östradiooliks. Seega, östrogeeni biosünteesi allasurumist perifeersetes kudedes ja kasvajakoes endas on võimalik saavutada spetsiifiliselt aromataasi ensüümi inhibeerimise kaudu.

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

Tervetel postmenopausis naistel surub letrosool üksikannustes 0,1 mg, 0,5 mg ja 2,5 mg alla seerumi östrooni- ja östradioolitaseme vastavalt 75%, 78% ja 78% võrra, lähtudes algtasemest. Maksimaalne allasurumine saavutatakse 48...78 tunni jooksul.

Kõigil ravitud kauglearenenud rinnavähiga postmenopausis naistel vähendasid ööpäevased annused 0,1...5 mg östradiooli, östrooni ja östroonsulfaadi plasmakontsentratsiooni 75...95% võrra, lähtudes algtasemest. Annustega üle 0,5 mg olid mitmed östrooni ja östroonsulfaadi väärtused alla testi määramispiiri, mis viitab nende annuste suuremale östrogeeni allasurumise toimele. Östrogeeni allasurumine säilis kõigil nendel patsientidel kogu ravi vältel.

Letrosool on väga spetsiifiline aromataasi aktiivsuse inhibiitor. Neerupealiste steroidide tootmise kahjustumist ei ole täheldatud. Postmenopausis naistel, keda raviti ööpäevaste annustega 0,1...5 mg, ei leitud kliiniliselt olulisi muutusi kortisooli, aldosterooni, 11-deoksükortisooli, 17-hüdroksüprogesterooni ega AKTH või plasma reniini aktiivsuses. AKTH stimulatsioonitest, mis viidi läbi 6. ja 12. nädalal pärast ravi alustamist annustega 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg ja 5 mg, ei näidanud mingit aldosterooni või kortisooli tootmise vähenemist. Seega puudub vajadus glükokortikoidide või mineralokortikoidide asendusravi järele.

Tervetel postmenopausis naistel, kellele manustati letrosooli 0,1 mg, 0,5 mg ja 2,5 mg üksikannustes, ei täheldatud androgeenide (androsteendiooni ja testosterooni) plasmakontsentratsioonide muutusi. Samuti ei muutunud androsteendiooni plasmakontsentratsioon postmenopausis patsientidel, keda raviti ööpäevaste annustega 0,1...5 mg, mis viitab sellele, et östrogeeni biosünteesi blokeerimine ei põhjusta androgeensete eellaste kumuleerumist. Letrosooli saanud patsientidel ei muutu LH ja FSH plasmasisaldus, samuti ei muutu kilpnäärme funktsioon TSH, T4- ja T3-valgu tagasihaarde testides.

Adjuvantravi

Uuring BIG 1-98

BIG 1-98 oli mitmekeskuseline topeltpime kliiniline uuring, kus 8000 postmenopausis hormoonretseptor-positiivse varase rinnavähiga naist randomiseeriti ühte järgnevatest ravirühmadest: A. tamoksifeen 5 aastat; B. {Väljamõeldud nimetus} 5 aastat; C. tamoksifeen 2 aastat, millele järgnes {Väljamõeldud nimetus} 3 aastat; D. {Väljamõeldud nimetus} 2 aastat, millele järgnes tamoksifeen 3 aastat.

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

Tõhususe tulemused 26- ja 60-kuulise keskmise jälgimisperioodi järel

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

Viie aasta DFS-i määr oli 84% {Väljamõeldud nimetus} ja 81,4% tamoksifeeni puhul.

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

	Esmane tuumanalüüs					
	Keskmine jälgimisaeg 26 kuud			Keskmine jälgimisaeg 60 kuud		
	{Väljamõeldud nimetus} N = 4003	Tamoksifeen N = 4007	HR ¹ (95% CI) P	{Väljamõeldud nimetus} N = 4003	Tamoksifeen N = 4007	HR ¹ (95% CI) P
Haigusvaba elulemus (esmane) - seisundid (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)
Surmade arv						

HR = riskisuhe; CI = usaldusvahemik

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

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

73-kuulise mediaanse jälgimisperioodi tulemused (ainult monoterapia ravirühmad)

Monoterapia ravirühmade analüüsi (*Monotherapy Arms Analysis*, MAA) ajakohastatud

{Väljamõeldud nimetus} monoterapia tõhusus võrreldes tamoksifeeni monoterapiaga (adjuvantravi keskmine kestus: 5 aastat) on esitatud tabelis 5.

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

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

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

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

³ Tamoksifeeni ravirühma juhud tsenseeriti pärast selektiivset üleviimist letrosoolravile

Järe ravi analüüs (Sequential Treatments Analysis, STA)

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

Tabel 6 Letrosooli kui algse endokriinravimi haigusvaba elulemuse järe ravi analüüs (STA vahetusega populatsioon)

	N	Sündmuste arv ¹	Riskisuhe ²	(97,5% usaldusvahemik)	Cox mudeli P-väärtus
[Letrosool →]Tamoksifeen	1460	160	0,92	(0,72, 1,17)	0,42
Letrosool	1463	178			

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

2 Kohandatud kemoterapia kasutamisega

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

Tabel 7 Haigusvaba elulemuse randomiseeritud (STA-R) järe ravi analüüsid (ITT STA-R populatsioon)

	Letrosool → Tamoksifeen	Letrosool
Patsientide arv	1540	1546
DFS-i sündmustega patsientide arv (protokolli definiitsioon)	236	248
Riskisuhe ¹ (99% CI)	0,96 (0,76, 1,21)	
	Letrosool → Tamoksifeen	Tamoksifeen ²
Patsientide arv	1540	1548
DFS sündmustega patsientide arv (protokolli definiitsioon)	236	269
Riskisuhe ¹ (99% CI)	0,87 (0,69, 1,09)	
¹ Kohandatud kemoterapia kasutamisega (jah/ei)		
² 624 (40%) patsienti läks üle letrosoolravile pärast tamoksifeeni ravirühma pimendamise lõpetamist 2005. aastal		

Uuring D2407

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

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

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

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

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

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

Pikendatud adjuvantravi (MA-17)

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

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

Esmalt planeeritud vaheanalüüsil pärast keskmiselt 28-kuulist jälgimist (25% patsientidest jälgiti kuni 38 kuud) ilmnas, et võrreles platseeboga vähenes {Väljamõeldud nimetus} korral haigestumuse risk 42% (HR 0,58, P = 0,00003). Letrosooli eelis oli täheldatav sõltumata lümfisõlmede seisundist. Üldises elulemuses puudus oluline erinevus: ({Väljamõeldud nimetus} 51 surma; platseebo 62; HR 0,82; 95% CI 0,56, 1,19).

Esmase vaheanalüüsi tulemusel uuringut enam ei pimendatud ja see jätkus avatuna. Platseeborühma patsientidel lubati vahetada platseebo {Väljamõeldud nimetus} vastu 5 aastaks. Üle 60% sobivatest patsientidest (pimendamise lõpetamise hetkel olid haigusvabad) nõustusid vahetama platseebo {Väljamõeldud nimetus} vastu. Lõppanalüüsis kasutati 1551 naise andmeid, kes vahetasid platseebo {Väljamõeldud nimetus} vastu keskmiselt 31 kuud (vahemikus 12 kuni 106 kuud) pärast adjuvantravi lõpetamist tamoksifeeniga. Keskmine {Väljamõeldud nimetus} kasutamise kestus oli 40 kuud.

Lõppanalüüs, mis tehti keskmiselt 62-kuulise jälgimise ajal, kinnitas {Väljamõeldud nimetus} rinnavähi taastekke riski olulist vähendavat toimet.

Tabel 8 Haigusvaba ja üldine elulemus (muudetud ITT populatsioon)

	Keskmine jälgimisaeg 28 kuud			Keskmine jälgimisaeg 62 kuud		
	Letrosool N = 2582	Platseebo N = 2586	HR (95% CI) ² P väärtus	Letrosool N = 2582	Platseebo N = 2586	HR (95% CI) ² P-väärtus
Haigusvaba elulemus ³						
Sündmused	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45, 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63, 0,89)
4-aastane DFS määr	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Haigusvaba elulemus³, sealhulgas kõik surmapõhjused						
Sündmused	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77, 1,03)
5-aastane DFS-i määr	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Kaugmetastaasid						
Sündmused	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
Üldine elulemus						
Surmad	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
Surmad ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = riskide suhe; CI = usaldusvahemik

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

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

³ Protokolli haigusvaba elulemuse sündmuste definitsioon: lokoregionaalne taasteke, kaugmetastaasid või kontralateraalne rinnavähk.

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

⁵ Keskmine jälgimisperiood 62 kuud.

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

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

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

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

Neoadjuvantravi

Topeltpimedas kliinilises uuringus (P204) randomiseeriti 337 postmenopausis rinnavähiga patsienti vastavalt 4 kuud 2,5 mg {Väljamõeldud nimetus} või 4 kuud tamoksifeeni saanud rühmadesse. Esialgu oli kõigil patsientidel kasvaja staadium T2–T4c, N0–2, M0, ER ja/või PgR-positiivne ning ükski neist ei sobinud rinda säilitavale operatsioonile. Kliinilise hinnangu järgi allus {Väljamõeldud

nimetus} rühmas objektiivselt ravile 55% patsientidest ja tamoksifeenirühmas 36% ($p < 0,001$). Seda hinnangut kinnitati ultraheliuuringuga ({Väljamõeldud nimetus} 35% vs. tamoksifeen 25%, $p = 0,04$) ja mammograafia ({Väljamõeldud nimetus} 34% vs. tamoksifeen 16%, $p < 0,001$). See võimaldas statistiliselt oluliselt suuremal arvul patsientidest {Väljamõeldud nimetus} rühmas võrreldes tamoksifeenirühmaga teha rinda säilitav operatsioon (45% vs. 35%, $p = 0,02$). Nelja kuu jooksul enne operatsiooni esines kliinilise hindamise alusel haiguse progressioon 12% patsientidest {Väljamõeldud nimetus} rühmas ja 17% tamoksifeenirühmas.

Esimese rea ravi

{Väljamõeldud nimetus} (letrosool) 2,5 mg ja tamoksifeeni 20 mg efektiivsust esimese rea ravina kaugelearenenud rinnavähiga 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 32-kuulise jälgimisperioodi tulemused

Muutuja	Statistika	{Väljamõeldud nimetus} N = 453	Tamoksifeen N = 454
Progressiooniaeg	keskmine	9,4 kuud	6,0 kuud
	(95% CI mediaanile)	(8,9, 11,6 kuud)	(5,4, 6,3 kuud)
	Riskisuhe (HR)		0,72
	(HR 95% CI)		(0,62, 0,83)
	P		< 0,0001
Objektiivne ravivastuse määr (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI määrale)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Riskisuhe		1,78
	(95% CI riskisuhetele)		(1,32, 2,40)
	P		0,0002

Aeg haiguse progresseerumiseni oli oluliselt pikem. Objektiivne ravivastus oli oluliselt parem letrosooli kasutamisel ja see ei sõltunud sellest, kas adjuvantravi antiöstrogeensete ravimitega oli tehtud või mitte. Aeg progressioonini oli letrosooli korral oluliselt pikem ega sõltunud haiguse põhikolde asukohast. Keskmine aeg progressioonini oli pehmete kudede haigusega patsientidel {Väljamõeldud nimetus} korral keskmiselt 12,1 kuud ja tamoksifeeni korral 6,4 kuud ning vistseraalsete metastaasidega patsientidel {Väljamõeldud nimetus} korral keskmiselt 8,3 kuud ja tamoksifeeni korral 4,6 kuud.

Uuringu käigus võisid patsiendid haiguse progresseerumisel vahetada ravi või lõpetada uuringus osalemise. Umbes 50% haigetest otsustasid vahetada uuringurühma, see toimus valdavalt 36 kuu jooksul. Keskmine aeg uuringurühma vahetamisel oli 17 kuud ({Väljamõeldud nimetus} tamoksifeeni vastu) ja 13 kuud (tamoksifeen {Väljamõeldud nimetus} vastu).

Kaugelearenenud rinnavähi esimese rea ravitulemuseks oli keskmine üldine elulemus {Väljamõeldud nimetus} rühmas 34 kuud võrreldes 30 kuuga tamoksifeenravi rühmas (logaritmiline astaktest $P = 0,53$, mitteoluline). Puuduvat {Väljamõeldud nimetus} kasu elulemusele võib selgitada võimalusega vahetada uuringu käigus ravi.

Teise rea ravi

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

Aeg haiguse progresseerumiseni ei olnud 2,5 mg letrosooli ja megestroolatsetaati saanud rühmade vahel oluliselt erinev ($P = 0,07$). Võrreldes megestroolatsetaadiga osutus letrosooli 2,5 mg annus statistiliselt oluliselt efektiivsemaks selliste näitajate osas nagu üldine tuumori vastus (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 määra 2,5 mg letrosooli ja aminoglutetimiidi vahel oluliselt erinev ($P = 0,06$). 2,5 mg letrosooli annus oli statistiliselt oluliselt 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 rinnavähk

{Väljamõeldud nimetus} kasutamist meeste rinnavähi puhul ei ole uuritud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub letrosool seedetraktist kiiresti ja hästi (keskmine biosaadavus: 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/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 toidukorrast.

Jaotumine

Letrosool seondub plasmavalkudega umbes 60%, peamiselt albumiinidega (55%). Erütrotsüütides on letrosooli kontsentratsioon umbes 80% plasmakontsentratsioonist. Pärast 2,5 mg ^{14}C -märgistatud letrosooli manustamist moodustas umbes 82% plasma radioaktiivsusest muutumatu letrosool. Seetõttu esineb metaboliite süsteemselt vähe. Letrosool jaotub kiiresti ja ulatuslikult kudedesse. Püsikontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala umbes $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformatsioon

Letrosooli peamine eritumistee on metaboolne kliirens ($CL_m = 2,1$ l/h) farmakoloogiliselt inaktiivseks karbinool-metaboliidiks, mis on suhteliselt aeglane võrreldes maksa verevooluga (umbes 90 l/h). Letrosooli konverteerivad selleks metaboliidiks tsütokroom P450 isoensüümid 3A4 ja 2A6. Ainult väike osa eritub väheste identifitseerimata metaboliitidena ning 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 $3,8 \pm 0,9\%$. Kuni 216 tundi pärast manustamist moodustas uriinist määratud radioaktiivsusest vähemalt 75% ($84,7 \pm 7,8\%$ annusest) karbinoolmetaboliidi glükuroniid, umbes 9% kaks identifitseerimata metaboliiti ja 6% muutumatul kujul letrosool.

Terminaalne poolväärtusaeg plasmas on umbes 2 päeva. 2,5 mg manustamisel ööpäevas saavutatakse püsikontsentratsioon 2...6 nädalaga. Plasmakontsentratsioon püsikontsentratsiooni tingimustes on umbes 7 korda suurem kui pärast ühekordset 2,5 mg manustamist mõõdetud kontsentratsioon, seejuures on see 1,5...2 korda suurem kui võiks oodata kontsentratsioonist pärast ühekordset manustamist. See viitab letrosooli kergele mittelineaarsole farmakokineetikale pärast ööpäevase annuse 2,5 mg manustamist. Kuivõrd püsikontsentratsioon saavutatakse teatud aja jooksul, siis kokkuvõttes ei esine pidevat letrosooli kumuleerumist.

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanusel puudus mõju letrosooli farmakokineetikale.

Neerukahjustus

19 vabatahtlikuga läbi viidud uuringus ei ilmnunud erineva neerufunktsiooni (24 h kreatiniini kliirens 9...116 ml/min) mõju letrosooli farmakokineetikale pärast ühekordset 2,5 mg ravimi manustamist.

Maksakahjustus

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mitmed loomadel läbi viidud prekliinilised ohutuse uuringud ei ole näidanud süsteemset toksilisust või toksilisust sihtelundi suhtes.

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

Kuni 12 kuud kestnud korduva manustamisega toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel täheldati peamiselt vaid ravimi farmakoloogilise toimega seotud nähtusid. Annuse 0,3 mg/kg kasutamisel ei esinenud kõrvaltoimeid kummalgi loomaliigil.

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

104 nädalat kestnud kartsinogeensuse uuringus ei täheldatud isastel rottidel ravimiga seotud tuumorite esinemist. Emastel rottidel täheldati kõikide kasutatavate letrosooli annuste korral üksikute healoomuliste ja pahaloormuliste rinnanäärme kasvaja esinemist.

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

Prekliinilised tähelepanekud piirduvad vaid otsese tuntud farmakoloogilise toimega, mis on ka ainuke loomkatsetest saadud ohutusalane järeldus inimese kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

[Täidetakse riiklikult]

6.2 Sobimatus

[Täidetakse riiklikult]

6.3 Kõlblikkusaeg

[Täidetakse riiklikult]

6.4 Säilitamise eritingimused

[Täidetakse riiklikult]

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

[Täidetakse riiklikult]

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

[Täidetakse riiklikult]

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vt I lisa – täidetakse riiklikult]

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

{Väljamõeldud nimetus} ja sarnased nimetused (vt I lisa) tugevus ravimvorm [Vt I lisa - täidetakse riiklikult]

Letrosool

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on {Väljamõeldud nimetus} ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne {Väljamõeldud nimetus} võtmist
3. Kuidas {Väljamõeldud nimetus} võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas {Väljamõeldud nimetus} säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on {Väljamõeldud nimetus} ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on {Väljamõeldud nimetus} ja kuidas see toimib

{Väljamõeldud nimetus} sisaldab toimeainena letrosooli. Letrosool kuulub aromataasi inhibiitoriteks kutsutavate ravimite hulka. See on hormonaalse (või endokriinse) rinnavähi ravim. Rinnavähi kasvu soodustavad sageli naissuguhormoonid östrogeenid. {Väljamõeldud nimetus} vähendab östrogeeni hulka blokeerides ensüüme, mis osalevad östrogeenide tootmises (aromataasid). Seega võidakse takistada östrogeeni vajava rinnavähi kasvu. Selle tulemusena aeglustub või peatub kasvajakude areng ja/või levik teistesse kehapiirkondadesse.

Milleks {Väljamõeldud nimetus} kasutatakse

{Väljamõeldud nimetus} kasutatakse rinnavähi raviks naistel, kes on jõudnud menopausi ehk kellel menstruatsioon on lõppenud.

Preparaati kasutatakse vähi taastekke ennetamiseks. Seda ravimit võib kasutada esmase ravina enne rinnavähi operatsiooni, kui kohene operatsioon ei ole sobiv või kasutatakse seda esmase ravimina pärast rinnavähi operatsiooni või 5-aastase tamoksifeenravi järel. {Väljamõeldud nimetus} kasutatakse samuti kaugelearenenud rinnavähiga patsientidel rinnavähi leviku pidurdamiseks teistes kehapiirkondadesse.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas {Väljamõeldud nimetus} toimib või miks see ravim teile välja kirjutati, küsige oma arstilt.

2. Mida on vaja teada enne {Väljamõeldud nimetus} võtmist

Järgige hoolikalt kõiki arsti juhiseid. Need võivad erineda infolehes esitatud üldistest juhistest.

Ärge võtke {Väljamõeldud nimetus}:

- kui olete letrosooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil esineb veel menstruatsioon ehk kui teil ei ole tekkinud menopaus;
- kui te olete rase;

- kui te imetate last.

Kui ükskõik milline nendest tingimustest kehtib teie kohta, siis **ärge võtke seda ravimit ning pidage nõu oma arstiga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne {Väljamõeldud nimetus} võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui teil on raske neeruhaigus,
- kui teil on raske maksahaigus,
- kui teil on olnud osteoporoosi või luumurde (vt ka lõik 3 „Jälgimine ravi ajal {Väljamõeldud nimetus}-ga“).

Kui ükskõik milline nendest tingimustest kehtib teie kohta, siis **pidage nõu oma arstiga**. Teie arst arvestab seda ravi ajal {Väljamõeldud nimetus}-ga.

Lapsed ja noorukid (alla 18-aastased)

Lapsed ja noorukid ei tohi seda ravimit kasutada.

Eakad (65 aastased ja vanemad)

65-aastased ja vanemad patsiendid võivad seda ravimit kasutada samades annustes nagu täiskasvanud.

Muud ravimid ja {Väljamõeldud nimetus}

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sealhulgas ilma retseptita saadavaid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

- Te võite {Väljamõeldud nimetus} võtta ainult juhul kui teil on tekkinud menopaus. Siiski peate te sobivate rasestumisvastaste meetodite kasutamise üle arstiga nõu pidama, sest te võite endiselt {Väljamõeldud nimetus} ravi ajal rasestuda.
- Te ei tohi {Väljamõeldud nimetus} võtta, kui te olete rase või toidate last rinnaga, sest see võib teie last kahjustada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui te tunnete pearinglust, väsimust, unisust või üldist halba enesetunnet, siis hoiduge kuni nimetatud nähtude möödumiseni autojuhtimisest ja seadmete või masinatega töötamisest.

{Väljamõeldud nimetus} sisaldab laktoosi

{Väljamõeldud nimetus} sisaldab laktoosi (piimasuhkrut). Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu mõningaid suhkruid, pidage enne ravimi võtmist nõu oma arstiga.

3. Kuidas {Väljamõeldud nimetus} võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaline annus on üks tablett {Väljamõeldud nimetus} üks kord ööpäevas. {Väljamõeldud nimetus} võtmine iga päev ühel ja samal ajal aitab teil tableti võtmise vajadust meelde tuletada.

Tablette võib võtta koos toiduga või ilma ja need tuleb koos vee või muu vedelikuga tervelt alla neelata.

Kui kaua {Väljamõeldud nimetus} võtta

Jätkake {Väljamõeldud nimetus} võtmist iga päev nii kaua, kuni arst on teile soovitanud. Te võite seda ravimit võtta kuid või isegi aastaid. Kui teil on küsimusi seoses sellega, kui kaua {Väljamõeldud nimetus} võtta, siis pidage nõu oma arstiga.

Jälgimine ravi ajal {Väljamõeldud nimetus}-ga

Te peate seda ravimit võtma ainult kindla meditsiinilise järelevalve all. Teie arst jälgib regulaarselt teie

seisundit, et kontrollida, kas ravimil on soovitud toime.

{Väljamõeldud nimetus} võib põhjustada teie luude hõrenemist või hävinemist (osteoporoos) seoses östrogeenihulga vähenemisega teie kehas. Teie arst võib otsustada kontrollida teie luude tihedust (osteoporoosi mõõtmise viis) nii enne kui ka pärast ravi või ravi ajal.

Kui te võtate {Väljamõeldud nimetus} rohkem kui ette nähtud

Kui te olete {Väljamõeldud nimetus} võtnud liiga palju või kui keegi teine võtab juhuslikult teie tablette, siis võtke kohe ühendust arsti või haiglaga. Näidake neile ravimi pakendit või etiketti. Vajalik võib olla meditsiiniline ravi.

Kui te unustate {Väljamõeldud nimetus} võtta

- Kui on peaaegu kätte jõudnud teie järgmise annuse võtmise aeg (nt 2...3 tunni jooksul), siis jätke vahelejäädud annus võtmata ning võtke järgmine annus ettenähtud ajal.
- Muudel juhtudel võtke annus niipea, kui see teile meenub, ning järgmine annus võtke ettenähtud ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate {Väljamõeldud nimetus} võtmise

Ärge lõpetage {Väljamõeldud nimetus} võtmist, kui arst ei ole seda öelnud. Vaadake ka ülemist lõiku „Kui kaua {Väljamõeldud nimetus} võtta“.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamik kõrvaltoimeid on kerged või keskmised ning kaovad tavaliselt ravi ajal mõne päeva või nädalaga.

Mõned kõrvaltoimed, nagu kuumahood, juuste väljalangemine või tupeveritsus, võivad olla põhjustatud östrogeenide vaegusest teie kehas.

Ärge ehmuge sellest võimalike kõrvaltoimete loetelust. Teil ei pruugi esineda ühtegi neist.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Harva või aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (st need võivad tekkida 1 kuni 100 patsiendil 10 000-st):

- nõrkus, ükskõik millise kehaosa halvatus või tundlikkuse kadu (eriti kätel ja jalgadel), koordinatsiooni kadumine, iiveldus, rääkimise või hingamise raskused (ajukahjustuse nähud, nt insult);
- äkiline tugev valu rinnus (südamehaiguse nähud);
- hingamisraskused, rinnavalgu, minestamine, kiire südame löögisagedus, sinakas nahatoon või äkiline käe-, reie- või jalavalu (võimaliku trombi nähud);
- paistetust ja punetust piki veeni, mis on katsumisel äärmiselt hell ja võimalik, et ka valulik;
- kõrge palavik, külmavärinad või suuõõne haavandid seoses nakkustega (valgevereliblede puudus);
- tugev, püsiv, ähmastunud nägemine.

Kui teil esineb mis tahes ülaltoodud haigusnäht, pidage nõu oma arstiga.

Te peate teavitama oma arsti ka juhul, kui teil esineb ravi ajal {Väljamõeldud nimetus}-ga mis tahes järgnevatest nähtudest:

- peamiselt näo ja kõri turse (allergilise reaktsiooni nähud);
- kollane nahk ja silmad, iiveldus, isupuudus, tumekollane uriin (maksapõletiku nähud);
- lõõve, punetav nahk, villid huultel, silmades või suus, naha koorumine palavik (nahakahjustuse nähud).

Mõned kõrvaltoimed on väga sagedad. Need kõrvaltoimed võivad esineda enam kui 10 patsiendil

100-st:

- kuumahood;
- kolesteroolisisalduse suurenemine (hüperkolesteroleemia);
- väsimus;
- suurenenud higistamine;
- valu luudes ja liigestes (artralgia).

Kui teil esineb ükskõik milline nendest seisunditest, siis pidage nõu oma arstiga.

Mõned kõrvaltoimed on sagedad. Need kõrvaltoimed võivad esineda vahemikus 1 kuni 10 patsiendil 100-st:

- nahalööve;
- peavalu;
- pearinglus;
- halb enesetunne (üldine halb enesetunne);
- seedetrakti häired, sealhulgas iiveldus, oksendamine, seedehäired, kõhukinnisus, kõhulahtisus;
- isu suurenemine või -kaotus;
- lihavalu;
- luude hõrenemine või hävinemine (osteoporoos), mis võib mõnel juhul tekitada luumurde (vt ka lõik 3 „Jälgimine ravi ajal {Väljamõeldud nimetus}-ga“);
- käsivarte, käelabade, jalgade ja pahklude turse (ödeem);
- depressioon;
- kehakaalu suurenemine;
- juuste väljalangemine;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- kõhuvalu;
- kuiv nahk;
- verejooks tupest.

Kui teil esineb ükskõik milline nendest seisunditest, siis pidage nõu oma arstiga.

Mõned kõrvaltoimed esinevad aeg-ajalt. Need kõrvaltoimed võivad esineda vahemikus 1 kuni 10 patsiendil 1000-st:

- närvikahjustused, nagu ärevus, närvilisus, ärritatus, uimasus, mäluhäired, unetus;
- tundlikkuse, eriti puutetundlikkuse, häired;
- silmakahjustused, nagu ähmastunud nägemine, silmade ärritus;
- südamepekslemine, südame kiire löögisagedus;
- nahakahjustused, nagu sügelus (nõgestõbi);
- tupevoolus või -kuivus;
- liigesejäikus (artriit);
- rinnavalv;
- palavik;
- janu, maitsehäired, suukuivus;
- limaskestade kuivus;
- kehakaalu vähenemine;
- kuseteede nakkused, sagenenud urineerimine;
- köha;
- ensüümide suurenenud sisaldus.

Kui mõni neist seisunditest on raske, siis pidage nõu oma arstiga.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

5. Kuidas {Väljamõeldud nimetus} säilitada

[Täidetakse riiklikult]

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida {Väljamõeldud nimetus} sisaldab

- Toimeaine on letrosool. Iga õhukese polümeerkilega kaetud tablett sisaldab 2,5 mg letrosooli.
- Teised koostisosad on ... [Täidetakse riiklikult]

Kuidas {Väljamõeldud nimetus} välja näeb ja pakendi sisu

[Täidetakse riiklikult]

Müügiloa hoidja ja tootja

[Vaata I lisa – täidetakse riiklikult]

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

[Vaata I lisa – täidetakse riiklikult]

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

[Täidetakse riiklikult]