

III pielikums

Zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija

Piezīme: šis zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir versija, kas ir spēkā Komitejas lēmuma laikā.

Komitejas lēmuma dalībvalstu kompetentās iestādes saskaņā ar atsauces (references) valsti atjauninās produkta informāciju, ja tas būs nepieciešams. Tādēļ šis zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija katrā ziņā var neatspoguļot pašreizējo tekstu.

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

{Piešķirtais nosaukums} un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) stiprums zāļu forma
[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

[Aizpilda nacionāli]

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

[Aizpilda nacionāli]

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

- Adjuvantai terapijai sievietēm pēcmenopauzes periodā ar hormonu receptoru pozitīvu krūts vēzi agrīnā stadijā.
- Pagarinātai adjuvantai hormonatkarīga krūts vēža ārstēšanai agrīnā stadijā sievietēm pēcmenopauzes periodā, kuras iepriekš 5 gadus saņēmušas tamoksifēna standarta adjuvantu terapiju.
- Pirmās rindas terapijai sievietēm pēcmenopauzes periodā ar hormonatkarīgu progresējošu krūts vēzi.
- Progresējoša krūts vēža terapijai dabiskā vai mākslīgi radītā pēcmenopauzes periodā recidīva vai slimības progresēšanas gadījumā sievietēm, kas iepriekš ārstētas ar antiestrogēniem.
- Neoadjuvantai terapijai sievietēm pēcmenopauzes periodā ar hormonu receptoru pozitīvu, HER-2 negatīvu krūts vēzi gadījumos, kad ķīmijterapija nav piemērota un tūlītēja ķirurģiska operācija nav indicēta.

Efektivitāte nav pierādīta pacientēm ar hormonu receptoru negatīvu krūts vēzi.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušas un gados vecākas patientes

Ieteicamā {Piešķirtais nosaukums} deva ir 2,5 mg vienu reizi dienā. Gados vecākām pacientēm deva nav jāpielāgo.

Pacientēm ar progresējošu vai metastātisku slimību ārstēšana ar {Piešķirtais nosaukums} jāturpina, kamēr vērojama audzēja progresēšana.

Adjuvantai un pagarinātai adjuvantai terapijai ārstēšana ar {Piešķirtais nosaukums} jāturpina 5 gadus vai līdz rodas audzēja recidīvs (atkarībā no tā, kurš no termiņiem pienāk ātrāk).

Adjuvantā terapijā var apsvērt iespēju uzsākt secīgu terapiju (2 gadu ārstēšana ar letrozolu, kam seko 3 gadu ārstēšana ar tamoksifēnu) (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.1).

Neoadjuvantā terapijā, lai panāktu optimālu audzēja samazināšanos, ārstēšanu ar {Piešķirtais nosaukums} jāturpina 4 līdz 8 mēnešus. Ja netiek panākta adekvāta atbildes reakcija, {Piešķirtais nosaukums} lietošana jāpārtrauc un jānozīmē ķirurģiska operācija un/vai ar pacientu jāpārrunā turpmākas ārstēšanas iespējas.

Pediatriskā populācija

{Piešķirtais nosaukums} nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem. {Piešķirtais nosaukums} drošība un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 17 gadiem nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir ierobežoti un ieteikumus par devām nevar sniegt.

Nieru darbības traucējumi

Pacientēm ar nieru mazspēju, ja kreatinīna klīrenss ≥ 10 ml/min, {Piešķirtais nosaukums} devas korekcija nav nepieciešama. Nav pietiekamu datu par nieru mazspējas gadījumiem, ja kreatinīna klīrenss ir mazāks par 10 ml/min, vai pacientēm ar smagu aknu mazspēju (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.2).

Aknu darbības traucējumi

Pacientēm ar vieglas vai vidēji smagas pakāpes (A vai B vērtējums pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem, {Piešķirtais nosaukums} devas korekcija nav nepieciešama. Nav pietiekamu datu par pacientēm ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem. Pacientes ar smagas pakāpes (C vērtējums pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem nepieciešams rūpīgi kontrolēt (skatīt apakšpunktu 4.4 un 5.2).

Lietošanas veids

{Piešķirtais nosaukums} jālieto iekšķīgi kopā ar pārtiku vai bez tās.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Sievietēm pirmsmenopauzes periodā.
- Grūtniecības laikā (skatīt apakšpunktu 4.6).
- Zīdīšanas periodā (skatīt apakšpunktu 4.6).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Menopauzes statuss

Pacientēm, kurām pēcmenopauzes periods ir neskaidrs, pirms ārstēšanas ar {Piešķirtais nosaukums} uzsākšanas jānosaka luteinizējošā hormona (LH), folikulstimulējošā hormona (FSH) un/vai estradiola līmenis asinīs, lai precīzi noskaidrotu pēcmenopauzes periodu. Vienīgi sievietes pēcmenopauzes periodā drīkst lietot {Piešķirtais nosaukums}.

Nieru darbības traucējumi

{Piešķirtais nosaukums} nav pētīts pietiekamam skaitam pacientu, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 10 ml/min. Šiem pacientiem pirms {Piešķirtais nosaukums} ordinēšanas piesardzīgi jāizvērtē potenciālā riska/ieguvuma attiecība.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C vērtējums pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), zāļu sistēmiskā iedarbība un terminālais eliminācijas pusperiods pagarinājās divas reizes, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgiem. Tādēļ šādi pacienti rūpīgi jākontrolē (skatīt apakšpunktu 5.2).

Kaulu bojājumi

{Piešķirtais nosaukums} ir spēcīgas estrogēnu līmeni pazeminošas zāles. Sievietēm ar osteoporozi un/vai lūzumiem anamnēzē, vai ar palielinātu osteoporozes risku jānosaka kaulu minerālvielu blīvums, veicot kaulu densitometriju, pirms adjuvantas un pagarinātas adjuvantas ārstēšanas sākšanas un jānovēro, vai viņām ārstēšanas laikā ar letrozolu un pēc tam neveidojas osteoporoze. Ja nepieciešams, jāuzsāk un rūpīgi jākontrolē osteoporozes ārstēšana vai profilakse. Adjuvantā terapijā, atkarībā no pacienta drošuma profila, var apsvērt iespēju uzsākt secīgu terapiju (2 gadu ārstēšana ar letrozolu, kam seko 3 gadu ārstēšana ar tamoksifēnu) (skatīt apakšpunktu 4.2, 4.8 un 5.1).

Citi brīdinājumi

Jāizvairās no {Piešķirtais nosaukums} lietošanas kopā ar tamoksifēnu, citiem antiestrogēniem un vai estrogēnus saturošām zālēm, jo šīs vielas var samazināt letrozola farmakoloģisko iedarbību (skatīt apakšpunktu 4.5).

Tā kā tabletes satur laktozi, {Piešķirtais nosaukums} nav ieteicams lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, smagu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Letrozola metabolismu daļēji mediē CYP2A6 un CYP3A4. Cimetidīns, kas ir vājš un nespecifisks CYP450 enzīmu inhibitors, neietekmēja letrozola koncentrāciju plazmā. Spēcīgu CYP450 inhibitoru iedarbība nav zināma.

Šobrīd nav klīniskās pieredzes par {Piešķirtais nosaukums} lietošanu kombinācijā ar estrogēniem vai citiem pretvēža līdzekļiem, izņemot tamoksifēnu. Tamoksifēns, citi antiestrogēni vai estrogēnu saturošas zāles var samazināt letrozola farmakoloģisko iedarbību. Turklāt pierādīts, ka tamoksifēna lietošana kopā ar letrozolu ievērojami samazina letrozola koncentrāciju plazmā. Jāizvairās no letrozola lietošanas kopā ar tamoksifēnu, citiem antiestrogēniem vai estrogēnu saturošām zālēm.

Letrozols *in vitro* inhibē citohroma P450 izoenzīmus 2A6 un mērenā apjomā 2C19, bet klīniskā nozīme nav zināma. Tādēļ, vienlaicīgi lietojot zāles, kuru eliminācija galvenokārt ir atkarīga no šiem izoenzīmiem un kuru terapeitiskās darbības indekss ir šaurs (piemēram, fenitoīns, klopidoģrels), ir jāievēro piesardzība.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Sievietes perimenopauzes periodā vai fertīlajā vecumā

{Piešķirtais nosaukums} drīkst lietot vienīgi sievietēm, kuru pēcmenopauzes statuss ir pilnībā noteikts (skatīt apakšpunktu 4.4). Tā kā saņemti ziņojumi par sievietēm, kurām ārstēšanas laikā ar {Piešķirtais nosaukums} atsākusies ovulācija, neskatoties uz pirms ārstēšanas uzsākšanas apstiprināto pēcmenopauzes statusu, nepieciešamības gadījumā ārstam jāinformē pacientes par atbilstošas kontracepcijas metodes lietošanu.

Grūtniecība

Pamatojoties uz pieredzi cilvēkiem, kad atsevišķos gadījumos konstatēti iedzimti defekti (lūpu saaugšana, neattīstītas ģenitālijas), {Piešķirtais nosaukums}, ja to lieto grūtniecības laikā, var izraisīt iedzimtus defektus. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3).

{Piešķirtais nosaukums} ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt apakšpunktu 4.3 un 5.3).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai letrozols/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

{Piešķirtais nosaukums} ir kontrindicēts zīdīšanas laikā (skatīt apakšpunktu 4.3).

Fertilitāte

Letrozola farmakoloģiskā iedarbība ir samazināt estrogēnu veidošanos, inhibējot aromatāzi. Sievietēm pirmsmenopauzes periodā estrogēnu sintēzes inhibīcija kā atbildes reakciju izraisa gonadotropīnu (LH, FSH) līmeņa paaugstināšanos. Paaugstināts FSH līmenis savukārt stimulē folikulu augšanu un var izraisīt ovulāciju.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

{Piešķirtais nosaukums} maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā, lietojot {Piešķirtais nosaukums}, ir novērots nogurums un reibonis, kā arī retāk miegainība, jāievēro

piesardzība, vadot transportlīdzekļus vai strādājot ar mehānismiem.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

{Piešķirtais nosaukums} novēroto nevēlamo blakusparādību biežums galvenokārt pamatots ar klīnisko pētījumu datiem.

Līdz šim aptuveni vienai trešdaļai pacienšu, kurām ordinēts {Piešķirtais nosaukums} metastātiska vēža ārstēšanai un aptuveni līdz 80% pacienšu adjuvantas terapijas, kā arī pagarinātas adjuvantas terapijas ietvaros radās blakusparādības. Lielākā daļa šo nevēlamo blakusparādību attīstījās pirmo ārstēšanas nedēļu laikā.

Klīniskos pētījumos visbiežāk novērotās blakusparādības bija “karstuma viļņi”, hiperholesterinēmija, artralģija, nogurums, pastiprināta svīšana un slikta dūša.

Citas būtiskas nevēlamās blakusparādības, kas var attīstīties pēc {Piešķirtais nosaukums} lietošanas, ir: skeleta bojājumi, piemēram, osteoporoze un/vai kaulu lūzumi un kardiovaskulāri traucējumi (tai skaitā cerebrovaskulāri un trombemboliski traucējumi). Šo nevēlamo blakusparādību biežuma kategorijas norādītas 1. tabulā.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

{Piešķirtais nosaukums} novēroto nevēlamo blakusparādību biežums galvenokārt pamatots ar klīnisko pētījumu datiem.

Blakusparādības, par kurām ziņots klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas zāļu lietošanas novērojumos ar {Piešķirtais nosaukums}, uzskaitītas 1. tabulā.

1. tabula

Blakusparādības sarindotas zem virsrakstiem pēc to biežuma, visbiežāk novērotā-pirmā, izmantojot šādu sadalījumu: ļoti bieži $\geq 10\%$, bieži $\geq 1\%$ līdz $<10\%$, retāk $\geq 0,1\%$ līdz $<1\%$, reti $\geq 0,01\%$ līdz $<0,1\%$, ļoti reti $<0,01\%$, nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Infekcijas un infestācijas

Retāk: urīnizvadsistēmas infekcijas.

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Retāk: audzēja izraisītas sāpes¹.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: leukopēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: anafilaktiskas reakcijas.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti bieži: hiperholesterinēmija.

Bieži: anoreksija, ēstgribas palielināšanās.

Psihiskie traucējumi

Bieži: depresija.

Retāk: trauksme (tai skaitā nervozitāte), aizkaitināmība.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes, reibonis.

Retāk: miegainība, bezmiegs, atmiņas traucējumi, jušanas traucējumi (tai skaitā parestēzija, hipoestēzija), garšas traucējumi, smadzeņu asinsrites traucējumi.

Acu bojājumi

Retāk: katarakta, acu kairinājums, neskaidra redze.

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: sirdsklauves¹, tahikardija, išēmiski sirds bojājumi (tai skaitā no jauna diagnosticēta stenokardija vai tās paasinājums, stenokardija ar ķirurģisku iejaukšanos, miokarda infarkts un miokarda išēmija).

Asinsvadu sistēmas traucējumi

- Ļoti bieži: karstuma viļņi.
 Bieži: hipertensija.
 Retāk: tromboflebīts (tai skaitā virspusējais un dziļais tromboflebīts).
 Reti: plaušu embolija, arteriāla tromboze, cerebrovaskulārs infarkts.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

- Retāk: elpas trūkums, klepus.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

- Bieži: slikta dūša, dispepsija¹, aizcietējums, sāpes vēderā, caureja, vemšana.
 Retāk: sausa mute, stomatīts¹.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

- Retāk: paaugstināti aknu enzīmu rādītāji.
 Nav zināmi: hepatīts.

Ādas un zemādas audu bojājumi

- Ļoti bieži: pastiprināta svīšana.
 Bieži: alopecija, izsitumi (tai skaitā eritematozi, makulopapulozi, psoriāzei līdzīgi un vezikulāri izsitumi), sausa āda.
 Retāk: nieze, nātrene.
 Nav zināmi: angioneirotiskā tūska, toksiskā epidermālā nekrolīze, *erythema multiforme*.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

- Ļoti bieži: artrālģija.
 Bieži: mialģija, kaulu sāpes¹, osteoporoze, kaulu lūzumi.
 Retāk: artrīts.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

- Retāk: biežāka urinācija.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

- Bieži: asiņošana no dzemdes.
 Retāk: izdalījumi no maksts, maksts sausums, sāpes krūts dziedzeros.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

- Ļoti bieži: nespēks (tai skaitā astēnija, nogurums).
 Bieži: perifēra tūska.
 Retāk: vispārēja tūska, gļotādu sausums, slāpes, pireksija

Izmeklējumi

- Bieži: ķermeņa masas pieaugums.
 Retāk: ķermeņa masas samazināšanās.

¹ Par šīm blakusparādībām ziņots vienīgi metastātiska vēža terapijas ietvaros.

Adjuvantas terapijas ietvaros dažām blakusparādībām novērotas būtiskas biežuma atšķirības. Sekojošās tabulās apkopota informācija par būtiskām atšķirībām {Piešķirtais nosaukums}, salīdzinot ar tamoksifēna monoterapiju un {Piešķirtais nosaukums}- tamoksifēna secīgu terapiju:

2. tabula. Adjuvanta {Piešķirtais nosaukums} monoterapija, salīdzinot ar tamoksifēna monoterapiju – nevēlamās blakusparādības ar būtiskām biežuma atšķirībām

	{Piešķirtais nosaukums}, sastopamības rādītājs	Tamoksifēns, sastopamības rādītājs
Kaulu lūzumi	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporoze	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Trombemboliski notikumi	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Miokarda infarkts	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Endometrija hiperplāzija/endometrija vēzis	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)
Piezīme: vidējais ārstēšanas ilgums 60 mēneši. Ziņošanas periods ietver ārstēšanas periodu plus 30 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Procenti iekavās norāda uz notikumu biežumu jebkurā laikā pēc randomizācijas, tai skaitā pēc pētījuma ārstēšanas periodā. Vidējais novērošanas ilgums bija 73 mēneši.		

3. tabula. Secīga ārstēšana, salīdzinot ar {Piešķirtais nosaukums} monoterapiju – nevēlamās blakusparādības ar būtiskām biežuma atšķirībām

	{Piešķirtais nosaukums} monoterapija	{Piešķirtais nosaukums}->tamoksifēns	Tamoksifēns->{Piešķirtais nosaukums}
Kaulu lūzumi	9,9%	7,6%*	9,6%
Endometrija proliferatīvi traucējumi	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hiperholesterinēmija	52,5%	44,2%*	40,8%*
Karstuma viļņi	37,7%	41,7%**	43,9%**
Asiņošana no maksts	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Ievērojami mazāk nekā {Piešķirtais nosaukums} monoterapijā.			
** Ievērojami vairāk nekā {Piešķirtais nosaukums} monoterapijā.			
Piezīme: ziņošanas periods ietver ārstēšanas periodu plus 30 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.			

Noteiktu nevēlamo blakusparādību apraksts

Sirds funkcijas traucējumi

Adjuvantas ārstēšanas laikā, papildus 2. tabulā minētajiem datiem, sekojošas nevēlamās blakusparādības konstatēja attiecīgi {Piešķirtais nosaukums} un tamoksifēna grupā (vidējais ārstēšanas ilgums 60 mēneši): stenokardija ar ķirurģisku iejaukšanos (1,1%, salīdzinot ar 1,0%), sirds mazspēja (1,1%, salīdzinot ar 0,6%), hipertensija (5,6%, salīdzinot ar 5,7%), smadzeņu asinsrites traucējumi/transitorā išēmiska lēkme (TIL) (2,1%, salīdzinot ar 1,9%).

Pagarinātas adjuvantas ārstēšanas laikā ziņots par sekojošām nevēlamām blakusparādībām attiecīgi {Piešķirtais nosaukums} (vidējais ārstēšanas ilgums 5 gadi) un placebo (vidējais ārstēšanas ilgums 3 gadi) grupās: stenokardija ar ķirurģisku iejaukšanos (0,8%, salīdzinot ar 0,6%), no jauna diagnosticēta stenokardija vai tās paasinājums (1,4%, salīdzinot ar 1,0%), miokarda infarkts (1,0%, salīdzinot ar 0,7%), trombemboliski traucējumi* (0,9%, salīdzinot ar 0,3%), insults/transitorā išēmiska lēkme (TIL) (1,5%, salīdzinot ar 0,8%)

Ar „*” apzīmētajām blakusparādībām novēroja būtiskas biežuma atšķirības abās terapijas grupās.

Skeleta bojājumi

Adjuvantas ārstēšanas datus attiecībā uz skeleta drošumu skatīt 2. tabulā.

Pagarinātas adjuvantas ārstēšanas laikā {Piešķirtais nosaukums} grupā biežāk nekā placebo grupā ziņots par osteoporozes (12,2%, salīdzinot ar 6,4%) un lūzumu (10,4%, salīdzinot ar 5,8%) gadījumiem. Vidējais ārstēšanas ilgums ar {Piešķirtais nosaukums} bija 5 gadi, salīdzinot ar 3 gadiem placebo grupā.

4.9 Pārdozēšana

Ir ziņojumi par atsevišķiem {Piešķirtais nosaukums} pārdozēšanas gadījumiem.

Nav zināma specifiska ārstēšana pārdozēšanas gadījumā; terapijai jābūt simptomātiskai un uzturošai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: endokrinoloģiski līdzekļi. hormonu antagonists un līdzīgas darbības zāles: aromatāzes inhibitors, ATK kods: L02BG04.

Farmakodinamiskā iedarbība

Estrogēnatkarīgu audzēju augšanu stimulējošā efekta novēršana ir priekšnoteikums audzēja atbildes

4. tabula. Primārā pamatanalīze: dzīvildze bez slimības pazīmēm un kopējā dzīvildze (ITT populācijā) pēc vidēji 26 mēnešu un 60 mēnešu ilgas novērošanas

	Primārā pamatanalīze					
	Novērošana vidēji 26 mēnešus			Novērošana vidēji 60 mēnešus		
	{Piešķirtais nosaukums} N=4 003	Tamoksifēns N=4 007	RA ¹ (95% TI) P	{Piešķirtais nosaukums} N=4 003	Tamoksifēns N=4 007	RA ¹ (95% TI) P
Dzīvildze bez slimības pazīmēm (primārs) - notikumu skaits (protokola definīcija ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Kopējā dzīvildze (sekundārs) nāves gadījumu skaits	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

RA = Riska attiecība; TI = Ticamības intervāls.

¹ Logaritmisko rangu tests, stratificējot pēc randomizācijas un iepriekšējas ķīmijterapijas lietošanas (jā/nē).

² DFS notikumi: lokāli-reģionāls recidīvs, attālas metastāzes, invazīvs kontralaterāls krūts vēzis, otrs (ar krūtīm nesaistīts) primārs ļaundabīgais audzējs, nāve (neatkarīgi no iemesla) ar vai bez iepriekšēja audzēja notikuma.

Rezultāti pēc vidēji 73 mēnešu ilgas novērošanas (tikai monoterapijas grupās)

Aktualizēti monoterapijas grupu analīzes (*Monotherapy Arms Analysis*; MAA) ilgtermiņa dati par {Piešķirtais nosaukums} monoterapijas efektivitāti, salīdzinot ar tamoksifēna monoterapijas efektivitāti, apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Monoterapijas grupu analīze: dzīvildze bez slimības pazīmēm un kopējā dzīvildze (ITT populācijā) pēc vidēji 73 mēnešu ilgas novērošanas

	{Piešķirtais nosaukums} N=2 463	Tamoksifēns N=2 459	Riska attiecība ¹ (95% TI)	P-vērtība
Dzīvildze bez slimības pazīmēm (primāri) ²	509	565	0,88 (0,78, 0,99)	0,03
Laiks līdz attālu metastāžu rašanās brīdim (sekundāri)	257	298	0,85 (0,72, 1,00)	0,045
Kopējā dzīvildze (sekundāri) - nāves gadījumu skaits	303	343	0,87 (0,75, 1,02)	0,08
DFS cenzētā analīze ³	509	543	0,85 (0,75, 0,96)	
OS cenzētā analīze ³	303	338	0,82 (0,70, 0,96)	

¹ Logaritmisko rangu tests, stratificējot pēc randomizācijas un iepriekšējas ķīmijterapijas lietošanas (jā/nē).

² DFS notikumi: lokāli-reģionāls recidīvs, attālas metastāzes, invazīvs kontralaterāls krūts vēzis, otrs (ar krūtīm nesaistīts) primārs ļaundabīgais audzējs, nāve (neatkarīgi no iemesla) ar vai bez iepriekšēja audzēja notikuma.

³ Novērojumi tamoksifēna grupā cenzēti dienā, kad veikta ārstēšanas maiņa uz letrozolu.

Secīgās terapijas analīze (STA)

Secīgās terapijas analīze (*Sequential Treatments Analysis*; STA) atbild uz otro BIG 1-98 pētījuma primāro jautājumu - vai secīga terapija ar tamoksifēnu un letrozolu ir pārāka par monoterapiju. Saistībā ar terapijas maiņu attiecība pret monoterapiju nekonstatēja būtiskas atšķirības DFS, OS, SDFS vai DDFS (6. tabula).

6. tabula. Secīgās terapijas analīze: dzīvildze bez slimības pazīmēm pēc letrozola kā sākotnēja endokrīna līdzekļa lietošanas (STA terapijas maiņas populācija)

	N	Notikumu skaits ¹	Riska attiecība ²	(97,5% ticamības intervāls)	Cox modeļa P vērtība
[Letrozols →] Tamoksifēns	1 460	160	0,92	(0,72, 1,17)	0,42
Letrozols	1 463	178			

1 Protokola definīcija, tai skaitā otri ar krūtīm nesaistīti primāri ļaundabīgi audzēji, pēc terapijas maiņas/pēc diviem gadiem.

2 Koriģēts pēc ķīmijterapijas lietošanas.

Nevienā pēc randomizācijas STA salīdzinājuma pārī nekonstatēja būtiskas atšķirības DFS, OS, SDFS vai DDFS (7. tabula).

7. tabula. Secīgās terapijas analīze pēc randomizācijas (STA-R): dzīvildze bez slimības pazīmēm (ITT STA-R populācija)

	Letrozols → Tamoksifēns	Letrozols
Pacientu skaits	1 540	1 546
Pacientu skaits ar DFS notikumiem (protokola definīcija)	236	248
Riska attiecība ¹ (99% TI)	0,96 (0,76, 1,21)	
	Letrozols → Tamoksifēns	Tamoksifēns ²
Pacientu skaits	1 540	1 548
Pacientu skaits ar DFS notikumiem (protokola definīcija)	236	269
Riska attiecība ¹ (99% TI)	0,87 (0,69, 1,09)	

¹ Koriģēts pēc ķīmijterapijas lietošanas (jā/nē).

² 624 (40%) pacientu selektīvi mainīja terapiju uz ārstēšanu ar letrozolu pēc tamoksifēna grupas atklāšanas 2005. gadā.

Pētījums D2407

D2407 pētījums ir atklāts, randomizēts, daudzcentru pēcreģistrācijas drošības pētījums, kas izplānots, lai salīdzinātu letrozola un tamoksifēna adjuvantas terapijas ietekmi uz kaula minerālvielu blīvumu (KMB) un lipīdu līmeni serumā. Kopā 262 patientes tika iedalītas vai nu terapijas grupā, kurā patientes lietoja letrozolu pa 2,5 mg dienā 5 gadus, vai terapijas grupā, kurā patientes lietoja tamoksifēnu pa 20 mg dienā 2 gadus, pēc tam 3 gadus lietojot letrozolu pa 2,5 mg dienā.

Pēc 24 mēnešiem konstatēja statistiski nozīmīgu atšķirīgu primārajā mērķa kritērijā - jostas skriemeļu (L2-L4) KMB - letrozola grupā tas samazinājās par vidēji 4,1%, bet tamoksifēna grupā - palielinājās par vidēji 0,3%.

Nevienai pacientei, kurai pētījuma sākumā bija normāls KMB, 2 terapijas gadu laikā nerādās osteoporoze un tikai vienai pacientei, kurai pētījuma sākumā bija osteopēnija (T punktu skaits: -1,9), terapijas laikā radās osteoporoze (pēc centrālā pārskata izvērtējuma).

Rezultāti par visas gūžas KMB bija līdzīgi jostas skriemeļu KMB rezultātiem, bet ne tik izteikti.

Netika novērota nozīmīga abu terapiju atšķirība pēc lūzumu biežuma - 15% letrozola grupā un 17%

tamoksifēna grupā.

Tamoksifēna grupā vidējais kopējais holesterīna līmenis pēc 6 mēnešiem bija mazinājies par 16%, salīdzinot ar pētījuma sākumu; līdzīgs pazeminājums tika novērots arī turpmākajos apmeklējumos līdz 24 mēnešus ilgi.

Letrozola grupā vidējais kopējais holesterīna līmenis laika gaitā bija salīdzinoši stabils, un abu pētījuma grupu atšķirības visos laika brīžos bija statistiski nozīmīgas par labu tamoksifēnam.

Pagarināta adjuvanta terapija (MA-17)

Placebo kontrolētā, randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru pētījumā (MA-17), kurā iesaistītās vairāk nekā 5 100 sievietes pēcmenopauzes periodā ar receptoru pozitīvu vai nezināma receptoru statusa primāru krūts vēzi pēc pabeigta tamoksifēna adjuvantas terapijas kursa (4,5-6 gadus) tika randomizētas vai nu {Piešķirtais nosaukums}, vai placebo lietošanai 5 gadus.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības pazīmēm, kas definēta kā intervāls no randomizācijas līdz lokāli-reģionālam recidīvam, attālām metastāzēm vai kontralaterālam krūts vēzim.

Pirmā plānotā starpanalīze, kas veikta pēc aptuveni 28 mēnešus ilgas novērošanas (25% pacienšu tika novērotas vismaz 38 mēnešus), liecināja, ka {Piešķirtais nosaukums}, salīdzinot ar placebo, būtiski mazināja krūts vēža recidīvu par 42% (riska attiecība 0,58; 95% TI 0,45, 0,76; P=0,00003). Ieguvums par labu letrozolam tika novērots neatkarīgi no limfmezglu statusa. Netika novērotas būtiskas atšķirības kopējā dzīvildzē: ({Piešķirtais nosaukums} 51 nāves gadījums; placebo - 62; RA 0,82; 95% TI 0,56, 1,19).

Rezultātā pēc pirmās starpanalīzes pētījums tika atslepenots un turpinājās kā atklāts pētījums - pacientiem placebo grupā tika atļauta terapijas maiņa uz ārstēšanu ar {Piešķirtais nosaukums} līdz 5 gadiem. Vairāk kā 60% kritērijiem atbilstošo (bez slimības pazīmēm atslepenošanas brīdī) pacienšu placebo grupā pēc pētījuma atslepenošanas izvēlējās sākt {Piešķirtais nosaukums} lietošanu. Galīgā analīzē tika iekļauti 1 551 sievietes dati, kas placebo aizstāja ar {Piešķirtais nosaukums} pēc vidēji 31 mēneša (intervāls: no 12 līdz 106 mēnešiem) pēc adjuvantas tamoksifēna terapijas pabeigšanas. Vidējais {Piešķirtais nosaukums} lietošanas ilgums pēc terapijas aizstāšanas bija 40 mēneši.

Galīgā analīze pēc vidēji 62 mēnešus ilgas novērošanas apstiprināja būtisku krūts vēža riska samazinājumu pēc {Piešķirtais nosaukums} lietošanas.

8. tabula. Dzīvildze bez slimības pazīmēm un kopējā dzīvildze (modificēta ITT populācija)

	Novērošana vidēji 28 mēnešus			Novērošana vidēji 62 mēnešus		
	Letrozols N=2 582	Placebo N=2 586	RA (95% TI) ² P-vērtība	Letrozols N=2 582	Placebo N=2 586	RA (95% TI) ² P-vērtība
Dzīvildze bez slimības pazīmēm³						
Notikumu skaits	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 gadu DFS rādītājs	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Dzīvildze bez slimības pazīmēm, tai skaitā jebkādu cēloņu izraisīti nāves gadījumi						
Notikumu skaits	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 gadu DFS rādītājs	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Attālas metastāzes						
Notikumu skaits	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
Kopējā dzīvildze						
Nāves gadījumu skaits	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
Nāves gadījumu skaits ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)

RA = riska attiecība; TI = ticamības intervāls.

¹ Pētījumu atslepenojot 2003. gadā, 1 551 paciente, kas randomizēta placebo grupā (60% pacienšu, kas bija piemērotas terapijas aizstāšanai, t.i., pacientes bez recidīva), pārgāja uz terapiju ar letrozolu vidēji 31 mēnesi pēc randomizācijas. Šajā tabulā attēlotā analizē selektīvā terapijas nomaiņa ir ignorēta.

² Stratificēti pēc receptoru statusa, limfmezglu statusa un iepriekš lietotās adjuvantas ķīmijterapijas.

³ Dzīvildzes bez slimības pazīmēm notikumu definīcija pēc protokola ir: lokāli-reģionāls recidīvs, attālas metastāzes vai kontralaterāls krūts vēzis.

⁴ Pētnieciska analīze, kurā novērošanas laiks placebo grupā cenzēts terapijas nomaiņas (ja tā īstenota) datumā.

⁵ Novērošana vidēji 62 mēnešus.

⁶ Novērošana līdz terapijas maiņai (ja tā īstenota) vidēji 37 mēnešus.

MA-17 kaulu apakšpētījumā, kurā pacientēm noteikti bija vienlaikus jālieto kalcija un D vitamīna preparāti, {Piešķirtais nosaukums} terapija, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija saistīta ar lielāku KMB mazināšanos nekā placebo. Vienīgo statistiski nozīmīgo atšķirību novēroja pēc 2 gadiem un tā bija kopējā gūžas KMB (letrozola mazinājums vidēji par 3,8%, salīdzinot ar mazinājumu par vidēji 2,0% placebo grupā).

MA-17 apakšpētījums liecināja, ka letrozola un placebo grupas pēc kopējā holesterīna līmeņa vai jebkuras lipīdu frakcijas katrā laika brīdī nozīmīgi neatšķīrās.

Papildinātā dzīves kvalitātes apakšpētījumā netika atklātas nozīmīgas vispārējās fiziskās un psihiskās skalas kopējā punktu skaita atšķirības SF-36 skalā. Aplūkojot atsevišķos MENQOL skalas simptomus, nozīmīgi vairāk sieviešu {Piešķirtais nosaukums} terapijas grupā nekā placebo grupā bija noraizējušās (galvenokārt terapijas pirmā gada laikā) par estrogēnu līmeņa samazināšanās izraisītajiem simptomiem - karstuma viļņiem un sausu maksti. Simptomus, kas apgrūtināja vairumu pacienšu abās terapijas grupās (bet {Piešķirtais nosaukums} grupā nozīmīgi biežāk nekā placebo grupā) bija muskuļu sāpes.

Neoadjuvanta ārstēšana

Tika veikts dubultmaskēts pētījums (P024), kurā 337 patientes pēcmēnopauzes periodā ar krūts vēzi

tika randomizētas vai nu 4 mēnešu ārstēšanas ar 2,5 mg {Piešķirtais nosaukums} grupā, vai 4 mēnešu ārstēšanas ar tamoksifēnu grupā. Sākmstāvoklī visām pacientēm audzēja stadija bija T2-T4c, N0-2, M0, ER un/vai PgR pozitīva un nevienai no pacientēm nebija paredzēta krūts vēža operācija. Pamatojoties uz klīnisko novērtējumu, {Piešķirtais nosaukums} grupā bija 55% objektīvu atbildes reakciju, salīdzinot ar 36% tamoksifēna grupā ($P<0,001$). Šī atradne tika atkārtoti apstiprināta ar ultraskaņu ({Piešķirtais nosaukums} 35%, salīdzinot ar tamoksifēnu 25%, $P=0,04$) un mamogrāfiju ({Piešķirtais nosaukums} 34%, salīdzinot ar tamoksifēnu 16%, $P<0,001$). Kopumā 45% pacienšu {Piešķirtais nosaukums} grupā, salīdzinot ar 35% tamoksifēna grupā ($P=0,02$), veica krūts vēža operāciju. 4 mēnešu preoperatīvās ārstēšanas periodā 12% pacienšu, kuras tika ārstētas ar {Piešķirtais nosaukums}, un 17% pacienšu, kuras tika ārstētas ar tamoksifēnu, klīniskajā novērtējumā konstatēja slimības progresēšanu.

Pirmās rindas terapija

Tika veikts kontrolēts, dubultmaskēts pētījums, lai salīdzinātu 2,5 mg {Piešķirtais nosaukums} (letrozola) ar 20 mg tamoksifēna pirmās rindas terapijā sievietēm pēcmenopauzes periodā ar progresējošu krūts vēzi. 907 sievietēm letrozols bija efektīvāks par tamoksifēnu attiecībā uz laika periodu līdz audzēja progresēšanai (primārais mērķa kritērijs) un vispārējo objektīvo atbildes reakciju, laiku līdz terapijas neveiksmei un klīnisko ieguvumu.

Rezultāti apkopoti 9. tabulā.

9. tabula. Vidēji 32 mēnešus ilgas novērošanas laikā iegūtie rezultāti

Mainīgais raksturlielums	Statistiskie rādītāji	{Piešķirtais nosaukums} N=453	Tamoksifēns N=454
Laiks līdz progresēšanai	Vidēji	9,4 mēneši	6,0 mēneši
	(Vidējā 95% TI)	(8,9, 11,6 mēneši)	(5,4, 6,3 mēneši)
	Riska attiecība (RA)		0,72
	(Riska attiecības 95% TI)		(0,62, 0,83)
	<i>P</i>		<0,0001
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(Riska attiecības 95% TI)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Izredžu attiecība		1,78
	(Izredžu attiecības 95% TI)		(1,32, 2,40)
	<i>P</i>		0,0002

Lietojot letrozolu, laiks līdz progresēšanai bija ievērojami ilgāks un atbildes reakcijas rādītājs ievērojami augstāks, neatkarīgi no tā, vai bija uzsākta adjuvanta antiestrogēnu terapija. Lietojot letrozolu, laiks līdz progresēšanai bija ievērojami ilgāks un atbildes reakcijas rādītājs ievērojami augstāks, neatkarīgi no slimības dominantās vietas. Laiks līdz progresēšanai bija vidēji 12,1 mēnesis {Piešķirtais nosaukums} grupā un 6,4 mēneši tamoksifēna grupā pacientiem ar audzēju vienīgi mīkstajos audos, un vidēji 8,3 mēneši {Piešķirtais nosaukums} grupā un 4,6 mēneši tamoksifēna grupā pacientiem ar metastāzēm iekšējos orgānos.

Pētījuma plānojums ļāva pacientēm slimības progresēšanas gadījumā nomainīt terapiju ar citu terapiju vai pārtraukt dalību pētījumā. Aptuveni 50% pacientu nomainīja terapiju, un terapijas nomaīņa bija faktiski pabeigta 36 mēnešu laikā. Vidējais laika periods līdz terapijas nomaīņai bija 17 mēneši (no {Piešķirtais nosaukums} uz tamoksifēnu) un 13 mēneši (no tamoksifēna uz {Piešķirtais nosaukums}).

Ārstēšanas rezultātā ar {Piešķirtais nosaukums} pirmās rindas terapijā progresējoša krūts vēža

gadījumā vidējā kopējā dzīvildze sasniedza 34 mēnešus, salīdzinot ar 30 mēnešiem, ārstējot ar tamoksifēnu (log rank testa $P=0,53$ nav nozīmīgs). Priekšrocību trūkumu attiecībā uz kopējo dzīvildzi {Piešķirtais nosaukums} ordinēšanas gadījumā varētu izskaidrot ar pētījuma krustenisko plānojumu.

Otrās rindas terapija

Tika veikti divi labi kontrolēti klīniskie pētījumi, lai salīdzinātu divu letrozola devu (0,5 mg un 2,5 mg) iedarbību attiecīgi ar megestrola acetātu un aminoglutetimīdu sievietēm pēcmenopauzes periodā ar progresējošu krūts vēzi, kuras iepriekš ārstētas ar antiestrogēniem.

Salīdzinot 2,5 mg letrozola devu ar megestrola acetātu, netika konstatētas būtiskas atšķirības laika periodā līdz audzēja progresēšanai ($P=0,07$). Nosakot vispārēju objektīvo audzēja atbildes reakcijas rādītāju (24%, salīdzinot ar 16%, $P=0,04$) un laika periodu līdz terapijas neveiksmei ($P=0,04$), statistiski nozīmīgas atšķirības novērotas par labu 2,5 mg letrozola devai, salīdzinot ar megestrola acetātu. Kopējā dzīvildzē, salīdzinot abas grupas, nozīmīgi neatšķīrās ($P=0,2$).

Otrajā pētījumā, salīdzinot 2,5 mg letrozola devu ar aminoglutetimīdu, netika konstatētas nozīmīgas atbildes reakcijas rādītāja atšķirības ($P=0,06$). Salīdzinot ar aminoglutetimīdu, 2,5 mg letrozola bija statistiski pārkāps attiecībā uz laika periodu līdz progresēšanai ($P=0,008$), laiku līdz terapijas neveiksmei ($P=0,003$) un kopējo dzīvildzi ($P=0,002$).

Krūts vēža ārstēšana vīriešiem

{Piešķirtais nosaukums} lietošana krūts vēža ārstēšanai vīriešiem nav pētīta.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Letrozols ātri un pilnīgi absorbējas no kuņģa-zarnu trakta (vidējā absolūtā biopieejamība: 99,9%). Uzturs nedaudz samazina absorbcijas ātrumu (vidējais t_{max} : 1 stunda tukšā dūšā, salīdzinot ar 2 stundām pēc ēšanas; vidējā C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/litrā tukšā dūšā, salīdzinot ar $98,7 \pm 18,6$ nmol/litrā pēc ēšanas), bet absorbcijas apjoms (AUC) nemainās. Nelielajai ietekmei uz absorbcijas ātrumu nav klīniskas nozīmes, tāpēc letrozolu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Sadalījums

Letrozola saistība ar plazmas olbaltumvielām ir apmēram 60%, galvenokārt ar plazmas albumīniem (55%). Letrozola koncentrācija eritrocītos ir aptuveni 80% no tā koncentrācijas plazmā. Pēc 2,5 mg ^{14}C -iezīmēta letrozola lietošanas aptuveni 82% radioaktīvā elementa konstatēti plazmā neizmainītā veidā. Tāpēc metabolītu sistēmiskā iedarbība ir maza. Letrozols ātri un plaši izplatās audos. Tā šķietamais izkļūdes tilpums līdzsvara stāvokļa koncentrācijā ir aptuveni $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformācija

Galvenais letrozola eliminācijas ceļš ir farmakoloģiski neaktīvā metabolīta karbinola metaboliskais klīrens (CL_m=2,1 l/h), taču salīdzinot ar aknu asins plūsmu (aptuveni 90 l/h), tas ir relatīvi lēns. Letrozolu par šo metabolītu spēj pārvērst citohroma P450 izoenzīmi 3A4 un 2A6. Neliela nozīme vispārējā letrozola eliminācijas procesā ir nedaudziem neidentificētiem metabolītiem, kas izdalās tieši ar urīnu un izkārnījumiem. 2 nedēļu laikā pēc 2,5 mg ^{14}C -iezīmēta letrozola lietošanas veselām brīvprātīgajām pēcmenopauzes periodā $88,2 \pm 7,6\%$ radioaktivitātes tika konstatēti urīnā, $3,8 \pm 0,9\%$ izkārnījumos. Pēc 216 stundām no urīnā konstatētās radioaktivitātes vismaz 75% ($84,7 \pm 7,8\%$ no devas) veido karbinola metabolīta glikuronīds, aptuveni 9%-divi neidentificēti metabolīti un 6%-neizmainīts letrozols.

Šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods no plazmas ir apmēram 2 dienas. Lietojot 2,5 mg letrozola diennaktī, līdzsvara stāvokļa koncentrācija tiek sasniegta 2 līdz 6 nedēļās. Līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā ir apmēram 7 reizes augstāka nekā koncentrācija, kas tiek sasniegta pēc vienreizējas 2,5 mg devas lietošanas, tā ir 1,5 līdz 2 reizes augstāka nekā sagaidāmā līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā, nosakot koncentrāciju pēc vienreizējas devas ievadīšanas; tas norāda uz nelielu letrozola farmakokinētikas nelinearitāti, lietojot dienas devu 2,5 mg. Tā kā stabils koncentrācijas līmenis saglabājas ilgu laiku, jāsecina, ka ilgstoša letrozola kumulācija nenotiek.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pacienta vecumam nav ietekmes uz letrozola farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Pētījumā, kur iekļauti 19 brīvprātīgie ar dažādas pakāpes nieru funkciju (24 stundu kreatinīna klīrenss 9-116 ml/min) pēc vienreizējas 2,5 mg devas ievadīšanas netika novērotas letrozola farmakokinētikas izmaiņas.

Aknu darbības traucējumi

Līdzīgā pētījumā cilvēkiem ar dažādas pakāpes aknu funkciju vidējie AUC rādītāji brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B vērtējums pēc Child-Pugh klasifikācijas) bija par 37% augstāki nekā subjektiem ar normālu aknu funkciju, taču joprojām paliekot robežās, ko novēro subjektiem ar normālu aknu funkciju. Pētījumā, kur tika salīdzināta letrozola farmakokinētika pēc vienreizējas iekšķīgas devas lietošanas 8 vīriešiem ar aknu cirozi un stipri pavājinātu aknu funkciju (C vērtējums pēc Child-Pugh klasifikācijas) un veseliem brīvprātīgajiem (N=8), AUC un $t_{1/2}$ attiecīgi palielinājās par 95 un 187%. Tādēļ šādiem pacientiem {Piešķirtais nosaukums} jāordinē piesardzīgi un pēc potenciālā riska/ieguvuma attiecības izvērtēšanas.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Virknē preklīnisko drošības pētījumu ar standarta dzīvnieku sugām nebija pierādījumu sistēmiskai vai mērķa orgānu toksicitātei.

Letrozols uzrāda zemu akūtas toksicitātes līmeni grauzējiem, lietojot devā līdz 2 000 mg/kg. Lietojot devā 100 mg/kg, letrozols izraisa mērenas toksicitātes pazīmes suņiem.

Līdz 12 mēnešus ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem, būtiskākos novērojumus var attiecināt uz savienojuma farmakoloģisko iedarbību. Koncentrācija, pie kuras netika novērota nelabvēlīga iedarbība, abām sugām bija 0,3 mg/kg.

Pētījumos par letrozola mutagēno potenciālu *in vitro* un *in vivo* nebija norādījumu par jebkādu letrozola genotoksicitāti.

104 nedēļas ilgā kancerogēnēzes pētījumā ar žurkām žurku tēviņiem netika atklāti ar ārstēšanu saistīti audzēji. Žurku mātītēm, lietojot visas letrozola devas, novēroja samazinātu labdabīgu un ļaundabīgu krūts dziedzeru audzēju biežumu.

Lietojot letrozola klīniskas devas iekšķīgi, grūsnām žurkām un trušiem novēroja embriotoksicitāti un augļa toksicitāti. Žurkām ar dzīvotspējīgiem augļiem novēroja palielinātu augļa malformāciju, tai skaitā kupolveida galvas un mugurkaula saaugšanas, gadījumu skaitu. Trušiem palielinātu augļa malformāciju skaitu nenovēroja. Tomēr nebija iespējams pierādīt, vai tās bija netiešas farmakoloģisko īpašību sekas (estrogēnu biosintēzes kavēšana) vai paša letrozola tiešais efekts (skatīt ieteikumus apakšpunktā 4.3 un 4.6).

Preklīniskie novērojumi tika ierobežoti ar zināmu farmakoloģisko darbību, kas ir vienīgais ar drošību saistītais jautājums attiecībā uz lietošanu cilvēkiem, ko noskaidro eksperimentos ar dzīvniekiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

[Aizpilda nacionāli]

6.2 Nesaderība

[Aizpilda nacionāli]

6.3 Uzglabāšanas laiks

[Aizpilda nacionāli]

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

[Aizpilda nacionāli]

6.5 Iepakojuma veids un saturs

[Aizpilda nacionāli]

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

[Aizpilda nacionāli]

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

{Piešķirtais nosaukums} un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) stiprums zāļu forma
[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

Letrozole

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir {Piešķirtais nosaukums} un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms {Piešķirtais nosaukums} lietošanas
3. Kā lietot {Piešķirtais nosaukums}
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt {Piešķirtais nosaukums}
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir {Piešķirtais nosaukums} un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir {Piešķirtais nosaukums} un kā tas darbojas

{Piešķirtais nosaukums} satur aktīvo vielu, ko sauc par letrozolu. Tās pieder zāļu grupai, ko sauc par aromatāzes inhibitoriem, un tā ir hormonāls (vai “endokrīns”) krūts vēža terapijas līdzeklis. Bieži krūts vēža attīstību stimulē estrogēni, kas ir sievietes dzimumhormoni. {Piešķirtais nosaukums} samazina estrogēnu daudzumu, bloķējot enzīmu (“aromatāzi”), kas piedalās estrogēnu veidošanā, un tādējādi kavējot krūts vēža attīstību, kura augšanai nepieciešami estrogēni. Tā rezultātā palēninās vai apstājas audzēja šūnu attīstība vai un/vai izplatība uz citām ķermeņa daļām.

Kādam nolūkam lieto {Piešķirtais nosaukums}

{Piešķirtais nosaukums} lieto krūts vēža ārstēšanai sievietēm pēcmenopauzes periodā, t.i., pēc menstruāciju izbeigšanās.

To lieto, lai novērstu atkārtotu audzēja rašanos. To var lietot kā pirmās rindas ārstēšanu pirms krūts vēža operācijas gadījumos, kad tūlītēja operācija nav piemērota, vai to var lietot arī kā pirmās rindas ārstēšanu pēc krūts vēža operācijas vai pēc 5 gadu terapijas ar tamoksifēnu. {Piešķirtais nosaukums} arī lieto audzēja izplatīšanās uz citiem orgāniem novēršanai pacientēm ar progresējošu krūts vēzi.

Ja Jums rodas jautājumi par to, kā {Piešķirtais nosaukums} darbojas vai arī kāpēc šīs zāles Jums izrakstītas, vaicāiet savam ārstam.

2. Kas jāzina pirms {Piešķirtais nosaukums} lietošanas

Rūpīgi ievērojiet ārsta norādījumus. Tie var atšķirties no šajā instrukcijā sniegtās informācijas.

Nelietojiet {Piešķirtais nosaukums} šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret letrozolu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums vēl joprojām ir menstruācijas, t.i., Jums vēl nav iestājusies menopauze;
- ja Jūs esat grūtniece;
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti.

Ja kāds no šiem gadījumiem attiecas uz Jums, **nelietojiet šīs zāles un informējiet par to savu ārstu.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms {Piešķirtais nosaukums} lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu

- ja Jums ir smaga nieru slimība;
- ja Jums ir aknu slimība;
- ja Jums anamnēzē ir osteoporoze vai kaulu lūzumi (skatīt 3. sadaļu „{Piešķirtais nosaukums} Novērošana terapijas laikā”).

Ja kāds no šiem gadījumiem attiecas uz Jums, **informējiet par to savu ārstu**. Jūsu ārsts ņems to vērā pirms terapijas un terapijas laikā ar {Piešķirtais nosaukums}.

Bērni un pusaudži (vecumā līdz 18 gadiem)

Bērni un pusaudži nedrīkst lietot šīs zāles.

Gados vecāki pacienti (vecāki par 65 gadiem)

Pacienti vecāki par 65 gadiem var lietot šīs zāles pieaugušajiem domātajās devās.

Citas zāles un {Piešķirtais nosaukums}

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība, zīdīšanas periods un fertilitāte

- Jūs drīkstat lietot {Piešķirtais nosaukums} vienīgi pēcmēnopauzes periodā. Tomēr Jūsu ārstam jāpārrunā ar Jums atbilstošas kontracepcijas metožu lietošanu, tā kā Jums ārstēšanas ar {Piešķirtais nosaukums} laikā var iestāties grūtniecība.
- Jūs nedrīkstat lietot {Piešķirtais nosaukums}, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, jo tas var kaitēt Jūsu mazulim.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja Jūs jūtaties apreibusi, nogurusi, miegaina vai kopumā nejūtaties labi, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus līdz brīdim, kad atkal jutīsieties labi.

{Piešķirtais nosaukums} satur laktozi

{Piešķirtais nosaukums} satur laktozi (piena cukuru). Ja ārsts Jums teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot {Piešķirtais nosaukums}

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Parastā {Piešķirtais nosaukums} deva ir 1 tablete vienu reizi dienā. {Piešķirtais nosaukums} lietošana katru dienu vienā un tajā pašā laikā palīdzēs Jums atcerēties, kad tablete jāieņem.

Tableti var lietot kopā ar pārtiku vai bez tās, un tā jānorij vesela, uzdzerot glāzi ūdens vai cita šķidruma.

Cik ilgi lietot {Piešķirtais nosaukums}

Turpiniet lietot {Piešķirtais nosaukums} katru dienu tik ilgi, cik to norādījis Jūsu ārsts. Jums var būt nepieciešams lietot šīs zāles vairākus mēnešus vai pat gadus. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par to, cik ilgi {Piešķirtais nosaukums} jālieto, vaicāiet savam ārstam.

Novērošana {Piešķirtais nosaukums} terapijas laikā

Jūs drīkstat lietot šīs zāles tikai stingrā ārsta uzraudzībā. Ārsts Jūs regulāri pārbaudīs, lai pārlicinātos, vai terapija dod pareizo efektu.

{Piešķirtais nosaukums}, samazinot estrogēnu līmeni organismā, var padarīt Jūsu kaulus plānākus un

trauslākus (osteoporozē). Tas nozīmē, ka Jūsu ārsts pirms terapijas uzsākšanas, terapijas laikā un pēc terapijas beigām var vēlēt noteikt Jūsu kaulu blīvumu (tā ir metode, kā kontrolēt osteoporozē).

Ja esat lietojusi {Piešķirtais nosaukums} vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis {Piešķirtais nosaukums} vairāk nekā noteikts, vai kāds cits nejauši ir lietojis Jūsu tabletes, nekavējoties informējiet savu ārstu vai griezieties tuvākajā ārstniecības iestādē. Parādiet viņiem tablešu iepakojumu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsusi lietot {Piešķirtais nosaukums}

- Ja gandrīz pienācis laiks lietot nākamo devu (piemēram, 2 vai 3 stundu laikā), izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā.
- Savādāk, lietojiet aizmirsto devu, tiklīdz to atceraties un tad lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot {Piešķirtais nosaukums}

Nepārtrauciet lietot {Piešķirtais nosaukums}, ja vien to nav norādījis Jūsu ārsts. Skatīt iepriekš sadaļu "Cik ilgi lietot {Piešķirtais nosaukums}".

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lielākā daļa no novērotajām blakusparādībām ir vieglas līdz vidēji smagas un izzūd dažu dienu vai nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas.

Dažu blakusparādību, tādu kā karstuma viļņi, matu izkrišana un asiņošana no maksts, cēlonis var būt pazemināts estrogēnu līmenis Jūsu organismā.

Neuztraucieties par šo blakusparādību sarakstu. Jums var nebūt neviena no šīm blakusparādībām.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas:

Reti vai retāk sastopamas blakusparādības (t.i., attīstās 1 līdz 100 pacientiem no katriem 10 000 pacientiem):

- kādas ķermeņa daļas vājums, paralīze vai jušanas traucējumi (it īpaši rokās vai kājās), koordinācijas zudums, slikta dūša vai apgrūtināta runāšana vai elpošana (smadzeņu slimības, piemēram, insulta pazīme);
- pēkšņas spiedošas sāpes krūtīs (sirdsdarbības traucējumu pazīme);
- apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs, ģībonis, ātra sirdsdarbība, zilgana ādas nokrāsa vai pēkšņas sāpes rokās vai kājās (asins recekļa veidošanās pazīme);
- tūska un apsārtums ap vēnām, kas pataustot ir ļoti ciets un sāpīgs;
- stiprs drudzis, drebuļi vai čūlas mutē saistībā ar infekciju (samazināts leikocītu skaits);
- smagi, nepārejoši redzes traucējumi.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attīstās Jums, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Pastāstiet savam ārstam, ja ārstēšanas laikā ar {Piešķirtais nosaukums} Jums attīstās kāda no sekojošām blakusparādībām:

- tūska, galvenokārt sejas un rīkles (alerģiskas reakcijas pazīmes);
- ādas un acu dzelte, slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšas krāsas urīns (hepatīta pazīmes);
- izsitumi, ādas apsārtums, čūlas uz lūpām, acīs vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis (ādas bojājumu pazīmes).

Dažas blakusparādības sastopamas ļoti bieži. Šīs blakusparādības attīstās biežāk kā 10 pacientiem no katriem 100 pacientiem.

- Karstuma viļņi.
- Paaugstināts holesterīna līmenis (hiperholesterinēmija).

- Nogurums.
- Pastiprināta svīšana.
- Sāpes kaulos un locītavās (artralģija).

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums izpaužas smagi, informējiet savu ārstu.

Dažas blakusparādības sastopamas bieži. Šīs blakusparādības attīstās 1 līdz 10 pacientiem no katriem 100 pacientiem.

- Izsitumi.
- Galvassāpes.
- Reibonis.
- Savārgums (slikta vispārējā pašsajūta).
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša, vemšana, gremošanas traucējumi, aizcietējums, caureja.
- Pastiprināta vai samazināta ēstgriba.
- Sāpes muskuļos.
- Kaulu blīvuma samazināšanās vai to trausluma palielināšanās (osteoporoze), kas dažos gadījumos var izraisīt kaulu lūzumus. (skatīt 3.sadaļu "Novērošana {Piešķirtais nosaukums} terapijas laikā").
- Depresija.
- Palielināta ķermeņa masa.
- Matu izkrišana.
- Paaugstināts asinsspiediens (hipertensija).
- Sausa āda.
- Asiņošana no maksts.

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums izpaužas smagi, informējiet savu ārstu.

Citas blakusparādības sastopamas retāk. Šīs blakusparādības attīstās 1 līdz 10 no katriem 1 000 pacientiem.

- Nervu sistēmas darbības traucējumi, piemēram, trauksme, nervozitāte, aizkaitināmība, miegainība, atmiņas traucējumi, bezmiegs.
- Jušanas, īpaši taustes, traucējumi.
- Redzes traucējumi, piemēram, miglaina redze, acu kairinājums.
- Sirdsklauves, paātrināta sirdsdarbība.
- Ādas bojājumi, piemēram, nieze (nātrene).
- Izdalījumi no maksts vai maksts sausums.
- Sāpes vēderā.
- Locītavu stīvums (artrīts).
- Sāpes krūtīs.
- Drudzis.
- Slāpes, garšas sajūtu traucējumi, sausums mutē.
- Gļotādu sausums.
- Ķermeņa masas zudums.
- Urīnizvadsistēmas infekcija, bieža urinēšana.
- Klepus.
- Paaugstināts enzīmu līmenis.

Ja kāda no šīm blakusparādībām Jums izpaužas smagi, informējiet savu ārstu.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

5. Kā uzglabāt {Piešķirtais nosaukums}

[Aizpilda nacionāli]

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko X satur

- Aktīvā viela ir letrozols. Viena tablete satur 2,5 mg letrozola.
- Citas sastāvdaļas ir [Aizpilda nacionāli]

X ārējais izskats un iepakojums

[Aizpilda nacionāli]

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]

Šīs zāles Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrētas ar šādiem nosaukumiem:

[Skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

[Aizpilda nacionāli]