

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Femara, 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg letrosooli.

INN. *Letrozolum*

Iga tablett sisaldab 61,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Tumekollane, ümmargune, kergelt kaksikkumer, kaldu servadega õhukese polümeerikattega tablett. Ühel küljel on märgistus „FV“, teisel küljel „CG“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Varases staadiumis hormoonretseptor-positiivse invasiivse rinnavähi adjuvantravi postmenopausis naistel.
- Hormoonsõltuva invasiivse rinnavähi laiendatud adjuvantravi postmenopausis naistel, kes on saanud standardset adjuvantravi tamoksifeeniga eelneva 5 aasta jooksul.
- Kaugelearenenud hormoonsõltuva rinnavähi esimese rea ravim postmenopausis naistel.
- Kaugelearenenud rinnavähi retsidiivi või progresseeruva haiguse ravi naistel, kellel on loomulikule postmenopausile või kunstlikult indutseeritud postmenopausile iseloomulik endokriinne seisund ning keda on varem ravitud antiöstrogeensete ravimitega.
- Hormoonretseptor-positiivse, HER-2 negatiivse rinnavähi neoadjuvantravi postmenopausis naistel, kui keemiaravi 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 Femara annus on 2,5 mg üks kord ööpäevas. Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel peab ravi Femara-ga jätkuma kuni kasvaja progresseerumiseni.

Adjuvantravi ja laiendatud adjuvantravi korral peab ravi Femara-ga jätkuma kuni 5 aastat või kuni kasvaja retsidiivi ilmnemiseni, ükskõik kumb neist tekib esimesena.

Adjuvantravi korral võib kaaluda ka järjestikuse ravi skeemi (letrosool 2 aastat, millele järgneb

tamoksifeen 3 aastat) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Neoadjuvantravi korral tuleb Femara võtmist jätkata 4...8 kuud kasvaja optimaalse vähenemise saavutamiseks. Kui ravivastus ei ole ootuspärane, siis tuleb Femara võtmine lõpetada ning kavandada kirurgiline ravi ja/või arutada patsiendiga edasisi ravivõimalusi.

Lapsed

Femara-t ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel. Femara 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

Femara annuse kohandamine ei ole vajalik neerupuudulikkusega patsientidel, kellel 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

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

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Menopausi staatus

Patsientidel, kelle menopausaalne staatus ei ole selge, peab enne ravi alustamist Femara-ga määrama luteiniseeriva hormooni (LH), folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ja/või östradiolisisalduse. Femara-t võivad võtta ainult postmenopausile iseloomuliku endokriinse staatusega naised.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Toime luudele

Femara on tugevatoimeline östrogenisisaldust vähendav aine. Naised, kellel on esinenud osteoporoosi ja/või luumurde või kes on suurema osteoporoosi riskiga, peavad enne adjuvantravi või laiendatud adjuvantravi alustamist läbima luu mineraalse tiheduse mõõtmised ning neid peab jälgima nii ravi ajal letroooliga 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 (letroool 2 aastat, millele järgneb tamoksifeen 3 aastat) (vt lõigud 4.2, 4.8

ja 5.1).

Muud hoiatused

Femara 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 Femara soovitatav patsientidele, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, raske laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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, klopidogreel).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Perimenopausaalse staatusega või viljastumisvõimelised naised

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

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Femara on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Femara omab minimaalset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kuna Femara

kasutamisel on täheldatud väsimust ja pearinglust ning aeg-ajalt on teatatud unisusest, siis peab autojuhtimisel või masinatega töötamisel olema ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Femara kõrvaltoimete sagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel.

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

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

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

Kõrvaltoimed tabeli kujul

Femara kõrvaltoimete sagedused põhinevad peamiselt kliiniliste uuringute andmetel.

Tabelis 1 esitatud järgmised Femara kõrvaltoimed põhinevad kliiniliste uuringute andmetel ja turuletulekujärgsetel teadetel.

Tabel 1

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

Infektsioonid ja infestatsioonid

Aeg-ajalt: Kuseteede infektsioon

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

Aeg-ajalt: Kasvajast tingitud valu¹

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: Leukopeenia

Immuunsüsteemi häired

Teadmata: Anafülaktiline reaktsioon

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: Hüperkolesteroleemia

Sage: Isutus, suurenenud söögiisu

Psühhiaatrilised häired

Sage: Depressioon

Aeg-ajalt: Ärevus (sealhulgas närvilisus), ärrituvus

Närvisüsteemi häired

Sage: Peavalu, pearinglus

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

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: Kae, silma ärritus, ähmane nägemine

Südame häired

Aeg-ajalt: Südamepekslemine¹, tahhükardia, isheemilised kardiaalsed tüsistused (sealhulgas esmakordselt tekkinud või süvenev stenokardia, kirurgilist ravi vajav stenokardia, südamelihaseinfarkt ja müokardiisheemia)

Vaskulaarsed häired

Väga sage:	Kuumahood
Sage:	Hüpertensioon
Aeg-ajalt:	Tromboflebiit (sealhulgas pindmiste ja süvaveenide tromboflebiit).
Harv:	Kopsuemboolia, arteriaalne tromboos, ajuinfarkt

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt:	Düspnoe, köha
------------	---------------

Seedetrakti häired

Sage:	Iiveldus, düspepsia ¹ , kõhukinnisus, kõhuvalu, kõhulahtisus, oksendamine
Aeg-ajalt:	Suukuivus, stomatiit ¹

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt:	Maksaensüümide aktiivsuse tõus
Teadmata:	Hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage:	Suurenenud higistamine
Sage:	Alopeetsia, lööve (sealhulgas erütematoosne, makulopapulaarne, psoriaasilaadne ja vesikulaarne lööve), kuiv nahk
Aeg-ajalt:	Sügelus, urtikaaria
Teadmata:	Angioödeem, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Väga sage:	Liigesevalu
Sage:	Lihaskoevalu, luuvalu ¹ , osteoporoos, luumurrud
Aeg-ajalt:	Liigese põletik

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt:	Sagenenud urineerimine
------------	------------------------

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage:	Verejooks tupest
Aeg-ajalt:	Tupevoolus, tupekuivus, rindade valu

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage:	Väsimus (sealhulgas asteenia, halb enesetunne)
Sage:	Perifeersed tursed
Aeg-ajalt:	Üldised tursed, limaskestade kuivus, janu, palavik

Uuringud

Sage:	Kehakaalu tõus
Aeg-ajalt:	Kehakaalu langus

¹ Ainult metastaasidega haigetel teatatud kõrvaltoimed

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

Tabel 2 Adjuvantne monoterapia Femara versus tamoksifeeni monoterapia – oluliste erinevustega kõrvaltoimed

	Femara, esinemissageduse määr	Tamoksifeen, esinemissageduse määr
Luumurd	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporoos	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Trombemboolilised tüsistused	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Müokardiinfarkt	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Endomeetriumi hüperplaasia/ endomeetriumi vähk	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)

Märkus: Ravi kestuse mediaanväärtus on 60 kuud. Teatamise perioodi moodustab raviage pluss 30 päeva pärast ravi lõpetamist.
Sulgudes olevad protsendid näitavad kõrvaltoimete esinemissagedust mistahes ajahetkel pärast randomiseerimist, sisaldades ka uuringujärgset raviperioodi. Jälgimisperioodi pikkuse mediaanväärtus oli 73 kuud.

Tabel 3 Järjestikune ravi versus Femara monoterapia – oluliste erinevustega kõrvaltoimed

	Femara monoterapia	Femara->tamoksifeen	Tamoksifeen->Femara
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 Femara monoterapiaga
** Oluliselt rohkem kui Femara monoterapiaga
Märkus: Teatamise periood on raviage või 30 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südamega seotud kõrvaltoimed

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

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

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

Luudega seotud kõrvaltoimed

Luudega seotud ohutusandmeid adjuvantravi korral, vaadake palun tabelist 2.

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

4.9 Üleannustamine

On teatatud üksikutest Femara üleannustamise juhtudest.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Endokrinoloogilineravi. Hormoonide antagonist ja nende sarnased ained: aromataasi inhibiitor, ATC-kood: L02BG04.

Farmakodünaamilised toimed

Kui kasvajakude kasv sõltub östrogeenide olemasolust ja kui kasutatakse endokrinoloogilist ravi, siis on kasvujavastase toime saavutamise eeltingimuseks östrogeeni vahendatud kasvu stimuleerimise peatamine. Postmenopausis naiste organismis toodetakse östrogeene peamiselt ensüüm aromataasi abil, mis muudab neerupealise androgeenid – peamiselt androsteendiooni ja testosterooni – östrooniks ja östradiooliks. Seega, östrogeeni biosünteesi allasurumist perifeersetes kudedes ja kasvajakoes endas on võimalik saavutada ensüüm aromataasi spetsiifilise inhibeerimise kaudu.

Letrosool on mittesteroidne aromataasi inhibiitor. See inhibeerib ensüüm aromataasi seondudes konkureerivalt tsütokroom P450 aromataasi heemiga, mille tõttu väheneb östrogeeni biosüntees kõigis kudedes, kus seda esineb.

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

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

Letrosool on väga spetsiifiline aromataasi aktiivsuse inhibiitor. Neerupealiste steroidogeneesi häireid 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 pärast 6 ja 12.nädalat kestnud ravi annustega 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg ja 5 mg, ei näidanud mingit aldosterooni või kortisooli produktsiooni vähenemist. Seega puudub vajadus glükokortikoidide või mineralokortikoidide täiendava manustamise 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. Letrosool ei mõjuta LH ja FSH plasmasisaldust patsientidel, samuti ei mõjuta see kilpnäärme funktsiooni TSH, T4 ja T3 analüüside alusel.

Adjuvantravi

Uuring BIG 1-98

BIG 1-98 oli mitmekeskuseline topeltpime uuring, kus enam kui 8000 postmenopausis varases staadiumis hormoonretseptor-positiivse rinnavähiga naist randomiseeriti ühte järgnevatest ravirühmadest: A. tamoksifeen 5 aastat; B. Femara 5 aastat; C. tamoksifeen 2 aastat, millele järgnes

Femara 3 aastat; D. Femara 2 aastat, millele järgnes tamoksifeen 3 aastat.

Esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba elulemus (*disease-free survival*, DFS) ning teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid aeg kaugmetastaaside tekkeni (*distant metastasis*, TDM), kaugmetastaasidevaba elulemus (*distant disease-free survival*, DDFS), üldine elulemus (*overall survival*, OS), süsteemne haigusvaba elulemus (*systemic disease-free survival*, SDFS), invasiivne kontralateraalne rinnavähk ja aeg rinnavähi retsidiivini.

Efektiivsuse tulemusnäitajad jälgimisperioodil, mille mediaanväärtus on 26 kuud ja 60 kuud
Tabelis 4 toodud andmed peegeldavad esmase põhianalüüsi (*Primary Core Analysis*, PCA) tulemusi, mis põhinevad monoterapia ravirühmadel (A ja B) ning kahel ravimit vahetanud rühmal (C ja D) raviperioodil, mille mediaanväärtus on 24 kuud ja jälgimisperioodil, mille mediaanväärtus on 26 kuud ning raviperioodil, mille mediaanväärtus on 32 kuud ja jälgimisperioodil, mille mediaanväärtus on 60 kuud.

Vie aasta DFS-i määr oli 84% Femara ja 81,4% tamoksifeeni puhul.

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

	Esmane põhianalüüs					
	Jälgimisperioodi mediaanväärtus 26 kuud			Jälgimisperioodi mediaanväärtus 60 kuud		
	Femara N = 4003	Tamoksifeen N = 4007	HR ¹ (95% CI) P	Femara N = 4003	Tamoksifeen N = 4007	HR ¹ (95% CI) P
Haigusvaba elulemus (esmane) - tüsistused (uuringu-protokolli definitsiooni järgi ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Üldine elulemus (teisene)	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 randomiseerimise ja kemoterapia kasutamise suhtes (jah/ei)

² DFS tüsistused: lokoregionaalne taasteke, kaugmetastaasid, invasiivne kontralateraalne rinnavähk, teisene (mitterinna) primaartuumor, surm mis tahes põhjusel ilma eelneva kasvajaga seotud tüsistusteta.

Tulemused jälgimisperioodil, mille mediaanväärtuseks on 73 kuud (ainult monoterapia ravirühmad)
Monoterapia ravirühmade analüüsi (*Monotherapy Arms Analysis*, MAA) pikaajalise ravi tulemused Femara monoterapia efektiivsuse kohta võrreldes tamoksifeeni monoterapiaga (adjuvantravi kestus e mediaanväärtus 5 aastat) on esitatud tabelis 5.

Tabel 5 Monoterapia ravirühmade analüüs: haigusvaba elulemus ja üldine elulemus jälgimisperioodil, mille mediaanväärtus on 73 kuud (ravikavatsuslik populatsioon)

	Femara N = 2463	Tamoksifeen N = 2459	Riskisuhe ¹ (95% CI)	p-väärtus
Haigusvaba elulemuse tüsistused (esmane) ²	509	565	0,88 (0,78, 0,99)	0,03
Aeg kaugmetastaaside tekkeni (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 analüüs ³	509	543	0,85 (0,75, 0,96)	
OS-i tsenseeritud analüüs ³	303	338	0,82 (0,70, 0,96)	

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

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

³ Tamoksifeeni ravirühma juhud tsenseeriti pärast selektiivset üleviimist letrosoolravile

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

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

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

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

¹ Uuringuprotokollid definitsioon, sealhulgas teised mitterinnaga seotud primaartuumorid pärast ravi vahetamist/pärast kahe aasta möödumist

² Kohandatud kemoterapia kasutamise suhtes

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

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

	Letrosool → Tamoksifeen	Letrosool
Patsientide arv	1540	1546
DFS-i tüsistustega patsientide arv (uuringuprotokollid definitsioon)	236	248
Riskisuhe ¹ (99% CI)	0,96 (0,76, 1,21)	
	Letrosool → Tamoksifeen	Tamoksifeen ²
Patsientide arv	1540	1548
DFS tüsistustega patsientide arv (uuringuprotokollid definitsioon)	236	269
Riskisuhe ¹ (99% CI)	0,87 (0,69, 1,09)	

¹ Kohandatud kemoterapia kasutamise suhtes (jah/ei)

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

Uuring D2407

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

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

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

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

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

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

Laiendatud adjuvantravi (MA-17)

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

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

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

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

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

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

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

HR = riskisuhe; CI = usaldusvahemik

¹ Kui pimeuuring 2003. aastal muudeti mittepimeuuringuks, läks 1551 randomiseeritud platseeborühma patsienti (60% patsientidest, kes olid sobivad ravi vahetamiseks, st need, kes olid haigusvabad) üle letrosoolile randomiseerimisjärgsel perioodil, mille mediaanväärtus oli 31 kuud.. Siin esitatud analüüs ei võta arvesse selektiivset ravivahetust.

² Stratifitseeritud retseptori staatuse, lümfisõlmede haaratuse staatuse ning eelneva adjuvantse kemoteraapia alusel.

³ Haigusvaba elulemuse definitsioon uuringuprotokollis: haiguse lokoregionaalne retsidiiv, kaugmetastaasid või kontralateraalne rinnavähk.

⁴ Uuringu analüüs, milles jälgimisperioodi ajad on platseeborühmas tsenseeritud ravivahetuse kuupäevaga (kui see toimus).

⁵ Jälgimisperioodi mediaanväärtus on 62 kuud.

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

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

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

Kaasajastatud elukvaliteedi alamuuringus ei leitud raviskeemide vahel olulisi erinevusi ei füüsilise komponendi summaarse skoori ega vaimse komponendi summaarse skoori osas ega SF-36 skaala mis tahes teiste alajaotuste skooride osas. MENQL skaalal oli oluliselt suurem osa naisi Femara

ravirühmas kui platseeborühmas häiritud (üldiselt ravi esimesel aastal) östrogeeni puudusest tingitud sümptomitest – kuumahoogudest ja tupekuivusest. enamikku naisi. Lihavalu oli sümptom, mis häiris mõlemasse ravirühma kuuluvaid enamikku patsientidest ning statistiliselt oluline erinevus ilmnis platseebo kasuks.

Neoadjuvantravi

Topeltpimedas uuringus (P204) randomiseeriti 337 postmenopausis rinnavähiga patsienti 4 kuu vältel kas 2,5 mg Femara-t või tamoksifeeni saanud rühmadesse. Uuringu lähtetasemel oli kõigil patsientidel tegemist kasvajate staadiumiga T2–T4c, N0–2, M0, ER ja/või PgR-positiivne ning ühelgi patsiendil ei saanud kasutada rinnanääret säilitavat kirurgilist ravi. Kliinilise hinnangu järgi täheldati objektiivset ravivastust 55% patsientidest Femara-rühmas ja 36% tamoksifeenirühmas ($p < 0,001$). Seda tulemust kinnitasid järjekindlalt ka ultraheliuuring (Femara 35% vs. tamoksifeen 25%, $p = 0,04$) ja mammograafia (Femara 34% vs. tamoksifeen 16%, $p < 0,001$). Rinnanääret säilitav operatsioon viidi läbi üldse 45% patsientidest letrosoolirühmas vs. 35% patsientidest tamoksifeenirühmas ($p = 0,02$). Nelja kuu jooksul preoperatiivse raviperioodi vältel esines kliinilise hinnangu alusel haiguse progresseerumist 12% patsientidest Femara rühmas ja 17% tamoksifeenirühmas.

Esimese rea ravi

Femara (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 Tulemused jälgimisperioodi kohta, mille mediaanväärtus oli 32 kuud

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

Aeg haiguse progresseerumiseni oli oluliselt pikem ja objektiivne ravivastus oli oluliselt parem letrosooli kasutamisel ja see ei sõltunud sellest, kas adjuvantravi antiöstrogeenidega oli tehtud või mitte. Aeg haiguse progresseerumiseni oli letrosoolirühmas oluliselt pikem ega sõltunud haiguse põhikolde asukohast. Aeg, mille mediaanväärtus progresseerumiseni oli ainult pehmete kudede haigusega patsientidel Femara-rühmas 12,1 kuud ja tamoksifeenirühmas 6,4 kuud ning vistseraalsete metastaasidega patsientidel Femara-rühmas oli mediaanväärtus 8,3 kuud ja tamoksifeenirühmas 4,6 kuud.

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

Kaugelearenenud rinnavähi esimese rea ravi Femaraga andis üldise elulemuse mediaanväärtuses 34 kuud võrreldes 30 kuuga tamoksifeenirühmas (logaritmiline astaktest $p = 0,53$, mitteoluline). Puuduvat eelist üldisele elulemusele Femara-rühmas võib selgitada võimalusega vahetada uuringu käigus ravi.

Teise rea ravi

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

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

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

Rinnavähk meestel

Femara kasutamist meeste rinnavähi puhul ei ole uuritud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Letrosool imendub seedetraktist kiiresti ja täielikult (keskmine absoluutne biosaadavus: 99,9%). Toit vähendab veidi imendumise kiirust (keskmine t_{max} 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 vähest mõju imendumisele ei peeta kliiniliselt oluliseks ja seetõttu võib letrosooli manustada sõltumata toidukordadest.

Jaotumine

Letrosool seondub plasmavalkudega ligikaudu 60%, peamiselt albumiiniga (55%). Erütrotsüütides on letrosooli kontsentratsioon ligikaudu 80% plasmakontsentratsioonist. Pärast 2,5 mg ^{14}C -märgistatud letrosooli manustamist moodustas ligikaudu 82% plasma radioaktiivsusest muutumatu letrosool. Seetõttu on süsteemne ekspositsioon metaboliitidele madal. Letrosool jaotub kiiresti ja ulatuslikult kudesse. Püsikontsentratsiooni tingimustes on jaotusruumala ligikaudu $1,87 \pm 0,47$ 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 (ligikaudu 90 l/h). Letrosooli konverteerivad selleks metaboliidiks tsütokroom P450 isoensüümid 3A4 ja 2A6. Ainult väike osa eritub väheste identifitseerimata metaboliitidena ning otsene eritumine neerude kaudu ja roojaga omavad vaid väikest rolli letrosooli üldises eritumises. 2 nädalat pärast 2,5 mg ^{14}C -märgistatud letrosooli manustamist tervetele vabatahtlikele postmenopausis naistele oli radioaktiivsus määratav uriinis $88,2 \pm 7,6\%$ ja roojas $3,8 \pm 0,9\%$. Kuni 216 tundi pärast manustamist moodustas uriinis määratud radioaktiivsusest vähemalt 75% ($84,7 \pm 7,8\%$ annusest) karbinoolmetaboliidi glükuroniid, ligikaudu 9% kaks identifitseerimata metaboliiti ja 6% muutumatul kujul letrosool.

Terminaalne poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 2 päeva. 2,5 mg manustamisel ööpäevas saavutatakse püsikontsentratsioon 2...6 nädalaga. Plasmakontsentratsioon püsikontsentratsiooni tingimustes on ligikaudu 7 korda suurem kui pärast ühekordset 2,5 mg manustamist mõõdetud kontsentratsioon, seejuures on see 1,5...2 korda suurem kui võiks oodata püsikontsentratsiooni väärtust pärast ühekordset manustamist, mis viitab letrosooli kergele mittelinearsele farmakokineetikale kui ööpäevas manustada 2,5 mg. Kuna püsikontsentratsioon saavutatakse teatud aja jooksul, siis kokkuvõttes ei esine pidevat letrosooli kumuleerumist.

Patsientide erirühmad

Eakad

Vanusel puudus mõju letrosooli farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Uuringus, milles osales neerufunktsiooni erineva tasemega 19 vabatahtlikku (24 h kreatiniini kliirens 9...116 ml/min) ei ilmnud mõju letrosooli farmakokineetikale pärast ühekordset 2,5 mg ravimi manustamist.

Maksakahjustus

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mitmetes tavapäraste loomaliikidega läbiviidud prekliinilised ohutuse uuringud ei ole näidanud süsteemset toksilisust või toksilisust sihtorgani suhtes.

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

Kuni 12 kuud kestnud korduva manustamisega toksilisuse uuringutes rottide ja koertega täheldati peamiselt vaid toimeaine 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.

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat,

Mikrokristalliline tselluloos,
Maisitärklis,
Naatriumitärklisglülolaat,
Magneesiumstearaat,
Kolloidne veevaba ränidioksiid.

Tableti kate:

Hüpromelloos,
Talk,
Makrogool 8000,
Titaandioksiid (E171),
Kollane raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVDC/alumiiniumblistrid.

Pakendi suurused: 10 (1x10), 14 (1x14), 28 (2x14), 30 (3x10) ja 100 (10x10) õhukese polümeerikattega tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Finland Oy,
Metsänneidonkuja 10
FIN-02130, Espoo,
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

246799

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.02.1999/4.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2014