

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LETROKS 2,5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Letrozol 2,5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir) 40 mg
Lesitin (soya) (E 322) 0,04 mg
Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film-kaplı tabletler.

Beyaz yuvarlak film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Letrozol hormon reseptörü negatif hastalıkta endike değildir.

Letrozol aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Postmenopozal, hormon reseptörü (estrogen (ER) ve/veya progesteron (PR) reseptörü) pozitif, erken evre invazif meme kanseri olan kadınların adjuvan tedavisinde,
- Postmenopozal, hormon reseptörü (ER ve/veya PR reseptörü) pozitif daha önce standart (5 yıl süre ile) tamoksifen kullanmış erken evre invazif meme kanserli hastalarda, uzamış adjuvan tedavide,
- Metastatik ve lokal, ileri meme kanserli, hormon reseptörü (ER ve/veya PR) pozitif, postmenopozal durumdaki kadın hastalarda ilk basamak tedavide endikedir.
- Ayrıca, tamoksifen tedavisinden sonra relaps ya da progresyon gösteren meme kanseri bulunan postmenopozal durumdaki kadınların tedavisinde de endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

Yetişkinlerde, LETROKS'un önerilen dozu günde bir defa 2,5 mg'dır. Adjuvan ve uzatılmış adjuvan tedavide LETROKS tedavisine 5 yıl ya da hastalık nüksedinceye kadar (hangisi önce gerçekleşirse) devam edilmelidir. Adjuvan ortamda tamoksifene karşı letrozol ile yapılan geniş bir pilot çalışmada, 5 yıl boyunca sürekli letrozol uygulamasıyla karşılaştırıldığında bu tedavilerin ardışık uygulamasıyla etkililik ve güvenilirlik açısından bir yarar elde edilememiştir. Metastatik hastalığı olan kadınlarda LETROKS ile tedaviye, tümörde progresyon görülene kadar devam edilmelidir.

Doktora danışmadan kullanılmamalıdır. Doktor tarafından başka bir şekilde tavsiye edilmediği takdirde yukarıda belirtilen dozda kullanılır.

Uygulama şekli

LETROKS ağız yoluyla alınmalıdır ve gıdanın emilim miktarı üzerinde bir etkisi olmadığı için aç ya da tok olarak alınabilir.

LETROKS, günde bir kez ve tercihen her gün aynı saatte kullanılmalıdır.

Unutulan doz hasta tarafından hatırlandığında en kısa zamanda alınmalıdır. Bununla birlikte, bir sonraki dozun zamanı çok yakın ise unutulmuş doz atlanmalı ve hasta düzenli doz şemasına geri dönmelidir. 2.5 mg olarak önerilen günlük dozların üzerine çıkıldığında sistemik maruziyette orantılı olmayan bir artış olması nedeniyle dozlar ikiye katlanmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Kreatinin klerensinin (KLkr) ≥ 10 mL/dak olduğu böbrek yetmezliği hastalarında LETROKS dozunda bir ayarlama yapılması gerekli değildir. KLkr < 10 mL/dak olan böbrek yetmezliği olgularıyla ilgili yeterli veri yoktur (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafiften ortaya değişen düzeyde karaciğer yetmezliği (Child- Pugh skoru A ya da B) bulunan hastalarda LETROKS dozunda bir ayarlama yapılması gerekli değildir. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili yeterli veri yoktur, ancak ağır karaciğer bozukluğu (Child- Pugh skoru C) olan hastalar yakın takip altında tutulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon: Çocuklar ve adolesanlarda LETROKS kullanılması önerilmez. LETROKS'un çocuklar ve 17 yaşına kadar olan adolesanlardaki güvenlilik ve etkililiği henüz ortaya konmamıştır. Sınırlı veri vardır ve pozoloji açısından öneri yapılamamaktadır.

Geriatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde letrozole ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Premenopozal endokrin durumundaki kadınlarda,
- Gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir.(bkz. Bölüm 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Menopozal durum

Menopozal durumu belirsiz olan hastalarda LETROKS ile tedaviye başlamadan önce lüteinleyici hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH) ve/veya östradiol düzeyleri ölçülmelidir. Sadece postmenopozal endokrin durumunda olan kadınlar LETROKS almalıdır.

Böbrek yetmezliği

LETROKS kreatinin klerensi < 10 mL/dak olan hastalarda araştırılmamıştır. Muhtemel risk/yarar durumu bu tür hastalara LETROKS verilmeden önce dikkatle düşünülmelidir.

Karaciğer yetmezliği

Şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh skoru C) olan hastalarda, sistemik maruziyet ve terminal yarılanma ömrü sağlıklı gönüllülere kıyasla yaklaşık iki katıdır. Bundan dolayı, bu tür hastalar yakın gözetim altında tutulmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

Kemik etkileri

LETROKS güçlü bir östrojen düşürücü ajandır. Osteoporoz ve/veya kırık öyküsü olan ya da osteoporoz açısından daha yüksek risk altında olan kadınlar, adjuvan ve uzamış adjuvan tedavisi başlamadan önce kemik mineral yoğunluğunu ölçtürmelidir ve letrozol ile tedavi sırasında ve sonrasında izlem yapılmalıdır. Uygun şekilde osteoporozla yönelik tedavi veya profilaksiye başlanmalı ve dikkatle izlenmelidir. Adjuvan koşullarında, hastanın güvenlik profiline bağlı olarak ardışık bir tedavi planı da düşünülebilir (2 yıl letrozol, ardından 3 yıl tamoksifen) (Bkz. Bölüm 4.8 ve Bölüm 5.1).

Tendonit ve tendon rüptürü

Tendonit ve tendon rüptürleri (seyrek) görülebilir. Etkilenen tendon için hastaların yakın takibi ve uygun önlemler (örn. immobilizasyon) başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Diğer uyarılar

LETROKS'un tamoksifen, diğer anti-östrojenler veya östrojen içeren terapilerle birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır, çünkü bu maddeler letrozolün farmakolojik etkisini azaltabilir. (bkz. Bölüm 4.5).

Bu tıbbi ürün laktoz içerir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

LETROKS lesitin (soya) ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Letrozol metabolizmasına kısmen CYP2A6 ve CYP3A4 aracılık etmektedir. CYP450 enzimlerinin zayıf ve spesifik olmayan bir inhibitörü olan simetidin, letrozolün plazma konsantrasyonlarını etkilememiştir. Güçlü CYP450 inhibitörlerinin etkisi bilinmemektedir.

LETROKS'un östrojenler ve tamoksifen hariç diğer anti-kanser ajanları ile kombinasyon halinde kullanımına ilişkin günümüz itibariyle klinik deneyim bulunmamaktadır. Tamoksifen, diğer anti-östrojenler veya östrojen içeren tedaviler letrozolün farmakolojik aktivitesini hafifletebilirler. Ek olarak, tamoksifenin letrozol ile bir arada uygulanmasının, letrozolün plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Letrozolün tamoksifen, diğer anti-östrojenler veya östrojenler ile bir arada uygulanmasından kaçınılmalıdır.

In vitro ortamda letrozol, sitokrom P450 izoenzimleri 2A6'yı ve orta dereceli olmak üzere 2C19'u inhibe eder fakat bunun klinik anlamı bilinmemektedir. Bu nedenle letrozol, eliminasyonu temelde bu izoenzimlere bağlı olan ve terapötik indeksi dar olan tıbbi ürünlerle (örn. fenitoin, klopidrogel) bir arada verilirken dikkatli olmak gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

LETROKS sadece menopoz sonrası durumu açıkça belirlenmiş kadınlarda kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Tedavinin başlangıcında net bir postmenopozal duruma rağmen LETROKS ile tedavi sırasında yumurtalık fonksiyonunun geri döndüğü kadınlara ilişkin raporlar bulunduğundan, hekimin gerekli hallerde yeterli doğum kontrolü konusunu hastayla görüşmesi gerekir.

Gebelik dönemi

LETROKS, gebelik döneminde kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 5.3).

Pazarlama sonrası raporlarda Letrozol alan annelerle ilgili olarak spontan düşük ve bebeklerde kongenital anomaliler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Hayvanlar üzerindeki çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir.

Letrozolün gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Letrozolün maruz kalmış gebe kadınlarda izole doğum kusuru vakaları (labial füzyon, belirsiz genitalya) bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi

LETROKS, emzirme döneminde kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3). LETROKS'un anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yeni doğan/çocuklar için risk göz ardı edilmemelidir.

Üreme yeteneđi/Fertilite

Letrozolün farmakolojik etkisi, aromataz inhibisyonu yoluyla östrojen üretimini azaltmak şeklindedir. Premenopozal kadınlarda östrojen sentezinin inhibisyonu, ters etkiyle gonadotropin (LH, FSH) düzeylerinde bir artışa yol açar. Artan FSH düzeyleri de folüküler büyümeyi uyarır ve ovülasyonu tetikleyebilir.

4.7. Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

LETROKS, araç ve makine kullanımını üzerinde minör etkiye sahiptir. LETROKS kullanımını ile yorgunluk ve sersemlik hali gözlemlenmiş ve yaygın olmayan sıklıkla uyuklama hali bildirilmiş olduğundan, araç ve makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

LETROKS için advers reaksiyonların sıklıkları temelde klinik çalışmalardan toplanan verilere dayanmaktadır.

Metastatik hastalıkta letrozol ile tedavi edilmiş olan hastaların üçte biri kadarı ve adjuvan koşullarda ve ayrıca uzatılmış adjuvan koşullarında hastaların yaklaşık %80'i advers olaylar deneyimlemiştir. Advers reaksiyonların çoğunluğu tedavinin ilk birkaç haftası sırasında meydana gelmiştir.

Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar sıcak basması, hiperkolesterolemi, artralji, yorgunluk, terlemede artış ve bulantı olmuştur.

LETROKS ile görülebilecek önemli ek advers reaksiyonlar şunlardır: osteoporoz ve/veya kemik kırıkları gibi kemik olayları ve kardiyovasküler olaylar (serebrovasküler ve tromboembolik olaylar dahil). Bu advers reaksiyonların sıklık kategorisi aşağıda tarif edilmektedir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın olmayan: İdrar yolu enfeksiyonu

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) benign ve malign neoplazmalar:

Yaygın olmayan: Tümör ağrısı¹

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Lökopeni

Bağıışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Çok yaygın: Hiperkolesterolemi

Yaygın: İştah artışı, iştah azalması

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın: Depresyon

Yaygın olmayan: Anksiyete (asabiyet dahil), irritabilite

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın olmayan: Somnolans, uykusuzluk, bellek bozukluğu, dizestezi (parestezi ve hipoestezi dahil), tat alma duyusu bozuklukları, serebrovasküler olay, karpal tünel sendromu

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan: Katarakt, göz irritasyonu, bulanık görme

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın: Palpitasyonlar¹,

Yaygın olmayan: Taşikardi, iskemik kardiyak olaylar (yeni ya da kötüleşen angina, cerrahi gerektiren angina, miyokard infarktüsü ve miyokardiyal iskemi içerir)

Vasküler hastalıklar:

Çok yaygın: Sıcak basmaları

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Tromboflebit (yüzeysel ve derin tromboflebit dahil)

Seyrek: Akciğer embolisi, arter trombozu, serebrovasküler infarkt

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Dispne, öksürük

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Bulantı, kusma, dispepsi¹, kabızlık, ishal, karın ağrısı

Yaygın olmayan: Stomatit¹, ağız kuruması

Hepato-biliyer hastalıklar:

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde yükselme, hiperbilirubinemi, sarılık

Bilinmiyor: Hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok yaygın: Terleme artışı

Yaygın: Alopesi, cilt kuruluğu, döküntü (eritematöz, makülopapüler, psoriaform ve veziküler döküntüler dahil)

Yaygın olmayan: Kaşıntı, ürtiker

Bilinmiyor: Anjiyoödem, toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Çok yaygın: Eklem ağrısı

Yaygın: Kas ağrısı, kemik ağrısı¹, osteoporoz, kemik kırıkları, artrit

Yaygın olmayan: Tendonit

Seyrek: Tendon rüptürü

Bilinmiyor: Tetik parmak

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Sık idrara çıkma

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Yaygın: Vajinal kanama

Yaygın olmayan: Vajinal akıntı, vajinada kuruma, meme ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Yorgunluk (asteni ve kırıklık dahil)

Yaygın: Periferik ödem, göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Genel ödem, pireksi, mukoza kuruması, susama hissi

Araştırmalar:

Yaygın: Kilo artışı

Yaygın olmayan: Kilo kaybı

¹Sadece metastatik evrede raporlanmış istenmeyen etkiler

Adjuvan tedavi sırasında özellikle farklı frekanslarda bazı yan etkiler bildirilmiştir. Aşağıdaki tablolar, Letrozol'e karşı tamoksifen monoterapisi ve Letrozol-Tamoksifen ardışık tedavi terapisinde önemli farklılıklar hakkında bilgi vermektedir:

Tablo 1. Tamoksifen monoterapisine karşı adjuvan Letrozol monoterapi - önemli farklılıklara sahip istenmeyen olaylar

	Letrozol, etki oranı		Tamoksifen, etki oranı	
	N=2448		N=2447	
	Tedavi sırasında (Medyan 5 y)	Randomizasyondan sonra herhangi bir zaman (Medyan 8y)	Tedavi sırasında (Medyan 5 y)	Randomizasyondan sonra herhangi bir zaman (Medyan 8y)
Kemik kırığı	%10,2	%14,7	%7,2	%11,4
Osteoporoz	%5,1	%5,1	%2,7	%2,7
Tromboembolik olaylar	%2,1	%3,2	%3,6	%4,6

Miyokard enfarktüsü	%1	%1,7	%0,5	%1,1
Endometrial hiperplazi/ Endometrial kanser	%0,2	%0,4	%2,3	%2,9

“Tedavi sırasında” son dozdan 30 gün sonra oluşur. “Herhangi bir zaman”, tamamlandıktan ya da çalışma tedavisinin kesilmesinden sonraki takip süresini içerir. Farklılıklar risk oranlarına ve % 95 güven aralığına dayanıyordu.

Tablo 2. Letrozol monoterapiye karşı sıralı tedavi - önemli farklılıklara sahip istenmeyen olaylar

	Letrozol mono terapi	Letrozol->Tamoksifen	Tamoksifen->Letrozol
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 yıl	2 yıl-> 3 yıl	2 yıl-> 3 yıl
Kemik kırığı	%10	%7,7*	%9,7
Endometrial proliferatif bozukluklar	%0,7	%3,4**	%1,7**
Hiperkolesterolemi	%52,5	%44,2*	%40,8*
Ateş basması	%37,6	%41,7**	%43,9**
Vajinal kanama	%6,3	%9,6**	%12,7**

* Letrozol monoterapisinden önemli ölçüde daha az

** Letrozol monoterapisinden önemli ölçüde daha fazla

Raporlama süresi tedavi sırasında veya tedaviyi durdurmanın 30 günü içindedir.

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonların tanımı

Kardiyak advers reaksiyonlar

Adjuvan ortamda, Tablo 2'de sunulan verilere ek olarak letrozol ve tamoksifen için sırasıyla şu advers olaylar bildirilmiştir (medyan tedavi süresi 5 yıl): cerrahi gerektiren angina (%1.0 vs. %1.0); kalp yetmezliği (%1.1 vs. %0.6); hipertansiyon (%5.6 vs. %5.7); serebrovasküler olay/geçici iskemik atak (%2.1 vs. %1.9).

Uzatılmış adjuvan tedavide letrozol (medyan tedavi süresi 5 yıl) ve plasebo (medyan tedavi süresi 3 yıl) için sırasıyla şunlar bildirilmiştir: cerrahi gerektiren angina (%0.8 vs. %0.6); yeni ya da kötüleşen angina (%1.4 vs. %1.0); miyokard enfarktüsü (%1.0 vs. %0.7), tromboembolik olay* (%0.9 vs. %0.3); inme/geçici iskemik atak* (%1.5 vs. %0.8).

* ile işaretlenmiş olaylar iki tedavi kolu arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir.

İskelet ile ilgili advers reaksiyonlar

Adjuvan ortamdaki iskelet güvenliliği verileri için lütfen Tablo 2'ye bakınız.

Uzatılmış adjuvan ortamda, kemik kırıkları ya da osteoporoz yaşayan hastaların oranı plasebo kolundaki hastalara (sırasıyla %5.8 ve %6.4) kıyasla Letrozol ile tedavi edilen hastalarda anlamlı biçimde daha fazla olmuştur (kemik kırıkları %10,4 ve osteoporoz %12,2). Medyan tedavi süresi Letrozol için 5 yıl ve plasebo için 3 yıl olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08, faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Çok ender olgularda LETROKS ile aşırı doz bildirilmiştir. Aşırı doz için spesifik tedavi bilinmemektedir; tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hormon antagonistleri ve ilgili ajanlar: aromataz inhibitörü (östrojen biyosentezinin inhibitörü); antineoplastik ilaç
ATC Kodu: L02BG04

Etki mekanizması:

Tümör dokusundaki büyümenin östrojenin varlığına bağlı olduğu durumlarda östrojen aracılı tümör dokusunun büyümesini elimine eder veya durdurur. Postmenopozal kadınlarda östrojenler esas olarak adrenal androjenleri (öncelikle androstenedion ve testosteron) östron (E1) ve östradiol (E2) dönüştüren aromataz enzimiyle. Bu nedenle spesifik olarak aromataz enzimini inhibe ederek periferik dokularda ve kanser dokusunda östrojen biyosentezi baskılanabilir.

Letrozol, steroid olmayan bir aromataz inhibitörüdür. Enzimin sitokrom P450 altünitesinde heme yarışmalı biçimde bağlanarak aromataz enzimini inhibe eder ve bunun sonucunda tüm dokularda östrojen biyosentezi azalır.

Farmakodinamik:

Sağlıklı postmenopozal kadınlarda, tek 0,1 mg, 0,5 mg ve 2,5 mg dozlarda letrozol serum estron ve estradiol seviyelerini başlangıç değerine oranla sırasıyla % 75-78 ve % 78 baskılar. Maksimum baskılanma 48-78 saat içerisinde gerçekleşir.

İleri evre kanseri olan postmenopozal hastalarda, 0,1 mg ila 5 mg'lık günlük dozlar tedavi edilen tüm hastalarda östradiol, östron ve östron sülfat plazma konsantrasyonlarını başlangıca

göre %75-95 oranında baskılamıştır. 0,5 mg veya daha yüksek dozlarla, birçok östron ve östron sülfat değerinin analizlerde belirleme sınırının altında olması, bu dozlarla daha yüksek östrojen baskılanmasının sağlandığına işaret etmektedir. Östrojen baskılanması bu hastaların tümünde tedavi boyunca korunmuştur.

Letrozol aromataz aktivitesinin inhibisyonunda yüksek spesifiteye sahiptir. Adrenal steroidogenez bozukluğu gözlenmemiştir. 0,1 ila 5 mg'lık günlük letrozol dozları ile tedavi edilen postmenopozal kadınlar arasında plazma kortizol, aldosteron, 11- deoksikortizol, 17-hidroksiprogesteron ve ACTH konsantrasyonlarında veya plazma renin aktivitesinde klinik açıdan ilgili bir değişiklik tespit edilmemiştir. Günlük 0,1 mg, 0,25 mg, 1 mg, 2,5 mg ve 5 mg'lık dozlarla tedavinin 6 ve 12 haftasından sonra yapılan ACTH stimülasyonu testi, aldosteron veya kortizol üretiminde bir azalmaya işaret etmemiştir. Bu nedenle, glukokortikoid ve mineralokortikoid takviyesi gerekli değildir.

Sağlıklı postmenopozal kadınlarda 0,1 mg, 0,5 mg ve 2,5 mg'lık tekli letrozol dozlarını takiben plazma androjen konsantrasyonlarında (androstenedion ve testosteron) ya da 0,1 mg ila 5 mg'lık günlük dozları ile tedavi edilen postmenopozal hastalarda plazma androstenedion konsantrasyonlarında bir değişiklik not edilmemiş olup, bu durum östrojen biyosentezi blokajının androjenik prekürsörlerin birikimine yol açmadığı anlamına gelmektedir. Plazma LH ve FSH düzeyleri hastalarda letrozolden etkilenmez, aynı durum TSH, T4 ve T3 uptake testi ile değerlendirilen tiroid fonksiyonu için de geçerlidir.

Klinik çalışmalar:

Adjuvan tedavi

Çalışma BIG 1-98

BIG 1-98, hormon reseptörü pozitif erken meme kanseri olan 8.000'in üzerinde postmenopozal kadının aşağıdaki tedavilerden birine randomize edildiği çok merkezli, çift-kör bir çalışma olmuştur: A.5 yıl süreyle tamoksifen; B.5 yıl süreyle letrozol; C. 2 yıl süreyle tamoksifenin ardından 3 yıl süreyle letrozol; D.2 yıl süreyle letrozolün ardından 3 yıl süreyle tamoksifen.

Primer sonlanma noktası hastalıksız sağkalım (DFS olayları: Bölgesel nüks, uzak metastaz, invazif kontralateral meme kanseri, ikinci (meme dışı) primer malignite, daha önce bir kanser olayı olmadan herhangi bir nedene bağlı ölüm) olurken, sekonder etkililik sonlanım noktaları uzak metastaza kadar geçen süre (TDM), uzak hastalıksız sağkalım (DDFS), genel sağkalım (OS), sistemik hastalıksız sağkalım (SDFS), invazif kontralateral meme kanseri ve meme kanseri nüksüne kadar geçen süre olmuştur.

26 ve 60 aylık bir medyan takipte etkililik bulguları

Aşağıdaki veriler, monoterapi kolları ve (A ve B) ve medyan tedavi süresi 24 ay ve medyan takip süresi 26 ay olan ve medyan tedavi süresi 32 ay ve medyan takip süresi 60 ay olan iki geçiş kolundan (C ve D) elde edilen verilere dayanan Primer Çekirdek Analiz (PCA) bulgularını yansıtmaktadır.

5 yıllık DFS oranları letrozol için %84 ve tamoksifen için %81.4 olmuştur.

Tablo 3. Birinci Temel Analiz: 26 aylık medyan takip ve 60 aylık medyan takip sürelerinde hastalıksız ve genel sağkalım (ITT popülasyonu)

	Birinci Temel Analiz					
	Medyan takip 26 ay			Medyan takip 60 ay		
	Letrozol N=4003	Tamoksifen N=4007	HR ¹ (%95 GA) P	Letrozol N=4003	Tamoksifen N=4007	HR ¹ (%95 GA) P
Hastalıksız sağkalım (birincil) – olaylar (protokol tanımlı ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0.003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Genel sağkalım (ikincil) Ölüm sayısı	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

HR = Tehlike oranı; GA= Güven Aralığı
¹ Log sıra testi, randomizasyon seçeneğine ve kemoterapi kullanımına (evet/hayır) göre gruplandırılmış
² DFS olayları: loko-bölgesel rekürens, uzak metastaz, invazif kontralateral meme kanseri, ikinci (meme harici) primer malignite, önceden bir kanser olayı olmadan herhangi bir sebebe bağlı ölüm.

96 aylık bir medyan takibinin bulguları (sadece monoterapi kolları)

Tamoksifen monoterapisiyle karşılaştırmalı olarak letrozol monoterapisinin (adjuvan tedavinin medyan süresi: 5 yıl) etkililiği ile ilgili Monoterapi Kolları Analizinin (MAA) uzun-vadeli güncellemesi Tablo 4’te sunulmaktadır.

Tablo 4. Monoterapi Kolları Analizi: 96 aylık medyan takip süresinde hastalıksız ve genel sağkalım (ITT popülasyonu)

	Letrozol N=2463	Tamoksifen N=2459	Tehlike Oranı ¹ (%95 GA)	P Değeri
Hastalıksız sağkalım olayları (birincil) ²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Uzak metastaza kadar geçen süre (ikincil)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Genel sağkalım (ikincil) - ölümler	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08

DFS ³ 'ün sansürlü analizi	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
OS ³ 'ün sansürlü analizi	393	419	0,81 (0,70,0,93)	
¹ Log sıra testi, randomizasyon seçeneğine ve kemoterapi kullanımına (evet/hayır) göre gruplandırılmış ² DFS olayları: loko-bölgesel rekürens, uzak metastaz, invazif kontralateral meme kanseri, ikinci (meme harici) primer malignite, önceden bir kanser olayı olmadan herhangi bir sebebe bağlı ölüm. ³ Tamoksifen kolunda gözlemler, letrozole selektif geçiş tarihinde sansürlemiştir				

Ardışık Tedaviler Analizi (STA)

Ardışık Tedaviler Analizinde (STA) BIG 1-98'in ikinci primer sorusu, yani tamoksifen ile letrozolün ardışık uygulanmasının monoterapiye üstün olup olmadığı ele alınmıştır. DFS, OS, SDFS ya da DDFS'de monoterapiye ile karşılaştırıldığında tedavi geçişinden kaynaklanan anlamlı farklılıklar söz konusu olmamıştır. (bkz. Tablo 5.)

Tablo 5. Başlangıç endokrin ajanı olarak letrozol ile hastalıksız sağkalımın ardışık tedavi analizi (STA geçiş popülasyonu)

	N	Olay sayısı ¹	Tehlike oranı ²	(%97,5 güven aralığı)	Cox modeli P-değeri
[Letrozol→]Tamoksifen	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
Letrozol	1464	249			
1 Protokol tanımı, geçiş sonrasında / iki yılın ötesinde ikinci meme harici primer maligniteleri içerir					
2 Kemoterapi kullanımına göre ayarlı					

Randomizasyon iki karşılaştırmalarından hiçbir STA'da DFS, OS, SDFS ya da DDFS'de anlamlı farklılıklar söz konusu olmamıştır (bkz. Tablo 6).

Tablo 6. Hastalıksız sağkalımın randomizasyondan itibaren Ardışık Tedaviler Analizi (STA-R) (ITT STA-R popülasyonu)

	Letrozol→Tamoksifen	Letrozol
Hasta sayısı	1540	1546
DFS olayları olan hasta sayısı (protokol tanımı)	330	319
Tehlike oranı ¹ (%99 GA)	1,04 (0,85, 1,27)	
	Letrozol→Tamoksifen	Tamoksifen ²
Hasta sayısı	1540	1548
DFS olayları olan hasta sayısı (protokol tanımı)	330	353
Tehlike oranı ¹ (%99 GA)	0,92 (0,75, 1,12)	

¹ Kemoterapi kullanımına (evet/hayır) göre ayarlanmış

² 626 (%40) hasta, 2005'te tamoksifen kolunda körlük kaldırıldıktan sonra selektif olarak letrozole geçmiştir

Çalışma D2407

Çalışma D2407, letrozol ve tamoksifen ile adjuvan tedavinin kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve serum lipid profilleri üzerindeki etkilerini karşılaştırmak için tasarlanan açık-etiketli, randomize, çok merkezli onay sonrası güvenlilik çalışması olmuştur. Toplam 263 hasta 5 yıl süreyle letrozol almak üzere ya da 2 yılı süreyle tamoksifen ve ardından 3 yıl süreyle letrozol almak üzere ayrılmıştır.

24. ayda primer sonlanma noktası açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmuş, lomber omur KMY düzeyi (L2-L4) letrozol ile %4,1'lik medyan azalma gösterirken, tamoksifen ile %0,3'lük bir medyan artış görülmüştür.

Başlangıçta normal KMY bulunan hiç bir hasta 5 yıllık tedavi sırasında osteoporotik hale gelmemiş ve sadece başlangıçta osteopenisi olan 1 hastada (T skoru -1,-9) tedavi sırasında osteoporoz gelişmiştir (merkezi inceleme ile değerlendirme).

Kırık oranı bakımından tedaviler arasında anlamlı fark söz konusu olmamıştır: letrozol kolunda %15 ve tamoksifen kolunda %17.

Tamoksifen kolunda medyan total kolesterol düzeyleri, 16 ay sonra başlangıca kıyasla %16 azalmıştır ve bu azalma takip eden vizitlerde 24 aya kadar korunmuştur. Letrozol kolunda toplam kolesterol düzeyleri zaman içinde nispeten stabil seyrederek her bir zaman noktasında tamoksifen için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vermiştir.

Uzatılmış adjuvan tedavi (MA-17)

Çok-merkezli, çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü bir çalışmada (MA-17), reseptör- pozitif ya da bilinmeyen primer meme kanseri olan ve tamoksifen ile adjuvan tedaviyi tamamlamış olan (4,5 ila 6 yıl) 5.100'ün üzerindeki postmenopozal kadın 5 yıl süreyle Letrozol ya da plasebo almak üzere randomize edilmiştir.

Primer sonlanma noktası olan hastalısız sağkalım, randomizasyon ile en erken bölgesel nüks, uzak metastaz ya da kontralateral meme kanseri oluşumu arasındaki interval şeklinde tanımlanmıştır.

Yaklaşık 28 aylık medyan takipte (hastaların %25'i en az 38 ay takip edilmiştir) yapılan ilk planlanmış ara analiz, plasebo ile karşılaştırıldığında Letrozolün meme kanseri nüksü riskini %42 gibi anlamlı biçimde azalttığını göstermiştir (HR 0.58; %95 GA 0.45, 0.76; P=0.00003). Nodal durumdan bağımsız olarak letrozol lehine yarar gözlenmiştir. Genel sağkalım açısından anlamlı fark ortaya çıkmamıştır: (Letrozol 51 ölüm; plasebo 62; HR 0.82; %95 GA 0.56, 1.19).

Sonuç olarak, ilk ara analizin ardından çalışmanın körlüğü kaldırılmış, açık-etiketli olarak devam etmiş ve plasebo kolundaki hastaların 5 yıla kadar Letrozole geçmelerine izin verilmiştir. Uygun hastaların (körlük kaldırıldığı sırada hastalısız) %60'ından fazlası

Letrozole geçmeyi tercih etmiştir. Son analiz, tamoksifen adjuvan tedavisini tamamladıktan sonra medyan 31 ayda (aralık 12 ila 106 ay) plasebodan Letrozole geçen 1.551 kadını içermiştir. Geçişten sonra medyan letrozol süresi 40 ay olmuştur.

62 aylık medyan takiplerinde yapılan son analiz, Letrozol ile meme kanseri nüksü riskindeki anlamlı azalmayı doğruladı.

Tablo 7. Hastaliksız ve genel sağkalım (Modifiye edilmiş ITT popülasyonu)

	Medyan 28 ay takipte			Medyan 62 ay takipte		
	Letrozol N= 2582	Plasebo N=2586	HR (%95 CI) ² P değeri	Letrozol N= 2582	Plasebo N=2586	HR (%95 CI) ² P değeri
Sağkalım³						
Olaylar	92 (%3,6)	155 (%6)	0,58 (0,45, 0,76) 0,00003	209 (%8,1)	286 (%11,1)	0,75 (0,63, 0,89)
4-yıllık DFS oranı	%94,4	%89,8		%94,4	%91,4	
Sağkalım³, herhangi bir sebepten ölümü içerir						
Olaylar	122 (%4,7)	193(%7,5)	0,62 (0,49, 0,78)	1344 (%13,3)	402(%15,5)	0,89 (0,77, 1,03)
5-yıllık DFS oranı	%90,5	%80,8		%88,8	%86,7	
Uzak metastazlar						
Olaylar	57 (%2,2)	93 (%3,6)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (%5,5)	169 (%6,5)	0,88 (0,70, 1,10)
Genel sağkalım						
Ölümler	51 (%2)	62 (%2,4)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (%9,1)	232 (%9,0)	1,13 (0,95, 1,36)
Ölümler	--	--		236 ⁵ (%9,1)	170 ⁶ (%6,6)	0,78 (0,64, 0,96)

HR: Risk oranı CI: Güven aralığı

¹ Çalışma 2003 yılında körleştirildiğinde, randomize plasebo kolundaki 1551 hasta (% 50'si - yani hastalığı olmayan) geçişi, randomizasyondan sonra ortalama 31 ayda letrozole geçmiştir. Burada sunulan analizler seçici geçişi göz ardı eder.

² Reseptör durumu, nodal durumu ve önceki adjuvan kemoterapisi ile tabakalanır.

³Hastaliksız sağkalım olaylarının Protokol tanımı: loko-bölgesel rekürrens, uzak metastaz veya kontralateral meme kanseri.

⁴Keşif analizi, plasebo kolunda anahtarın (eğer oluşmuşsa) takip zamanlarını sansürleme.

⁵ Medyan takip 62 ay.

⁶ Medyan takibe kadar (eğer gerçekleşirse) 37 ay.

Eşzamanlı olarak kalsiyum ve D vitamini verilen MA-17 kemik alt-çalışmasında, plaseboya kıyasla Letrozol ile başlangıç ile karşılaştırıldığında daha fazla KMY azalmaları ortaya çıkmıştır. Tek istatistiksel açıdan anlamlı fark 2. yılda görülmüş ve total kalça KMY düzeyinde meydana gelmiştir (plasebo ile %2,0'lık medyan azalmaya karşı letrozol ile %3,8'lik medyan azalma).

MA-17 lipid alt-çalışmasında total kolesterol ya da herhangi bir lipid fraksiyonu açısından letrozol ve plasebo arasında anlamlı farklılıklar olmamıştır.

Güncellenmiş yaşam kalitesi alt-çalışmasında SF-36 ölçeğindeki fiziksel bileşen özet skoru veya mental bileşen özet skoru ya da herhangi bir alan skoru açısından tedaviler arasında anlamlı farklılıklar olmamıştır. MENQOL ölçeğinde, plasebo koluna kıyasla Letrozol kolundan anlamlı sayıda daha fazla kadın östrojen eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan bu semptomlardan (sıcak basmaları ve vajinal kuruluk) rahatsız olmuştur (genellikle tedavinin ilk yılında). Her iki tedavi kolundaki çoğu hastayı rahatsız eden semptom, plasebo lehine istatistiksel açıdan anlamlı fark sergileyen kas ağrıları olmuştur.

Neoadjuvan tedavi

Dört ay süreyle Letrozol 2,5 mg ya da yine 4 ay süreyle tamoksifen gruplarına randomize bir şekilde ayrılan 337 postmenopozal meme kanseri hastasında çift kör bir çalışma gerçekleştirilmiştir (P024). Başlangıçta tüm hastalarda aşama T2-T4c, N0-2, M0, ER ve/veya PgR pozitif tümörler olduğu görülmüştür ve hastaların hiçbiri meme koruyucu ameliyata uygun bulunmamıştır. Klinik değerlendirmeye dayalı olarak, Letrozol kolunda %55 objektif yanıt elde edilirken aynı oran tamoksifen kolunda %36 olmuştur (P<0,001). Bu bulgu ultrason (Letrozol %35 karşısında tamoksifen %25, P=0,04) ve mamografi (Letrozol %34 karşısında tamoksifen %16, P<0.001) ile istikrarlı bir şekilde doğrulanmıştır. Toplamda, letrozol grubundaki hastaların %45'i ve tamoksifen grubundaki hastaların %35'i meme koruyucu ameliyata girmiştir (P=0,02). Dört aylık pre-operatif tedavi periyodu sırasında Letrozol ile tedavi edilen hastaların %12'si ve tamoksifen ile tedavi edilen hastaların %17'sinde klinik değerlendirmede hastalık progresyonu görülmüştür.

İlk-basamak tedavi

İlerlemiş meme kanseri bulunan postmenopozal kadınlarda ilk-basamak tedavi olarak Letrozol 2.5 mg'ı (letrozol, N=453) tamoksifen 20 mg (N=454) ile karşılaştıran bir kontrollü çift-kör çalışma yürütülmüştür. 907 kadında letrozol, ilerlemeye kadar olan süre (primer sonlanma noktası) ve toplam objektif yanıt, tedavi başarısızlığınakadar olan süre ve klinik yarar açılarından tamoksifenden üstün olmuştur.

Tablo 8. 32 aylık takipte medyan sonuçları

Değişken	İstatistik	Letrozol N= 453	Tamoksifen N= 454
Progresyona kadar geçen zaman	Medyan	9,4 ay	6 ay

	(Medyan için %95 GA)	(8,9, 11,6 ay)	(5,4, 6,3 ay)
	Risk oranı (HR)	0,72	
	(Risk oranı için 95%GA)	(0,62, 0,83)	
		P<0,0001	
Objektif yanıt oranı (ORR)	Tam yanıt + Kısmi Yanıt	145 (%32)	95 (%21)
	(95% GA için oran)	(28, %36)	(17, 25%)
	Olasılık oranı	1,78	
	(%95 GA için olasılık oranı)	(1,32, 2,40)	
		P=0,0002	

Adjuvan anti-östrojen tedavisinin verilmiş olup olmadığına bakılmaksızın letrozol için progresyona kadar geçen süre anlamlı ölçüde daha uzun ve yanıt oranı anlamlı düzeyde daha yüksek olmuştur. Hastalığın dominant bölgesi fark etmeksizin progresyona kadar geçen süre letrozol için anlamlı ölçüde daha uzun bulunmuştur. Progresyona kadar geçen medyan süre sadece yumuşak doku hastalığı olan kişilerde Letrozol için 12,1 ay ve tamoksifen için 6,4 ay ve visseral metastazları olan hastalarda Letrozol için 8,3 ay ve tamoksifen için 4,6 ay olmuştur.

Çalışma tasarımı hastalara, progresyon olduğunda başka bir tedaviye geçme veya çalışmadan ayrılma imkanı tanımıştır. Hastaların yaklaşık %50'si karşı tedavi koluna geçiş yapmış ve çapraz geçişler 36 ay itibarıyla tamamen tamamlanmıştır. Çapraz geçişe kadar geçen medyan süre 17 ay (Letrozol'den tamoksifene) ve 13 ay (tamoksifenden Letrozol'e) olmuştur.

İleri evre meme kanserinin birinci basamak tedavisi olarak Letrozol tedavisi, tamoksifen için 30 ay karşısında 34 aylık bir medyan genel sağkalım ile sonuçlanmıştır (log sıra testi P=0.53, anlamlı değil). Letrozolün genel sağkalım üzerinde bir avantajının olmayışı, çalışmanın çapraz geçiş tasarımı ile açıklanabilmektedir

İkinci basamak tedavi

Daha önce anti-östrojenlerle tedavi edilmiş ilerlemiş meme kanserli postmenopozal kadınlarda iki letrozol dozunu (0.5 mg ve 2.5 mg) sırasıyla megestrol asetat ve aminoglutetimid ile karşılaştıran iki iyi-kontrollü klinik çalışma yapılmıştır.

İlerlemeye kadar olan süre letrozol 2.5 mg ve megestrol asetat arasında anlamlı biçimde farklı bulunmamıştır (P=0.07).

Genel objektif tümör yanıt oranı (%16'ya karşı %24, P=0.04) ve tedavi başarısızlığına kadar olan süre (P=0.04) açısından megestrol asetat ile karşılaştırıldığında letrozol 2.5 mg lehine istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Genel sağkalım 2 tedavi kolu arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (P=0.2).

İkinci çalışmada yanıt oranı letrozol 2.5 mg ve aminoglutetimid arasında anlamlı bir fark ortaya koymamıştır ($P=0.06$). İlerlemeye kadar olan süre ($P=0.008$), tedavi başarısızlığına kadar geçen süre ($P=0.003$) ve genel sağkalım ($P=0.002$) açısından letrozol 2.5 mg, aminoglutetimidden istatistiksel olarak üstün bulunmuştur.

Erkeklerde meme kanseri

Erkeklerdeki meme kanserinde Letrozol kullanımı çalışılmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

LETROKS (letrozol), nonsteroidal aromataz inhibitörüdür ve antineoplastik bir ajandır. Letrozol, beyaz-sarımsı renkte kristal tozudur. Letrozol, diklorometanda tamamen, etanolde ise kısmen çözünmektedir. Letrozolün pratik olarak suda çözünürlüğü yoktur.

Emilim:

Letrozol gastrointestinal kanaldan hızla ve tamamen emilir (ortalama mutlak biyoyararlanımı: % 99.9). Besinler emilim hızını biraz azaltır (ortalama t_{max} : aç karnına 1 saat olmasına karşın tok karnına 2 saat; ortalama C_{max} : aç karnına 129 ± 20.3 nmol/L olmasına karşın tok karnına 98.7 ± 18.6 nmol/L). Fakat emilen miktar [EAA (Eğri altında kalan alan)] değişmez. Emilim hızına olan düşük etkisinin klinik olarak ilişkisi kabul edilmemektedir ve bundan dolayı yemek zamanları dikkate alınmadan letrozol kullanılabilir.

Dağılım:

Letrozolün plazma proteinlerine bağlanması başlıca albumine (%55) olmak üzere yaklaşık %60'tır. Letrozolün eritrositlerdeki konsantrasyonu, plazmadakinin yaklaşık %80'idir. 2,5 mg ^{14}C işaretli letrozolün uygulanmasından sonra plazmadaki radyoaktivitenin yaklaşık %82'sinin değişmemiş bileşik olduğu görülmüştür. Dolayısıyla metabolitlere sistemik maruziyet düşüktür. Letrozol dokulara hızla ve geniş ölçüde dağılır. Kararlı durumda görünen dağılım hacmi yaklaşık 1.87 ± 0.47 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Farmakolojik olarak aktif olmayan karbinol metabolitine metabolik klirens, letrozol için ana eliminasyon yoludur ($CL_m=2.1$ L/saat), fakat hepatik kan akımı (yaklaşık 90 L/saat) ile karşılaştırıldığında nispeten daha yavaştır. Sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri CYP3A4 ve CYP2A6'nın letrozolü bu metabolite dönüştürebildiği bulunmuştur. Minör tanımlanmamış metabolitlerinin oluşumu ve direkt olarak böbrek ve feçesten atılımı letrozolün genel eliminasyonunda sadece küçük bir rol oynar. Sağlıklı postmenopozal gönüllülerde 2,5 mg ^{14}C işaretli letrozolün verilmesini takip eden 2 hafta içinde radyoaktivitenin %88,2 \pm 7,6'sı idrarda ve %3,8 \pm 0,9'u feçeste tespit edilmiştir. İdrarda 216 saate kadar bulunan radyoaktivitenin en az %75'i (dozun % 84,7 \pm 7,8'i) karbinol metabolitin glukuronatına, yaklaşık % 9'u tanımlanmamış iki metabolite ve % 6'sı değişmemiş letrozole atfedilmiştir.

Eliminasyon:

Plazmadaki görünür terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 ila 4 gündür. Günlük 2.5 mg uygulamasından sonra kararlı durum düzeylerine 2 ila 6 hafta içinde ulaşılır. Kararlı durumda plazma konsantrasyonları, 2,5 mg'lık tek dozdan sonra ölçülen konsantrasyonlardan yaklaşık olarak 7 kat daha yüksek, tek bir dozdan sonra ölçülen konsantrasyonlardan yola çıkılarak öngörülen kararlı durum değerlerinden ise 1,5 ila 2 kat daha yüksek olarak günlük 2,5 mg uygulama ile letrozolün farmakokinetiğinin hafif ölçüde doğrusal olmadığına işaret etmektedir. Kararlı durum düzeyleri uzun zaman içinde devam ettiğinden, letrozolün devamlı birikimi olmadığı sonucuna varılabilmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

10 mg'a kadarki tek oral dozlar (doz aralığı: 0.01 ila 30 mg) ve 1.0 mg'a kadar günlük dozlardan (doz aralığı: 0.1 ila 5 mg) sonra letrozolün farmakokinetiği dozla orantılı olmuştur. 30 mg'lık tekli oral dozun ardından EAA değerinde, dozla orantılı artışın hafif üzerinde bir artış görülmüştür. Dozla orantılı artışın üzerindeki bu artış olasılıkla metabolik eliminasyon süreçlerinin saturasyonunun bir sonucudur. Test edilen tüm dozaj rejimlerinde (günlük 0.1-5 mg) 1 ila 2 ay sonra kararlı durumlara ulaşılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Değişen derecelerde böbrek fonksiyonuna sahip (24saatlik kreatinin klerensi 9 ila 116 mL/dak) 19 gönüllünün yer aldığı bir çalışmada, 2.5 mg'lık tek bir dozun ardından letrozolün farmakokinetiği üzerinde bir etki görülmemiştir. Böbrek bozukluğunun letrozol üzerindeki etkisinin değerlendirildiği yukarıdaki çalışmaya ek olarak, iki pivot çalışmanın (Çalışma AR/BC2 ve Çalışma AR/BC3) verileri üzerinde bir eş değişken analizi gerçekleştirilmiştir. Hesaplanan kreatinin klirensi (CLcr) [Çalışma AR/BC2 aralık: 19 ila 187 mL/dk; Çalışma AR/BC3 aralık: 10 ila 180 mL/dk] kararlı durumda letrozol plazma dip düzeyleri (C_{min}) arasında istatistiksel anlama sahip bir ilişki göstermemiştir. Ayrıca, ikinci basamak metastatik meme kanserindeki Çalışma AR/BC2 ve Çalışma AR/BC3'ün verileri de letrozolün CLcr üzerinde advers etkisi yönünde bir kanıt veya böbrek fonksiyonunda bir bozulma göstermemiştir.

Bu nedenle böbrek bozukluğu olan hastalarda (CLcr \geq 10 mL/dk) doz ayarlaması gerekli değildir. Ağır böbrek bozukluğu (CLcr <10 mL/dk) olan hastalarda az miktarda bilgi mevcuttur.

Karaciğer yetmezliği:

Hepatik fonksiyonları çeşitli derecelerde değişkenlik gösteren gönüllülerle yapılan bir çalışmada, orta derecede hepatik bozukluğu (Child-Pugh skoru B) olan gönüllülerin ortalama EAA değerleri normal hastalarinkinden % 37 daha yüksek, fakat yine de fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda görülen sınırlar içerisinde bulunmuştur. Karaciğer sirozu ve şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh skoru C) olan sekiz hasta ile sekiz sağlıklı gönüllüde tek oral

dozdan sonra letrozolün farmakokinetiğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, EAA değerleri ve $t_{1/2}$ sırasıyla %95 ve %187 artmıştır. Bundan dolayı, şiddetli hepatik bozukluğu olan meme kanserli hastaların, şiddetli hepatik fonksiyon bozukluğu olmayan hastalardan daha yüksek letrozol düzeylerine maruz kalacağı beklenir.

Bu nedenle, LETROKS şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalara dikkatle ve her bir hasta için risk/fayda profili değerlendirildikten sonra uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

LETROKS, çocuklarda kullanılmaz.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşın letrozolün farmakokinetiği üzerine etkisi görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Standart hayvan türleri üzerinde yapılan çeşitli klinik öncesi güvenlilik çalışmalarında, sistemik veya hedef organ toksisitesi ile ilgili herhangi bir bulgu yoktur.

Letrozol, 2000 mg/kg'a kadar doza maruz kalan kemirgenlerde düşük derecede akut toksisite göstermiştir. Köpeklerde 100 mg/kg dozda letrozol orta şiddette toksisite belirtilerine sebep olmuştur.

Sıçanlarda ve köpeklerde yapılan 12 aya kadar sürdürülen tekrarlanan dozda toksisite çalışmalarında gözlenen başlıca bulgular bileşiğin farmakolojik etkisine atfedilebilir. Her iki türde yan etkinin görülmediği düzey 0.3 mg/kg olmuştur.

Dişi sıçanlara oral olarak letrozol uygulanması çiftleşme ve gebelik oranlarında azalma ve implantasyon öncesi kayıpta artışla sonuçlanmıştır.

Letrozolün mutajenik potansiyeli üzerine *in vitro* ve *in vivo* olarak yapılan araştırmalar genotoksisite ile ilgili herhangi bir belirti ortaya çıkarmamıştır.

104 haftalık sıçan karsinogenesis çalışmasında, erkek sıçanlarda tedavi ile ilişkili tümör bildirilmemiştir. Dişi sıçanlarda letrozolün bütün dozlarında benign ve malign meme tümörlerinin oluş sıklığında azalma bulunmuştur.

104 haftalık bir fare karsinogenesis çalışmasında, erkek farelerde tedaviyle ilişkili tümörler saptanmamıştır. Dişi farelerde, test edilen tüm letrozol dozlarında genellikle dozla ilişkili olarak benign over granüloza teka hücreli tümör insidansında artış gözlenmiştir. Bu tümörler östrojen sentezinin farmakolojik inhibisyonuyla ilişkili kabul edilmiştir ve dolaşımdaki östrojenin azalması sonucunda artmış LH düzeyine bağlı olabilir.

Letrozol gebe sıçanlarda ve tavşanlarda, klinik olarak anlamlı dozlarda oral uygulama sonrasında embriyotoksik ve fetotoksik etki göstermiştir. Canlı fetüsleri olan sıçanlarda kubbe

şekilli kafa ve servikal/sentrum vertebra füzyonu dahil fetal malformasyon insidansı daha yüksek olmuştur. Tavşanlarda fetal malformasyon insidansında bir artış görülmemiştir. Bunun farmakolojik özelliklerinin (östrojen biyosentezinin inhibisyonu) dolaylı bir sonucu mu, yoksa doğrudan bir ilaç etkisi mi olduğu bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Klinik öncesi gözlemler, hayvan çalışmalarından elde edilen ve insanda sadece emniyetle kullanımı ile ilgili bilinen farmakolojik etki ile sınırlıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Mikrokristal selüloz
- Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir)
- Mısır nişastası
- Sodyum nişasta glukonat
- Magnezyum stearat
- Kaplama (polivinil alkol, titanyum dioksit (E 171), talk, lesitin (soya) (E 322), ksantan sakızı)

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC blisterler.

30 tablet içeren blister ambalaj

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİEM İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Turgut Reis Cad. No:21 (06570)

Tandoğan /ANKARA

Tel : 0 312 230 29 29

Fax : 0 312 230 68 00

8. RUHSAT NUMARASI

2018 / 597

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 26/10/2018

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ