

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)	40,00 mg
Magnezyum stearat	0,25 mg
Sodyum nişasta glukonat	1,5 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 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 meme kanserli hastalarda, uzamış adjuvan tedavide,
- Metastatik ve lokal, ileri meme kanserli, hormon reseptörü (ER ve/veya PR) pozitif veya hormon reseptör durumu bilinmeyen, postmenopozal durumdaki kadın hastalarda ilk basamak tedavide endikedir.
- Ayrıca, tamoksifen tedavisinden sonra relaps ya da progresyon gösteren meme kanseri bulunan postmenopozal 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 tümör nüksedinceye kadar (hangisi önce gelirse) 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 Farmakodinamik özellikler).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon: Çocuklar ve adolesanlarda LETROKS kullanılması önerilmez. LETROKS'un çocuklar ve 17 yaşına kadar olan adolesanlardaki güvenilirlik 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.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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 Farmakokinetik özellikler).

Kemik etkileri

LETROKS güçlü bir şekilde östrojen düzeylerini düşürür, LETROKS kullanımıyla osteoporoz ve/veya kemik kırıkları bildirilmiştir. Bu nedenle, tedavi sırasında genel kemik sağlığının izlenmesi önerilir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler ve Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

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.

Fertilite

Letrozolün farmakolojik etkisi aromataz inhibisyonu aracılığıyla östrojen üretiminin azaltılması şeklindedir. Premenopozal kadınlarda, östrojen sentezinin inhibisyonu ters etkiyle gonadotropin (LH, FSH) düzeylerinde bir artışa yol açmaktadır. Artan FSH düzeyleri sonuçta foliküler büyümeyi sağlamakta ve ovülasyonu uyarabilmektedir.

Etkileşimler

LETROKS'un tamoksifen, diğer anti-östrojenler ya da östrojen içeren tedavilerle eşzamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır, çünkü bu maddeler letrozolün farmakolojik etkisini azaltabilirler. Bu etkileşimin mekanizması bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Yardımcı maddeler

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

Bu tıbbi ürün her bir dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez."

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Letrozol, esas olarak karaciğerde metabolize olmakta, sitokrom P450 enzimleri CYP3A4 ve CYP2A6 letrozolün metabolik klerensini yönetmektedir. Bu nedenle, letrozolün sistemik eliminasyonu CYP3A4 ve CYP2A6'yı etkilediği bilinen ilaçlar tarafından etkilenebilir. Letrozolün metabolizması CYP3A4 için düşük bir afiniteye sahip gibi görünmektedir, çünkü klinik ortamda letrozol için plazmada gözlemlenenin 150 katından fazla konsantrasyonlarda enzim satüre olmamaktadır.

Letrozolün serum konsantrasyonlarını arttırabilen ilaçlar

CYP3A4 ve CYP2A6 inhibitörleri letrozolün metabolizmasını azaltabilir ve böylece plazma letrozol konsantrasyonlarını arttırabilirler. Bu enzimleri güçlü bir şekilde inhibe eden ilaçlarla (güçlü CYP3A4 inhibitörleri: ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, ritonavir, klaritromisin ve telitromisini içerir ancak bunlarla sınırlı değildir; CYP2A6 (öm. methoksalen)) eşzamanlı uygulama letrozole maruziyeti arttırabilir. Bu nedenle güçlü CYP3A4 ve CYP2A6 inhibitörlerinin endike olduğu hastalarda dikkatli olunması önerilir.

Letrozolün serum konsantrasyonlarını azaltabilen ilaçlar

CYP3A4 indükleyicileri letrozolün metabolizmasını arttırabilir ve böylece plazma letrozol konsantrasyonlarını azaltabilirler. CYP3A4'ü indükleyen ilaçlarla (öm. fenitoin, rifampisin, karbamazepin, fenobarbital ve St. John's Worth ekstresi) eşzamanlı uygulama letrozole maruziyeti azaltabilir. Bu nedenle güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin endike olduğu hastalarda dikkatli olunması önerilir. CYP2A6 indükleyicisi olduğu bilinen bir ilaç yoktur.

LETROKS (2.5 mg) ve günde 20 mg tamoksifenin eşzamanlı uygulaması letrozolün plazma düzeylerinde ortalama %38'lik bir azalmayla sonuçlanmıştır. Bu etkileşimin mekanizması bilinmemektedir. Tamoksifen, diğer antiöstrojenler veya östrojenlerle birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Sistemik serum konsantrasyonları Letrozol tarafından değiştirilebilen ilaçlar

İn vitro olarak letrozol sitokrom P450 izoenzimleri CYP2A6'yı ve orta düzeyde CYP2C19'u inhibe etmektedir, ancak bunun klinik anlamı bilinmemektedir. Bu nedenle letrozol, eliminasyonu esas olarak CYP2C19'a bağımlı olan ve terapötik indeksi dar olan ilaçlarla (öm. fenitoin, klopidogrel) eşzamanlı verildiğinde dikkatli olunmalıdır. CYP2A6 için dar terapötik indekse sahip bir substrat bilinmemektedir.

Simetidin (spesifik olmayan CYP2C19 ve CYP3A4 inhibitörü) ve warfarin (dar bir terapötik pencereye sahip olan ve letrozolün hedef popülasyonunda yaygın olarak yardımcı ilaç biçiminde kullanılan hassas bir CYP2C9 substratı) ile yapılan klinik etkileşim çalışmaları letrozol'ün bu ilaçlarla eşzamanlı uygulamasının, klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimlerine yol açmadığını ortaya koymuştur.

Klinik çalışma veritabanının gözden geçirilmesi, diğer yaygın reçetelenen ilaçlarla klinik açıdan anlamlı bir ilişki kanıtını göstermemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

Perimenopozal ya da yakın bir zamanda postmenopozal duruma geçmiş kadınlar da dahil olmak üzere, hekimin hamile kalma olasılığı olan kadınlarla postmenopozal durumları kesin olarak saptanana kadar yeterli doğum kontrol uygulamaları konusunda görüşmesi gereklidir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Gebelik dönemi

LETROKS, gebelik döneminde kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Pazarlama sonrası raporlarda Letrozol alan annelerle ilgili olarak spontan düşük ve bebeklerde kongenital anomaliler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 Preklinik güvenlilik verileri).

Laktasyon dönemi

LETROKS, emzirme döneminde kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). LETROKS'un anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Letrozolün farmakolojik etkileri juvenil sıçanlarla yapılan bir çalışmada kas-iskelet, nöroendokrin ve reproduktif sistemler ile ilgili bulgulara yol açmıştır. Kemik büyümesi ve matürasyonu erkeklerde en düşük dozdan (0.003 mg/kg/gün) itibaren düşmüş ve dişilerde en küçük dozdan itibaren (0.003 mg/kg) artmıştır. Bu dozda kemik mineral yoğunluğu (BMD) dişilerde de azalmıştır. Aynı çalışmada tüm dozlarda fertilitede azalmaya hipofizin hipertrofisi, seminifer tübüler epitelin dejenerasyonu da içeren testis değişimleri ve dişi üreme yolunun atrofisi eşlik etmiştir. Dişilerdeki kemik boyutu ve testislerdeki morfolojik değişiklikler hariç, tüm etkiler en azından kısmen eski haline döndürülebilir niteliktedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LETROKS kullanımı esnasında yorgunluk ve baş dönmesi görüldüğünden ve seyrek olarak somnolans bildirildiği için araç veya makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Letrozolün ilerlemiş meme kanserlerinin ilk veya ikinci basamak tedavisi, erken evre meme kanserinin adjuvan tedavisi ve daha önce standart tamoksifen tedavisi görmüş olan kadınlarda uzatılmış adjuvan tedavi olarak kullanıldığı bütün çalışmalarda genellikle iyi tolere edilmiştir. Letrozol ile metastatik ve neoadjuvan tedavi gören hastaların yaklaşık üçte birinde, adjuvan tedavi amacıyla letrozol verilen hastaların yaklaşık %75'inde (hem letrozol hem tamoksifen kolunda, medyan 60 ay tedavi sürecinde) ve uzatılmış adjuvan tedavi gören hastaların yaklaşık %80'inde (hem letrozol hem plasebo kolunda, medyan 60 ay tedavi sürecinde) advers reaksiyonlar gözlenmiştir. Gözlemlenen advers reaksiyonlar genelde, daha çok hafif ve orta şiddettedir ve çoğu estrogen yoksunluğu ile ilişkilidir. Çoğu tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkar.

Klinik çalışmalar sırasında sıcak basması, artralji, bulantı, terleme, hiperkolesterolemi ve yorgunluk, en sık bildirilmiş olan advers reaksiyonlardır. Letrozol ile meydana gelebilecek önemli ilave advers reaksiyonlar; osteoporoz ve/veya kemik kırıkları gibi iskelet olayları ve kardiyovasküler olaylardır. (serebrovasküler ve tromboembolik olaylar). Çok sayıda advers reaksiyon (sıcak basması, alopesi ve vajinal kanama), estrogen açığının normal farmakolojik sonuçları olarak kabul edilebilir. Aşağıda listelenen advers ilaç reaksiyonları Letrozol ile gerçekleştirilen klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden bildirilmiştir.

Advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen advers reaksiyon ilk sırada olacak şekilde sıklıklarına göre aşağıda sıralanmıştır. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır.

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 ağrısı

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları:

Yaygın olmayan: Lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Çok yaygın: Hiperkolesterolemi

Yaygın: Anoreksi, iştah artışı

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 olmayan: Palpitasyon¹, 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

Çok seyrek: 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 ve bağ doku hastalıkları:

Çok yaygın: Eklem ağrısı

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

Yaygın olmayan: Artrit
Bilinmiyor: Tetik parmak

Böbrek ve idrar yolları 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

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

Laboratuvar bulguları:

Yaygın: Kilo artışı

Yaygın olmayan: Kilo kaybı

¹Sadece metastatik evrede raporlanmış istenmeyen etkiler

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonlarının tanımı

Kardiyak advers reaksiyonlar

Adjuvan ortamda, Tablo 5'te 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 infarktüsü (%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 5'e 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: Aromataz inhibitör (estrogen biyosentezinin inhibitörü); antineoplastik ajan.

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 östradiole (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. 1 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 bulgu/an

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. Hastalıksız sağkalım HR, medyan 26 ay için 0.81 (%95 GA 0.70-0.93, P=0.003) ve medyan 60 ay için 0.86 (%95 GA 0.77-0.96, P=0.008); genel sağkalım medyan 26 ay için 0.86 (%95 GA 0.70-1.06) ve medyan 60 ay için 0.87 (%95 GA 0.75-0.1.01) olmuştur.

96 aylık bir medyan takibin bulguları (sadece monoterapi kolları)

Tamoksifen monoterapisiyle karşılaştırmalı olarak letrozol monoterapisinin (adjuvan tedavinin medyan süresi: S yıl) etkilili ile ilgili Monoterapi Kollan Analizinin (MAA) uzun-vadeli güncellemesinde, ITT popülasyonunda hastalısız saltkalm HR 0.87 (%95 GA 0.78-0.97, P=0.01); u7.ak metasta7.B kadar geçen süre HR 0.86 (%95 GA 0.74-1.01, P=0.06); genel saikalım HR 0.89 (%9S GA 0.77-1.02); sansürlenmiş analizde DFS HR 0.83 (%9S GA 0.74-0.92); sansürlenmiş OS HR 0.81 (0 /o9S GA 0.70-0.93) olmuştur.

Ardışık Tedaviler Analizi (STA)

Ardışık Tedaviler Analizi (STA) BIG 1-98'deki ikinci primer soru olan ardışık olarak kullanılan tamoksifen ve letrozolün monoterapiden üstün olup olmadığı konusuna yöneliktir. Monoterapiye kıyasla tedavide değişiklik yapılması DFS, OS, SDFS ya da DDFS açısından anlamlı fark oluşturmamıştır. Hastalısız sağkalm risk oranı, letrozol monoterapisiyle kıyaslandığında Letrozol tamoksifen kolu için 1.04 (%99 GA 0.85-1.27); tamoksifen monoterapisiyle karşılaştırıldığında letrozol tamoksifen kolu için 0.92 (%99 GA 0.75-1.12) olmuştur

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).

Total kalça KMY düzeyi sonuçları lomber omur için benzer olmuş ancak daha belirsiz bulunmuştur.

5 yılın sonunda tedavi farkları azalıp protokolda tanımlanan klinik açıdan önemli KMY ile ilişkili değişiklikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar kaybolmuş olsa da, iki tedavinin KMY ve iskelet olayları üzerindeki etkilerindeki önemli fark devam etmiştir. Başlangıçta normal T skoruna sahip hastalarda, ardışık tedavi koluna kıyasla letrozol kolundan anlamlı biçimde daha fazla hastada 1 yıl içinde lomber omur KMY düzeyinde en az o/o6 ve tüm tedavi boyunca en az %8 kümülatif azalma olmuştur. Genelde klinik özellikler açısından tedavi kollan arasında anlamlı farklar olmasa da ardışık tedavi kolundaki kırıkların dörtte üçü letrozole geçildikten sonra meydana gelmiştir.

Bununla birlikte, hem klinik kırıklar hem de kırık riskleri iskelet durumunda bozulma bulunan hastalarda, yani başlangıçta düşük KMY-T skorları bulunan hastalarda ve kırık öyküsü bulunan hastalarda ortaya çıkma eğilimi göstermektedir. Adjuvan tedavi ortamında oldukça farklı sıklıklarda bazı advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Tablo 5. Adjuvan Letrozol monoterapisine karşı Tamoksifen monoterapisini - anlamlı farklılıklar içeren advers olaylar

	Letrozol, vaka oranı	Tamoksifen, vaka oranı
Kemik kırıkları	10.1% (13.8%)	7.1% (10.5%)
Osteoporoz	5.1% (5.1%)	2.7% (2.7%)
Tromboembolik olaylar	2.1% (2.9%)	3.6% (4.5%)
Kalp krizi	1.0% (1.5%)	0.5% (1.0%)
Endometriyum hiperplazisi / endometriyal kanser	0.2% (0.4%)	2.3% (2.9%)

Not: Medyan tedavi süresi 60 aydır. Raporlama dönemi, tedavi süresi ve tedavinin sonlanımından sonraki 30 günü kapsamaktadır.
Parantez içindeki yüzdeler çalışma sonrası dönemi de içeren, randomizasyondan sonra herhangi bir zamanda meydana gelen vaka sıklığını ifade eder. Medyan takip süresi 73 aydır.

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 hastaliksız) %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.

Medyan 62 aylık takipte yilriltillen son analiz, Letrozol ile meme kanseri nOksü riskinde anlamlı azalma olduğunu doğrulamıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında Letrozolün meme kanseri nOksü rikini %25 oranında anlamlı biçimde azalttığını göstermiştir (HR 0.75; %95 GA 0.63, 0.89). Genel sağkalım açısından anlamlı fark ortaya çıkmamıştır: (Letrozol 236 ölüm; plasebo 232; HR 1.13; %95 GA 0.95, 1.36).

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 o/o2.0'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 vaginal 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.

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 yilriltülmüştür. 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.

32 aylık medyan takip sonuçlarında; ilerlemeye kadar olan süre Letrozol için medyan 9.4 ay ve Tamoksifen için medyan 6.0 ay olmuştur (HR:0.62, %95 GA 0.62, 0.83; P<0.0001), objektif yanıt oranı (ORR=CR+PR) Letrozol için %32 (145 hasta) ve Tamoksifen için %21 (95 hasta) olmuştur (Olasılık oranı: 1.78, %95 GA 1.32, 2.40; P=0.0002).

İlerlemiş meme kanserinin ilk basamak tedavisinde kullanılan Letrozol, 34 aylık bir medyan genel sağkalım ile sonuçlanırken, bu süre tamoksifen için 30 ay olmuştur (logrank testi P=0.53, anlamlı değil). Letrozolün genel sağkalım üzerinde bir avantajının olmaması,

çalışmanın çapraz geçişli tasarımıyla açıklanabilir.

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, aminoglutetimiden istatistiksel olarak üstün bulunmuştur.

Erkeklerde meme kanseri

Erkeklerdeki meme kanserinde Letroks kullanımı çalışılmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

LETROKS (letrozol), nonsteroidal bir aromataz enzim inhibitörüdür ve antineoplastik bir ajandır. Letrozol, beyaz-sarımsı renkte kristal tozdur. 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. Letrozol hızla ve yaygın bir şekilde dokulara dağılır. Kararlı durumda görünen dağılım hacmi yaklaşık 1.87 ± 0.47 L/kg'dır.

Kararlı durumda plazma konsantrasyonları, tek dozdan sonra ölçülen konsantrasyonlardan tahmin edilen kararlı durum değerlerinden 1.5 - 2 kat yüksek olduğu halde, tek 2.5 mg dozdan sonra ölçülen konsantrasyonlardan yaklaşık 7 kat daha yüksektir ki bu durum letrozolün günde 2.5 mg verildiğinde farmakokinetiğinin hafifçe non-lineer olduğunu belirtir. Kararlı durum düzeyleri uzun zaman sürdürüldüğünden, letrozolün devamlı birikimi olmadığı sonucuna varılabilir.

Biyotransformasyon:

Letrozolün eritrositteki konsantrasyonu plazmadakinin yaklaşık %80'idir. 2.5 mg ¹⁴C-işaretli letrozolün alınmasından sonra, plazmadaki radyoaktivitenin yaklaşık %82'si değişmemiş bileşiğe tekabül eder. Bunun için metabolitlere sistemik maruziyet düşüktür.

Farmakolojik olarak aktif olmayan karbinol metabolite dönüşümü letrozolün ana eliminasyon yoludur (CL_m=2.1 L/saat), fakat hepatik kan akımı (yaklaşık 90 L/saat) ile karşılaştırıldığında yavaştır. Sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri CYP3A4 ve CYP2A6'nın letrozolü bu metabolite dönüştürebildiği bulunmuştur.

Eliminasyon:

Plazmadaki terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 gündür. Günlük 2.5 mg alımından sonra 2 ila 6 hafta içinde kararlı durum düzeylerine erişilir. Tanımlanmamış minor metabolitlerinin oluşumu ve direkt olarak böbrek ve feçesten atılımı letrozolün genel eliminasyonunda sadece küçük bir rol oynar. Sağlıklı postmenopozal gönüllülerde 2.5 mg ¹⁴C-işaretli letrozolün verilmesinden sonra 2 hafta içinde radyoaktivitenin % 88.2±7.6'sı idrarda ve % 3.8±0.9'u feçeste bulunmuştur. İdrarda 216 saate kadar bulunan radyoaktivitenin en az %75'i (dozun % 84.7±7.8'i) karbinol metabolitin glukuronidine, yaklaşık % 9'u tanımlanmamış iki metabolite ve % 6'sı değişmemiş letrozole atfedilmiştir.

Plazmadaki terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 gündür. Günlük 2.5 mg alımdan sonra 2 ila 6 hafta içinde kararlı durum düzeylerine erişilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Letrozolün farmakokinetiği, 10 mg'a kadar tekli 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 dozla orantılı olmuştur. 30 mg'lık tekli oral dozun ardından EAA değerinde orantılı olmayan hafif bir artış ortaya çıkmıştır. 1.0 mg/gün dozuyla karşılaştırıldığında, günlük 2.5 ve 5 mg dozlarıyla EAA değerleri 2.5 ve 5 kat yerine sırasıyla yaklaşık 3.8 ve 12 kat artmıştır. Bu nedenle, 2.5 mg/gün şeklindeki önerilen doz sınır dozu oluşturmakta, bundan sonra orantılı olmayan bir artış başlamakta, 5 mg/gün ile orantılı olmayan artış daha belirgin hale gelmektedir.

Dozla orantılı olmayan artış, muhtemelen metabolik eliminasyon süreçlerinin saturasyonunun bir sonucudur. Test edilen tüm dozaj rejimlerinde (günde 0.1-0.5 mg) 1 ila 2 ay sonra sabit düzeylere ulaşılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Değişen düzeylerde böbrek fonksiyonu (24-saatlik kreatinin klerensi 9 ila 116 mL/dak) bulunan 19 postmenopozal gönüllünün katıldığı bir çalışmada 2.5 mg'lık tek bir dozundan itibaren letrozolün farmakokinetik sistemik maruziyeti üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir.

Bu nedenle böbrek bozukluğu olan hastalarda (KLkr 10 mL/dak) doz ayarlaması gerekli değildir. Ağır böbrek bozukluğu (KLkr <10 mL/dak) bulunan hastalarla ilgili olarak az sayıda bilgi vardır.

Karaciğer yetmezliği:

Hepatik fonksiyonları çeşitli derecelerde değişkenlik gösteren gönüllülerle yapılan benzer 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.

Geriatrik popülasyon:

Yaşın letrozolün farmakokinetiği üzerine etkisi görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Standart hayvan türleri üzerinde yapılan çeşitli klinik öncesi güvenilirlik 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.

Letrozolun farmakolojik etkileri juvenil sıçanlarla yapılan bir çalışmada kas-iskelet, nöroendokrin ve reproduktif sistemler ile ilgili bulgulara yol açmıştır. Kemik büyümesi ve matürasyonu erkeklerde en düşük dozdan (0.003 mg/kg/gün) itibaren düşmüş vedişlerde en küçük dozdan itibaren (0.003 mg/kg) artmıştır. Bu dozda kemik mineral yoğunluğu (BMD) dişilerde de azalmıştır. Aynı çalışmada tüm dozlarda fertilitede azalmaya hipofizin hipertrofisi, seminifer tübüler epitelin dejenerasyonunu da içeren testis değişimleri ve dişi üreme yolunun atrofisi eşlik etmiştir. Dişilerdeki kemik boyutu ve testislerdeki morfolojik değişiklikler hariç, tüm etkiler en azından kısmen eski haline döndürülebilir niteliktedir.

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

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

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

Letrozolün oral olarak gebe Sprague-Dawley sıçanlarına verilmesi sonucu, tedavi edilen hayvanlar arasında fetal malformasyon (kafada kubbeleşme ve sentrum/omurga kaynaşması) insidansında hafif artış olmuştur. Benzer şekil bozuklukları Yeni Zelanda beyaz tavşanlarında görülmemiştir. Ancak, bunun farmakolojik özelliklerinin (estrojen biyosentezinin önlenmesi) dolaylı bir sonucunu veya letrozolün kendisinin direk etkisi mi olduğu bilinmemektedir(Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.6 Gebelik ve laktasyon).

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
- Mısır nişastası
- Sodyum nişasta glukonat
- Magnezyum stearat
- Kaplama (polivinil alkol, titanyum dioksit (E 171), talk, lesitin, ksantan sakızı)

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

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 Yönetmelik”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