

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LETROKS 2,5 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Film kaplı her tablet 2,5 mg letrozol içermektedir.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 40,00 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

- Hormon reseptörü pozitif, invazif, erken dönem meme kanserli postmenapozal kadınların adjuvan tedavisinde.
- Daha önce standart adjuvan tamoksifen tedavisi almış, erken dönem invazif meme kanseri olan postmenapozal kadınların tedavisinde.
- İlerlemiş hormon bağımlı meme kanseri olan postmenapozal kadınların ilk basamak tedavilerinde.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

LETROKS'un önerilen dozu günde tek sefer 2,5 mg'dır. Adjuvan tedavide LETROKS, 5 yıl boyunca veya tümör nüks edinceye kadar, hangi durum daha önce oluşursa, devam ettirilmelidir. Takip eden standart adjuvan tamoksifen tedavisinde LETROKS 3 yıl boyunca veya tümör nüks edinceye kadar, hangi durum daha önce oluşursa, devam ettirilmelidir. Uzun süreli verilerin şu anda az miktarda olmasından dolayı tedavi için optimal süre henüz

bilinmemektedir. Metastatik hastalığı olan hastalarda LETROKS ile tedavi tümör ilerlemesi kanıtlanıncaya kadar devam ettirilmelidir. Operasyon öncesi dönemde düzenli takiple ilerlemenin gözlemlenmesi önerilmektedir (5.1 no'lu kısma bakınız "Farmakodinamik özellikler").

### **Uygulama şekli**

Oral yolla kullanılır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği**

Orta dereceli karaciğer (Child-Pugh grade A ve B) veya böbrek (kreatinin klirensi 20-50 mL/dak.) yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması önerilmemektedir (5.2 no'lu "farmakokinetik özellikler" kısmına bakınız).Şiddetli karaciğer yetmezliğinde (Child- Pugh grade C) LETROKS kullanılmamalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Etkinlik ve güvenlik açısından klinik değerlendirmeleri yapılmadığından LETROKS'un çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalar için doz ayarlanması önerilmemektedir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

LETROKS aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etken maddeye veya yardımcı maddelere aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.
- Premenapozal dönemde,
- Hamilelik ve emzirme dönemlerinde;
- İleri derecede hepatik yetmezliği (Child-Pugh grade C) olanlarda kontrendikedir.
- Ameliyat öncesi reseptör durumu negatif veya bilinmiyorsa

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Letrozolün meme kanserli erkeklerde kullanımını destekleyen yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Letrozol kreatinin klirensi 10 mL/dak olan hastalarda araştırılmamıştır. LETROKS uygulanmasından önce bu hastalardaki potansiyel kar/zarar oranı dikkatlice düşünülmelidir.

Letrozol güçlü bir estrogen düşürücü ajan olduğundan kemik mineral yoğunluğunda düşmeler beklenebilir. Letrozolün uzun zamanlı kırık riski üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Şiddetli karaciğer yetmezliğinde( Child- Pugh grade C) LETROKS kullanılmamalıdır.

Letrozolle adjuvan tedavi sırasında, osteoporozlu veya osteoporoz riski altındaki kadınlar kemik mineral yoğunluklarını kemik dansitometresi örn: DEXA taraması ile tedavi başlangıcında ölçtürmelidirler. Letrozolle tedavi esnasında kemik mineral yoğunluklarındaki kaybın gösterilmesi için yeterli veri bulunmasa da osteoporoz tedavisi veya profilaksisi uygun şekilde başlanmalı ve LETROKS ile tedavi gören hastalar mutlaka dikkatlice izlenmelidir.

Bu tıbbi ürün laktoz içerir. Seyrek olarak galaktoz intoleransı, Lapp-laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu kalıtsal problemleri bulunan hastalar bu tıbbi ürünü kullanmamalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Simetidin ve varfarin ile klinik etkileşim çalışmaları göstermiştir ki; her ne kadar simetidin letrozolün *in vitro* ortamda metabolizmasından sorumlu olan sitokrom P450 izoenzimlerinden birinin inhibitörü olarak bilinse de, letrozolün bu ilaçlarla uygulanması klinik olarak anlamlı etkileşim sonuçları vermemektedir (Bakınız 5.2).

Sıklıkla reçetelenen diğer ilaçları alan hastalarda klinik olarak bağlantılı bir etkileşim olduğuna dair kanıt bulunamamıştır (örn:benzodiazepinler, barbitüratlar, diklofenak sodyum, ibuprofen, parasetamol, furosemid ve omeprazol gibi NSAİ'lar).

Diğer antikanser ajanları ile letrozolün kombine kullanımını hakkında herhangi bir klinik bilgi yoktur.

Letrozol *in vitro* sitokrom P450 izoenzimlerinden 2A6'yı ve orta derecede de 2C19'u inhibe eder ancak, CYP2A6 ilaç metabolizmasında major bir rol oynamamaktadır. Konsantrasyonu plazmada bulunan miktardan yaklaşık 100 kat daha fazla olmasına rağmen, *in vitro* çalışmalar, Letrozolün diazepam (CYP2C19 substratı) metabolizmasını inhibe etmediğini göstermiştir. Böylece CYP2C19 ile ilgili klinik etkileşimlerin oluşma ihtimali azdır. Ancak; dağılımı temel olarak bu izoenzimlere dayanan ilaçların uygulanmasına ve terapötik aralığı dar olan ilaçlara dikkat gösterilmelidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde (Child- Pugh grade C) LETROKS kullanılmamalıdır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonda ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir. Etkinlik ve güvenlik açısından klinik değerlendirmeleri yapılmadığından LETROKS'un çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye:**

Gebelik Kategorisi: D

Letrozol'un gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

LETROKS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

#### **Gebelik dönemi**

LETROKS, gebelik döneminde kontrendikedir. Hamile farelerde embriyotoksisite ve fetotoksisite letrozolün oral uygulanmasından sonra görülmüş olup tedavi alan hayvanlarda fetal malformasyon riskinde artış olmuştur. Ancak, etkinin letrozolün, estrogen biyosentez inhibisyonu sonucu mu yoksa doğrudan ilaç etkisinden mi olduğu bilinmemektedir.

#### **Laktasyon dönemi**

LETROKS laktasyon döneminde kontrendikedir.

#### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Üreme yeteneği üzerine etkisi saptanmamıştır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Letrozol kullanımı ile yorgunluk ve dikkatsizlik gözlemlenmiş, uyku hali nadiren raporlanmış olduğundan araç ve makine kullanımı esnasında dikkatli davranılmalıdır. Hastalar bu konuda uyarılmalıdır.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Letrozolün ilerlemiş meme kanserlerinin ilk ve ikinci basamak tedavilerinde ve önceden standart tamoksifen tedavisi almış erken dönem meme kanseri olan kadınlarda iyi tolere edildiği görülmüştür. Metastatik veya neoadjuvant oluşumları olan kadınların yaklaşık olarak 1/3'ünde, adjuvan oluşumu olan kadınların yaklaşık %70-75'inde (hem letrozol hem tamoksifen gruplarında) ve standart adjuvan tamoksifen tedavisi alan hastaların % 40'ında (hem letrozol hem plasebo grubu) yan etkiler gözlemlenmiştir. Genel olarak, gözlemlenen advers etkiler orta derecelidir ve çoğunluğu estrogen yoksunluğundan kaynaklanmaktadır.

Metastatik ve neoadjuvan oluşumlarda, yapılan klinik çalışmalarla raporlanan en sık advers reaksiyonlar sıcak basması (% 10,8), bulantı (%6,9), yorgunluk (% 5,0)'tur. Birçok advers reaksiyon estrogen azalmasının normal sonucu olarak oluşmaktadır (örn: sıcak basması, alopesi ve vajinal kanama).

Standart adjuvan tamoksifenden sonra, nedenine bakılmaksızın aşağıdaki yan etkiler letrozol kullanan hastalarda plasebo kullananlara oranla daha fazla görülmüştür. Sıcak basması (%49,7-43,3), artalji/artrit (%27,7-%22,2) ve miyalji (%9,5-%6,7). Bu yan etkilerin çoğunluğu tedavinin ilk yılında görülmüştür. Osteoporoz insidansı, letrozol alan hastalarda plasebo alan hastalara oranla daha yüksektir (% 6,9-%5,5). Klinik olarak kırık insidansı letrozol kullananlarda plasebo alan hastalara oranla biraz daha yüksektir (%5,9-%5,5). Letrozol grubunda bulunan 1000 kadındaki yıllık kırık oranı (24,6); aynı yaş grubundaki sağlıklı postmenapozal kadınlara ait kırık oranı aralığı içerisinde yer almaktadır.

Tablo 1'de listelenmiş advers ilaç reaksiyonları klinik çalışmalardan ve pazara sunumdan sonra elde edilmiştir.

Tablo 1:

Yan etkiler sıklıklarına göre, en sık olan 1. sırada olacak şekilde, derecelendirilmişlerdir.

Çok yaygın,  $\geq 1/10$ ; yaygın,  $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ; yaygın olmayan,  $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ; seyrek,  $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ; çok seyrek,  $\leq 1/10000$ , bilinmiyor ( eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

<b>Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar</b>	
Yaygın olmayan:	Üriner kanal enfeksiyonları
<b>İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar</b>	
Yaygın olmayan:	Tümör ağrısı <sup>(6)</sup>
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan:	lökopeni
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	
Yaygın:	İştahsızlık, iştah artışı, serum kolesterolünde artış, kilo artışı
Yaygın olmayan:	Genel ödem, Kilo kaybı
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	
Yaygın:	Depresyon
Yaygın olmayan:	Anksiyete <sup>(1)</sup>
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın:	Baş ağrısı, baş dönmesi
Yaygın olmayan:	Uyku hali, uykusuzluk, hafıza bozuklukları, disestezi <sup>(2)</sup> , tat bozuklukları, serebrovasküler bozukluklar
<b>Göz hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan:	Katarakt, göz irritasyonu, bulanık görüş
<b>Kardiyak hastalıklar</b>	
Yaygın olmayan:	Çarpıntı, taşikardi
<b>Vasküler hastalıklar</b>	
Yaygın olmayan:	Tromboflebit <sup>(3)</sup> , hipertansiyon, iskemik kardiyak bulgular <sup>(7)</sup>
Seyrek:	Pulmoner emboli, arteriyal tromboz, serebrovasküler enfarktüs
<b>Solunum sistemi hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan:	Dispne

<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	
Yaygın:	Bulantı, kusma, dispepsi, konstipasyon, diyare
Yaygın olmayan:	Karın ağrısı, stomatit, ağız kuruluğu
<b>Hepato-bilier hastalıklar</b>	
Yaygın olmayan:	Hepatik enzim seviyelerinde artış
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	
Yaygın:	Alopesi, terlemede artış, döküntü <sup>(4)</sup>
Yaygın olmayan:	Kaşıntı, kuru deri, ürtiker
<b>Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	
Çok yaygın:	Artralji
Yaygın:	Miyalji, kemik ağrısı, osteoporoz, kemik kırıkları
Yaygın olmayan:	Artrit
<b>Böbrek ve idrar hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan:	İdrar sıklığında artış
<b>Üreme sistemleri ve meme hastalıkları</b>	
Yaygın olmayan:	Vajinal kanama, vajinal akıntı, vajinal kuruluk, meme ağrısı
<b>Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	
Çok yaygın:	Sıcak basması
Yaygın:	Yorgunluk <sup>(5)</sup> , periferik ödem
Yaygın olmayan:	Ateş, mukozal kuruluk, susuzluk

(1) sinirlilik ve irritasyonu içermektedir

(2) parestezi, hipoestezi

(3) yüzeysel ve derin tromboflebit

(4) eritramatöz, makülopapüler, psöriyazis benzeri ve kabarcıklı kızarıklıklar

(5) kuvvetsizlik ve huzursuzluk

(6) metastatik ve neoadjuvan oluşumlarda

(7) neoadjuvan oluşumlarda nedene bağlı olmaksızın aşağıdaki oluşumlar letrozol ve tamoksifen kullanan gruplarda sırasıyla gözlemlenmiştir: tromboembolik bulgular (% 1,2- % 3,0), angina pectoris (%0,8-%0,8), miyokard enfarktüsü (%0,5-%0,4), kalp yetmezliği (%0,8-%0,3).

Tablo 2’de, trial tedavi esnasında ve tedavi kesildikten sonraki 30 gün içinde raporlanan, önceden belirlenmiş advers reaksiyonların sıklığını, nedene bağlı olmaksızın, BIG 1-98 çalışmasına göre 1-5 arası sınıflandırmıştır.

Tablo 2

<b>Önceden belirlenmiş olgu</b>	<b>Letrozol N=3975 n(%)</b>	<b>Tamoksifen N=3988 n(%)</b>
Sıcak basması	1367(34,4)	1534(38,5)
Artralji/artrit	804(20,2)	519(13,0)
Gece terlemesi	578(14,5)	664(16,6)
Bulantı	394(9,9)	424(10,6)
Yorgunluk(uyuşukluk, keyifsizlik,kuvvetsizlik)	348(8,8)	352(8,8)
Vajinal kanama	190(4,8)	433(10,9)
Miyalji	265(6,7)	236(5,9)
Ödem	236(5,9)	231(5,8)
Kemik kırıkları	252(6,3)	187(4,7)
Baş ağrısı	148(3,7)	139(3,5)
Vajinal irritasyon	145(3,6)	124(3,1)
Baş dönmesi/ sersemlik hissi	101(2,5)	118(3,0)
Kusma	110(2,8)	107(2,7)
Toplam serum kolesterolü>1,5*ULN <sup>1,2</sup>	174(5,4)	36(1,1)
Tromboembolik olgular	48(1,2)	119(3,0)
Konstipasyon	62(1,6)	103(2,6)
Serebrovasküler kazalar/ Geçici iskemik ataklar	48(1,2)	49(1,2)
Göğüs ağrısı	45(1,1)	50(1,3)
Katarakt	49(1,2)	43(1,1)
Endometrial hiperplazi veya kanser <sup>3</sup>	10(0,3)	62(2,0)
Anoreksi	33(0,8)	33(0,8)
Angina pectoris (yeni veya ilerlemiş veya cerrahi müdahale gerektiren)	30(0,8)	30(0,8)
Kardiyak rahatsızlıklar	32(0,8)	13(0,3)
Miyokard enfarktüsü	20(0,5)	15(0,4)
Yumurtalık kisti	18(0,5)	16(0,4)
<sup>1</sup> Normal serum kolesterol seviyelerine sahip hasta sayısına ve laboratuvarında toplam serum		

kolestrol seviyesinin normal değerler içindeki üst limitinin 1,5 katından 1 değer fazla olan hasta sayısına göre. Ölçülen değerlerin yaklaşık olarak % 90'ı tok iken yapılmıştır.

<sup>2</sup> Payda toplam serum kolestrolüne ait temel ölçümü yapılmış hasta sayısıdır. Letrozol, n=3207; Tamoksifen, n=3228

<sup>3</sup> Payda histerektomi ile rahmi alınmayan hastaların sayısıdır. n=3090; tamoksifen, n=3157

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımına dair herhangi bir klinik bulgu yoktur. Hayvan çalışmalarında letrozol çok hafif akut toksisite göstermiştir. Klinik çalışmalarda, sağlıklı gönüllülerde test edilen en yüksek tek ve çoklu dozlar sırasıyla 30 mg ve 5 mg olup, 5 mg aynı zamanda postmenapozal dönemdeki meme kanseri hastalarında kullanılan en yüksek dozdur. Bu dozların hepsi iyi tolere edilmiştir. Letrozolün hiçbir dozu için yaşamı tehdit eden herhangi bir klinik belirti bulunmamıştır.

Letrozole karşı spesifik bir antidot yoktur. Çoğunlukla, destekleyici tedavi, semptomatik tedavi ve hayati bulguların düzenli olarak izlenmesi yeterli olmaktadır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup:Hormon antagonistleri ve ilişkili ilaçlar (enzim inhibitörleri)

ATC Kodu: L02BG04

Non-steroidal aromataz inhibitörleri (estrogen biyosentez inhibitörleri); antineoplastik ajanlar.

Tümör dokusu büyümesinin estrogen varlığına bağlı olduğu durumlardaki tümöral cevaplar için, estrogen bağımlı uyarılara ait etkilerin eliminasyonu bir ön koşuldur. Postmenapozal kadınlarda, estrogen adrenal androjenlerden olan androstendion ve testosteronu estron (E1) ve estradiol (E2)'e çeviren aromataz enziminin aktivitesi sonucu elde edilir. Periferel dokularda ve kanser dokulardaki estrogen biyosentezinin baskılanması aromataz enziminin özel olarak inhibisyonu ile başarılır.

Letrozol non-steridal bir aromataz inhibitörüdür. Letrozol aromataz enzimini, enzimin sitokrom P450 alt ünitesine hem kısmından yarışmalı olarak bağlanarak inhibe eder ve bu da tüm dokulardaki estrogen biyosentezinin azalmasına neden olur.

Sağlıklı postmenapozal kadınlarda tek doz 0,1, 0,5 veya 2,5 mg letrozol serumdaki estron ve estradiol'ü baseline'dan sırasıyla, % 75-78 ve %78 oranında baskılamaktadır. Maksimum baskılama 48-78 saatte görülmektedir.

Tüm tedavi görmüş ilerlemiş meme kanserli postmenapozal hastalarda 0,1-5 mg'lık günlük dozlar estradiol'ün, estronun ve estron sülfatın plazma konsantrasyonlarını % 75-95 oranında baselinedan baskılar. 0,5 mg ve daha yüksek dozlarda estron ve estron sülfatın değerleri miktar tayininde belirlenebilen limitin altında kaldığından yüksek estrogen baskılanmasının bu dozlarla başarıldığı gösterilmiştir. Bu hastaların hepsinde estrogen baskılanması tedavi süresince temel alınmıştır.

Letrozol, aromataz aktivitesi inhibisyonu için spesifiktir. Adrenal steroidogenez bozulması gözlenmemiştir. Kortizol, aldosteron, 11-deoksikortizol, 17-hidroksi-progesteron ve ACTH için plazma konsantrasyonlarında klinik olarak değişim bulunmamıştır ayrıca günlük 0,1-5 mg doz letrozol alan postmenapozal hastalarında plazma renin düzeylerinde değişim olmamıştır. 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2,5 ve 5 mg'lık günlük dozlarla tedavi edilen hastalarda, ACTH uyarı testi tedavinin 6. ve 12. haftalarında yapılmış ve aldosteron ve kortizol üretimine dair bir uyarı vermemiştir. Böylece glukokortikoid ve mineralokortikoid desteğine gerek olmamıştır.

0,1, 0,5, ve 2,5 mg lık tek doz letrozol alan sağlıklı postmenapozal dönemdeki kadınların plazma androjen(androstendion ve testesteron) konsantrasyonlarında değişiklik gözlenmemiştir ayrıca 0,1-5 mg günlük dozla tedavi edilen postmenapozal kadınlardaki plazma androstendion konsantrasyonunda da değişim olmamıştır. Bunlar estrogen biyosentez blokajının androjenik prekürsörlerin akümülyasyonuna neden olmadığını göstermektedir. TSH, T4 ve T3 ile değerlendirilen tiroid fonksiyonu ve plazmadaki LH ve FSH seviyeleri letrozolden etkilenmez.

### ***Adjuvan Tedavi***

Çok merkezli, çift körlü bir çalışma 8000 adet reseptör pozitif erken evre meme kanseri olan postmenapozal kadınla 4 kolda yapılmıştır. A. 5 yıl boyunca tamoksifen B. 5 yıl boyunca letrozol C. 2 yıl boyunca tamoksifen ardından 3 yıl boyunca letrozol D. 2 yıl boyunca letrozol ardından 3 yıl boyunca tamoksifen.

Tablo 3'teki veriler A ve B'deki tedavi sonuçlarını, C ve D'deki 30 günlük sonuçlar ile birlikte yansıtmaktadır. Hastalar ortalama olarak 26 ay izlenmişlerdir. Hastaların % 76'sı 2 yıldan daha fazla ve % 16'sı (1252) 5 yıl veya daha uzun süre izlenmiştir.

Çalışmanın birincil sonuç noktası hastalıktan eser kalmaması (DFS-disease free survival)dır. DFS noktası rastgele alınan bir zamandan loko-bölgesel veya ilk hastalığın metastaz yapması invazif kontralateral meme kanseri gelişimi, meme harici ikincil bir tümörün gözükmesi veya herhangi bir sebepten dolayı ölüme kadar olan süredir.

Tamoksifenle kıyaslayınca Letrozol yeniden görülme olasılığını %19 oranında düşürmektedir (hasar oranı 0,81; P= 0,003). 5 yıllık DFS oranları letrozol için % 84 ve tamoksifen için %81,4'tür. Letrozolle DFS'lerdeki gelişim 12 ay önceden görülmekte ve 5 yılın üzerinde bir süre boyunca sabit tutulmaktadır. Letrozol aynı zamanda tamoksifene göre yeniden görülme riskini, ek kemoterapi uygulanan (hasar oranı 0,72; P=0,0002) veya uygulanmayan (hasar oranı 0,84; P= 0,044) hastalarda veya node pozitif hastalarda (hasar oranı 0,71; P=0,0002), düşürmektedir. Node negatif hastalarda (hasar oranı 0,98; P= 0,888) letrozolün tamoksifene göre belirgin yararı olup olmadığı henüz kanıtlanamamıştır.

Tedavi biçimleri arasında toplam hayatta kalma bakımından kıyas yapıldığında belirgin bir farklılık yoktur (hasar oranı 0,86; P=0,155).

Tablo 3 sonuçları özetlemektedir.

	Letrozol n=4003	Tamoksifen n= 4007	Hasar oranı(%95 CI)	P-değeri <sup>1</sup>
Hastalıklı yaşam(DFS)(öncelikli) (protokol tanımı)	351	428	0,81(0,70-093)	0,0030
Hastalıklı yaşam (ikincil göğüs dışı kanserler hariç)	296	369	0,79(0,68-0,92)	0,0024
Distant Hastalıklı yaşam(metastaz)(ikincil)	184	249	0,73(0,60-0,88)	0,0012
Kontralateral göğüs kanseri(invazif)(ikincil)	19	31	0,61(0,35-1,08)	0,0910
Toplam yaşam (ikincil)ölüm sayısı	166	192	0,86(0,70-1,06)	0,1546
CI= güven aralığı				
<sup>1</sup> Logrank testi, seçkisizleştirilmiş ve adjuvan kemoterapi ile katmanlaştırılmıştır.				

#### Standart adjuvan tamoksifenden sonra tedavi

Çok merkezli, çift körlü, rastgele, plasebo kontrollü bir çalışma, reseptör pozitif veya bilinmeyen meme kanserli olup tamoksifenle adjuvan tedaviden sonra (4,5-6 yıl) hastalık

belirtisi göstermeyen toplam 5100 postmenapozal hastada rastgele olarak letrozol veya plasebo verilerek yapılmıştır.

Ortalama 28 ay ile yapılan analizler letrozolün hastalığın yeniden oluşma riskini plasebo ile kıyaslayınca % 42 oranında azalttığını, mutlak olarak % 2,4, göstermiştir. Letrozol lehine DFSlerdeki bu belirgin istatistiksel fayda nodal duruma veya kemoterapiye bağlı olmaksızın gözlenmiştir.

Toplam hayatta kalma (OS)'nin ikinci bitiş noktası için 113 ölüm raporlanmıştır (51 letrozol, 62 plasebo). Toplamda OS tedavilerinde belirgin bir farklılık yoktur (hasar oranı 0,82; P= 0,29). Tablo 4 sonuçları özetlemektedir.

Tablo 4: Hastaliksız ve toplam yaşam (modifiye ITT popülasyonu)

	Letrozol N=2582	Plasebo N=2586	Hasar oranı (%95CI)	P-değeri
Hastaliksız yaşam(primary) - bulgular(protokol tanımı, toplam)	92(%3,6)	155(%6,0)	0,58(0,45-0,76) <sup>1</sup>	0,00003
Distant hastaliksız yaşam	57	93	0,61(0,44-0,84) <sup>2</sup>	0,003
Toplam yaşam(ikincil) -ölüm sayısı(toplam)	51	62	0,82(0,56-1,19) <sup>1</sup>	0,291
Kontralateral meme kanseri(ikincil) -DCIS-LCIS içerir -invazif	19 15	30 25	0,63(0,36-1,13) 0,60(0,31-1,14)	0,120 0,117
CI= güven aralığı DCIS= duktal karsinoma in situ, LCIS= lobular karsinoma in situ 1 reseptör durumu, noduler durum ve adjuvan tedaviye göre katmanlaştırılmış 2 katmanlaştırılmamış analiz 3 odds oranı, katmanlaştırılmamış analiz				

3 aydan önce tamoksifeni bırakan kadınlarda Letrozolün etkinliği değerlendirilmemiştir. 65 yaş altı ve üstü hastalarda güvenlik ve etkinlik açısından bir fark yoktur. Kemik mineral yoğunluğu (BMD) çalışması sonuçları (20 aylık ortalama takip süresi) göstermiştir ki; 2 yılda baseline ile kıyaslayınca letrozol alan hastalarda kalça BMD'si % 3, plasebo grubu % 0,4 azalmıştır (P=0,048). Lomber spinal BMD'lerindeki değişimlerde belirgin bir farklılık yoktur. Aynı anda kalsiyum ve D vitamini desteği BMD çalışmalarında zorunludur. Lipid çalışması (n=310) sonuçları (29 aylık ortalama takip süresi) letrozol ve plasebo grupları arasında bir farklılık göstermemiştir. Çekirdek çalışmada kardiyovasküler iskemik bulguların insidansı tedavi şekilleri arasında karşılaştırılabilmektedir (%6,8-%6,5).

### İlk-basamak Tedavisi

Büyük, sıkı kontrollü, çift körlü bir çalışma lokalize ve ilerlemiş veya metastatik meme kanserli postmenapozal kadınlarda ilk basamak tedavisi olarak uygulanan 2,5 mg letrozol veya 20 mg tamoksifen'i karşılaştırmak için yapılmıştır. 907 kadınla yapılan bu çalışmada letrozol tamoksifene göre; düzelme zamanlarında (ilk bitiş noktası) ve toplam objektif cevaplarda, başarısız tedavi zamanlarında ve klinik yarar (CR+PR+NC $\geq$ 24 hafta) konularında üstün gelmiştir.

İlk basamak tedavisi olarak letrozol kullanan ilerlemiş meme kanseri hastalarında tamoksifene göre erken yaşam avantajı bulunmaktadır. Letrozolle tamoksifenin kıyaslanmasına ait çalışmanın ilk 24 ayında çok sayıda hasta hayatta idi. Çalışma hastaların başka terapilere de geçmesine izin verdiği uzun zamanlı hayatta kalma değerlendirilememiştir.

### Pre-operatif tedavi:

Seçkisiz olarak belirlenmiş 337 postmenapozal meme kanseri hastası kadına 2,5 mg letrozol veya tamoksifen 4 ay süreyle verilerek çift körlü bir çalışma yapılmıştır. Baseline'da bütün hastalar T2-T4c, NO-2,M0, ER ve/veya PgR pozitif tümörlere sahip olup hiçbiri koruyucu meme ameliyatı olmamıştır. Klinik değerlendirmelere göre, letrozol kullananlarda % 55'lik bir cevap ve tamoksifen kullananlarda (p<0,001) ise % 36'lık bir cevap oluşmuştur. Bu bulgu cevabın en iyi değerlendirilebileceği ultrason (p=0,042) ve mamografi (p<0,001) ile de tutarlıdır. Bu cevap letrozol grubundaki istatistiksel olarak yüksek sayıdaki koruyucu meme tedavisine uygun veya bu tedaviyi almış hastalardan alınmıştır (letrozoldeki % 45'lik hasta grubuna karşın tamoksifendeki % 35'lik hasta grubu, p=0,022). Ameliyattan önceki 4 aylık tedavi periyodunda hastaların letrozolle tedavi edilen % 12'sinde ve tamoksifenle tedavi edilen % 17'sinde klinik değerlendirmelerde hastalığın ilerlediği görülmüştür.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

LETROKS nonsteroidal bir aromataz enzim inhibitörüdür.

#### Emilim:

Letrozol hızla ve tamamen gastrointestinal kanaldan absorbe olur(mutlak biyoyararlanımı:%99,9). Yiyecekler absorpsiyon hızını çok az düşürmektedir(ortalama  $t_{maks}$ :1 saat açlığa karşın 2 saatlik tokluk: ve ortalama  $c_{maks}$ :  $129\pm 20,3$  nmol/L aç iken-  $98,7\pm 18,6$  nmol/L tok iken) ancak absorpsiyon kapsamı(EAA) değişmemektedir. Absorpsiyon hızındaki minimum etkinin klinik ile ilgili olmadığı düşünülmüştür buna göre letrozol öğünlerden bağımsız olarak alınabilir.

#### Dağılım:

Letrozolün plazma proteinlerine dağılımı % 60'tır. En çok % 55 oranında albumine bağlanır. Eritrositlerdeki letrozol konsantrasyonu plazmadakine oranla % 80'dir. 2,5 mg  $^{14}C$ -işaretli letrozol uygulandıktan sonra plazmadaki yaklaşık olarak % 82'lik radyoaktivite değişmeden kalan bileşiktendir. Bu sebepten metabolitlere sistemik maruziyet düşüktür. Letrozol hızla ve geniş oranda dokulara yayılır. Durgun vaziyette görünen dağılım hacmi  $1,87 \pm 0,47$  L/kg.

#### Biyotransformasyon:

Letrozolün( $CL_m=2,1$ L/saat) ana eliminasyon yolağı farmakolojik olarak inaktif karbinol metabolitinin oluşmasıdır ancak hepatic kan akışı ile kıyaslayınca göreceli olarak yavaştır(ortalama 90 L/saat). Sitokrom P450 izoenzimlerinden 3A4 ve 2A6 in vitro ortamda letrozolün bu metabolite gelmesine yeterlidir ama in vivo ortamda tek başlarına letrozolü metabolitlerine çevirmeleri yayınlanmamıştır. Simetidinin ile birlikte yapılan bir etkileşim çalışmasında, sadece 3A4 izoenziminin inhibe edildiğı bilinen, letrozol metabolizmasında bir azalma görülmemiştir bu da in vivo 2A6 izoenzimlerinin toplamda önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu çalışmada EAA'larda hafif bir azalma ve  $C_{maks}$ 'ta bir artış gözlenmiştir.

#### Eliminasyon:

Tanımlanamayan minör metabolitlerin oluşumu ve doğrudan renal ve feçes yoluyla atılım letrozolün toplam eliminasyonunda minör bir rol oynamaktadır. 2,5 mg  $^{14}C$ -işaretli letrozolün sağlıklı postmenapozal gönüllülere uygulandıktan sonra 2 hafta içinde radyoaktivitenin idrarda %  $88,2\pm 7,6$  oranında ve feçestede %  $3,8\pm 0,9$  oranında bulunduğu görülmüştür. 216

saat içinde radyoaktivitenin en azından % 75'i idrarda (%84,7±7,8) karbinol glukuronid metaboliti, % 9 oranında tanımlanamayan 2 metabolit ve % 6 oranında değişmeden kalan letrozol halinde tekrar bulunur.

Plazmadaki görünen eliminasyon yarı ömrü 2 gündür. 2,5 mg'lık günlük doz sabit olarak uygulandığında bu süre 2-6 haftaya çıkmaktadır. Sabit hızla verilen dozlardan sonraki plazma konsantrasyonu 2,5 mg'lık tek dozdan sonraki plazma konsantrasyonundan 7 kat daha fazladır. Oysaki bu oran tek doz uygulamalardan sonra elde edilen değerlere dayanan tahminlerden 1,5-2 kat daha yüksektir bu da günlük 2,5 mg'lık letrozol uygulamasının non-linear bir farmakokinetik gösterdiğine işaret eder. Zamanla sabit oran seviyeleri korunduğundan letrozolün sürekli birikim yapmadığı sonucuna varılır. Letrozolün farmakokinetiği üzerinde yaşın bir etkisi yoktur.

#### Hastalardaki karakteristik özellikler

Çeşitli derecelerde renal fonksiyonları olan gönüllüleri içeren bir çalışmada tek doz 2,5 mg Letrozol uygulanmasından sonra letrozolün farmakokinetiği veya glukuronid karbinol metabolitinin salgılanması üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bulunmuştur.  $C_{maks}$ , EAA ve metabolitin yarı ömrü belirlenememiştir. Çeşitli derecelerde hepatik fonksiyonları içeren benzer bir çalışmada orta dereceli hepatik yetmezliği olan gönüllülerin EAA değerlerinin ortalaması normalden % 37 fazla çıkmış olup yine de rahatsızlığı olmayanlarda görülen limitlerin içinde kalmaktadır.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Sabit hızla verilen dozlardan sonraki plazma konsantrasyonu 2,5 mg'lık tek dozdan sonraki plazma konsantrasyonundan 7 kat daha fazladır. Oysaki bu oran tek doz uygulamalardan sonra elde edilen değerlere dayanan tahminlerden 1,5-2 kat daha yüksektir bu da günlük 2,5 mg'lık LETROKS uygulamasının non-linear bir farmakokinetik gösterdiğine işaret eder.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Letrozol 2000 mg/kg doza maruz kalmış kemirgenlerde düşük dereceli bir akut toksisite göstermiştir. Köpeklerde ise letrozol 100 mg/kg seviyede orta dereceli toksisitenin sinyallerini vermiştir. 12 aylağa kadar olan fare ve köpeklerde yapılan tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında ana bulgular bileşiğin farmakolojik hareketlerini nitelemiştir. Yüksek dozların karaciğer üzerine etkileri(artan ağırlık, hepatoselüler hipertrofi, yağ değişimleri) gözlenmiştir.

Hepatik vakuolation(her cinsiyette, yüksek dozlarda) ve nekrozun(orta ve yüksek doz kadınlarda) artan insidansı 104 hafta boyunca karsinojenite çalışmasına tabi tutulmuş farelerde de gözlenmiştir. Bunlar endokrin etkisinden ve letrozolün etkisini indükleyen hepatik enzimlerle ilişkilendirilebilir. Ancak, doğrudan ilaç etkisi hariç bırakılamaz.

104 haftalık fare karsinojenite testlerinde, en yüksek doz olarak 60 mg/kg uygulandığında, dermal ve sistemik inflamasyonlar oluşmuş ve bunlar bu doz seviyesinde mortalitenin artmasına sebep olmuştur. Ancak tekrar bunlar letrozolün farmakolojik aktivitesinin bir sonucu mu yoksa doğrudan ilaç etkisi mi olduğu bilinmemektedir.

Letrozolün mutajenik potansiyeline dair yapılmış hem in vivo hem in vitro araştırmalarda herhangi bir genotoksisite ortaya çıkmamıştır.

Karsinojenite çalışmalarında erkek hayvanlarda tedavi bağlantılı tümörler oluşmamıştır. Dişi hayvanlarda, tedaviyle bağlantılı genital kanal tümörleri(sıçanlarda iyi huylu ve kötü huylu memeli tümörlerinde düşmüş insidans, farelerde iyi huylu over stromal tümörlerde yükselmiş insidans) bileşiğin farmakolojik etkilerinin yanında ikincil kalmaktadır.

## **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**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

Nem tutucu ile birlikte HDPE ŐiŐelerde.

Bir ŐiŐe 30 adet film kaplı tablet içermektedir.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler**

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik’’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

BİEM İlaç San. ve Tic. A.Ő.

Turgut Reis Cad. No:21 (06570)

Tandođan /ANKARA

Tel : 0 312 230 29 29

Fax : 0 312 230 68 00

### **8. RUHSAT NUMARASI**

126-78

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk Ruhsat Tarihi: 11/02/2009

Ruhsat Yenileme Tarihi:-

### **10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ**

-