

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FEMARA 2.5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

Letrozol 2.5 mg

Yardımcı maddeler

Laktoz monohidrat 61.5 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tabletler.

Koyu sarı renkli, yuvarlak, hafif bombeli, kenarları eğimli, bir yüzünde "FV", diğer yüzünde "CG" basılı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- 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 FEMARA'nın önerilen dozu, günde bir defa 2.5 mg'dır. Adjuvan ve uzatılmış adjuvan tedavide FEMARA tedavisine 5 yıl ya da tümör nüksedinceye kadar (hangisi önce gelirse) devam edilmelidir. Metastatik hastalığı olan kadınlarda FEMARA ile tedaviye, tümörde progresyon görülene kadar devam edilmelidir.

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

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

Uygulama şekli

Sadece ağız yoluyla kullanılır.

FEMARA, tek başına ya da yemeklerle birlikte, bir miktar su ile alınır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği veya böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi ≥ 10 ml/dak) için doz ayarlaması gerekli değildir. Ancak, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru C) olan hastalar yakın gözetim altında tutulmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon: FEMARA, çocuklarda kullanılmaz.

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

FEMARA kreatinin klerensi < 10 ml/dak. olan hastalarda araştırılmamıştır. Muhtemel risk/yarar durumu bu tür hastalara FEMARA 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

FEMARA 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).

Yardımcı maddeler

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Simetidin ve varfarin ile yapılan klinik etkileşme çalışmaları, FEMARA'nın bu ilaçlarla birlikte verilmesi sonucu klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri olmadığını göstermiştir.

Klinik araştırma veritabanı incelendiğinde, yaygın bir şekilde reçete edilen diğer ilaçlarla klinik olarak ilgili etkileşmeye dair bir bulguya rastlanmamıştır.

Şimdiye kadar FEMARA'nın diğer antikanser ilaçlarla birlikte kullanımı hakkında klinik bir deneyim yoktur.

Letrozol, sitokrom P450 (CYP) izoenzimlerinden CYP2C19'u ve orta derecede CYP2A6'yı *in vitro* olarak inhibe eder. CYP2A6 ilaç metabolizmasında önemli bir rol oynamaz. *In vitro* deneylerde letrozol, plazmada kararlı durumda gözlenenden yaklaşık 100 kat daha yüksek konsantrasyonlarda diazepam (CYP2C19'un bir substratı) metabolizmasını büyük ölçüde inhibe edememiştir. Bundan dolayı, CYP2C19 ile klinik olarak ilgili etkileşmelerin görülme olasılığı pek yoktur. Ancak, biyotransformasyon süreci esas olarak bu izoenzimlere bağlı olan ve terapötik endeksleri dar olan ilaçların birlikte kullanılmasında dikkat edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FEMARA'nın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. FEMARA'ya maruz kalmış gebe kadınlarda izole doğum kusuru vakaları (labial füzyon, belirsiz genitalya) bildirilmiştir (bkz. bölüm 5.3 Preklinik güvenlik verileri).

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 güvenlik verileri).

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

FEMARA, emzirme döneminde kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Üreme yeteneği / Fertilite

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 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

FEMARA kullanımı esnasında yorgunluk ve baş dönmesi görüldüğünden ve seyrek olarak somnolans bildirildiğinden, araç veya makine kullanılması sırasında ihtiyatlı olunması önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

FEMARA, ilerlemiş meme kanserinin 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. FEMARA ile metastatik ve neoadjuvan tedavi gören hastaların yaklaşık üçte birinde, adjuvan tedavi amacıyla FEMARA verilen hastaların yaklaşık %75'inde (hem FEMARA hem tamoksifen kolunda, medyan 60 ay tedavi sürecinde) ve uzatılmış adjuvan tedavi gören hastaların yaklaşık %80'inde (hem FEMARA 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.

Klinik çalışmalar sırasında sıcak basması, artralji, bulantı ve yorgunluk, en sık bildirilmiş olan advers reaksiyonlardır. Çok sayıda advers reaksiyon (sıcak basması, alopesi ve vajinal kanama), estrogen açığının normal farmakolojik sonuçları olarak kabul edilebilir. Aşağıda listelenen advers ilaç reaksiyonları FEMARA 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 (yalnızca metastatik/neoadjuvan ortamda)

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları:

Yaygın olmayan:

Lökopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın:

Anoreksi, iştah artışı, hiperkolesterolemi

Yaygın olmayan:

Genel ödem

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın:

Depresyon

Yaygın olmayan:

Anksiyete (asabiyet ve irritabilite dahil)

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:

Palpitasyon, taşikardi

Vasküler hastalıklar:

Yaygın olmayan:

Tromboflebit (yüzeyel ve derin tromboflebit dahil), hipertansiyon, kalpte iskemik olaylar*

Seyrek:

Akciğer embolisi, arter trombozu, serebrovasküler infarkt

Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan:

Dispne, öksürük

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın:

Bulantı, kusma, dispepsi, kabızlık, ishal

Yaygın olmayan:

Karın ağrısı, stomatit, ağız kuruması

Hepato-biliyer hastalıklar:

Yaygın olmayan:

Karaciğer enzimlerinde yükselme

Çok seyrek:

Hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın:

Alopesi, terleme artışı, döküntü (eritematöz, makülopapüler, psoriaform ve veziküler döküntüler dahil)

Yaygın olmayan:

Kaşıntı, deride kuruma, ürtiker

Çok seyrek:

Anjiyoödem, anafilaktik reaksiyon, toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme

Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları:

Çok yaygın:

Eklem ağrısı

Yaygın:

Kas ağrısı, kemik ağrısı, 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 olmayan:

Vaginal kanama, vaginal akıntı, vaginada kuruma, meme ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın:

Sıcak basması

Yaygın:

Yorgunluk (asteni ve kırıklık dahil), periferik ödem

Yaygın olmayan:

Pireksi, mukoza kuruması, susama hissi

Araştırmalar:

Yaygın:

Kilo artışı

Yaygın olmayan:

Kilo kaybı

*Adjuvan tedavide, nedensellikten bağımsız olarak, FEMARA ve tamoksifen gruplarında sırasıyla şu advers olaylar meydana gelmiştir: tromboembolik olaylar (%2.1'e karşılık %3.6), anjina pectoris (%1.1'e karşılık %1.0), miyokard enfarktüsü (%1.0'e karşılık %0.5) ve kalp yetmezliği (%0.8'e karşılık %0.5).(Bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler, adjuvan tedavisi)

Uzatılmış adjuvan düzende, letrozol için 60 ay, plasebo için 37 aylık medyan tedavi süresi içerisinde Femara ve plasebo için sırasıyla aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir (Femara'ya olan geçişlerin tümü hariç tutulmuştur): yeni veya kötüleşen anjina (%1.4'e karşılık %1.0); ameliyat gerektiren anjina (%0.8'e karşılık %0.6); miyokard enfarktüsü (%1.0'e karşılık %0.7); tromboembolik olay (%0.9'a karşılık %0.3); inme/TIA (%1.5'e karşılık %0.8) (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler, Uzatılmış adjuvan tedavi)

**Pazarlama sonrası deneyime dayalı olarak. FEMARA'ya maruz kalmış hasta popülasyonunun büyüklüğü bilinmediğinden, bunların sıklığı güvenilir bir şekilde hesaplamak mümkün değildir; bu nedenle "bilinmiyor" olarak ifade edilmişlerdir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Non-steroidal aromataz inhibitör (estrogen biyosentezinin inhibitörü); antineoplastik ajan.

ATC kodu: L02BG04

Tümör dokusunun gelişmesinin estrogen varlığına bağlı olduğu vakalarda estrogen aracılı uyarıcı etkilerin giderilmesi, tümör cevabı için bir ön şarttır. Postmenopozal kadınlarda, estrogenler esas olarak adrenal androjenleri (başlıca androstenedion ve testosteron), estron (E1) ve estradiol (E2)'e dönüştüren aromataz enziminin aktivitesi sonucu meydana gelirler. Bundan dolayı, aromataz enzimini spesifik olarak inhibe etmek suretiyle periferik dokularda ve kanser dokusunun kendisinde estrogen biyosentezi baskılanabilir.

Letrozol bir non-steroidal aromataz inhibitörüdür. Sitokrom P450 enziminin alt ünitesi olan hem'e kompetitif olarak bağlanmak suretiyle aromataz enzimini inhibe eder; bunun sonucunda bütün dokularda estrogen biyosentezi azalır.

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.,

Adjuvan tedavi

Çok-merkezli ve çift-kör BIG 1-98 çalışmasında rezeksiyonla alınan reseptör-pozitif, erken evre meme kanseri olan yaklaşık 8,000 kadın; rastgele olarak aşağıdaki gruplardan birine ayrılmıştır:

- A. 5 yıl süreyle tamoksifen kullanacak olan grup
- B. 5 yıl süreyle FEMARA kullanacak olan grup
- C. İlk iki yıl tamoksifen, sonraki 3 yıl FEMARA kullanacak olan grup
- D. İlk iki yıl FEMARA, sonraki 3 yıl tamoksifen kullanacak olan grup

Bu çalışma iki öncelikli sorunun yanıtını araştırmak üzere tasarlanmıştır: 5 yıl süreyle FEMARA'nın 5 yıl süreyle tamoksifenden daha üstün olup olmadığı (Primer Çekirdek Analizi ve Monoterapi Kolları Analizi) ve 2. yılda endokrin tedavilerinin değiştirilmesinin aynı ajanla toplam 5 yıl devam edilmesinden daha üstün olup olmadığı (Sıralı Tedavi Analizi).

Birincil sonlanma noktası hastalıksız sağ kalım (DFS), ikincil sonlanma noktaları ise genel sağkalım (OS), uzak hastalıksız sağ kalım (DDFS), sistemik hastalıksız sağ kalım (SDFS), invazif kontralateral meme kanseri ve uzak metastaza kadar olan süre (TDM)'dir.

Tablo 1 Medyan 26 aylık bir takipte hastalıksız ve genel sağkalım (PCA ITT popülasyonu)

	FEMARA N=4003	Tamoksifen N=4007	Nisbi risk (%95 CI)	P-Değeri¹
Hastalıksız sağkalım (primer)				
- olaylar (protokolde tanımlanmış, total)	351	428	0.81 (0.70, 0.93)	0.0030
Uzak metastaza olan süre (sekonder)	184	249	0.73 (0.60, 0.88)	0.0012
Uzak hastalıksız sağkalım (sekonder)	265	318	0.82 (0.70,0.97)	0.0204
Genel sağkalım (sekonder)				
- ölüm sayısı (total)	166	192	0.86 (0.70, 1.06)	0.1546
Sistemik hastalıksız sağkalım (sekonder)	323	383	0.83 (0.72, 0.97)	0.0172
Karşı memede kanser (invazif) (sekonder)	19	31	0.61 (0.35, 1.08)	0.0910

CI = güven aralığı,

¹ Rank log test; randomizasyon seçeneğine ve daha önce adjuvan kemoterapi kullanımına göre kademelendirilmiş

Medyan 73 aylık bir takipte MAA (Monoterapi Kolları Analizi) etkililik sonuçları

Tablo 2 Medyan 73 ay takip sonunda hastalıksız ve genel sağkalım (MAA ITT popülasyonu)

	FEMARA N=2463	Tamoksifen N=2459	Tehlike Oranı (%95 CI)	P-Değeri¹
Hastalıksız sağkalım (primer)				
- olaylar (protokol tanımı, toplam)	509	565	0.88 (0.78, 0.99)	0.03
Uzak metastaza olan süre (sekonder)	257	298	0.85 (0.72,1.00)	0.045
Uzak hastalıksız sağkalım (metastaz) (sekonder)	385	432	0.87 (0.76,1.00)	0.049
Genel sağkalım (sekonder)				
- ölüm sayısı (toplam)	303	343	0.87 (0.75, 1.02)	0.08
Sistemik hastalıksız sağkalım (sekonder)	465	512	0.89 (0.79, 1.01)	0.065
Kontralateral meme kanseri (invazif) (sekonder)	34	44	0.76 (0.49, 1.19)	0.2

	FEMARA N=2463	Tamoksifen N=2459	Tehlike Oranı (%95 CI)	P-Değeri ¹
Sansürlenmiş DFS analizi	509	543	0.85 (0.75, 0.96)	-
Sansürlenmiş genel sağkalım analizi	338	338	0.82 (0.70, 0.96)	-

CI = güven aralığı,

¹ Logrank testi, randomizasyon seçeneğiyle ve önceden adjuvan kemoterapi kullanımına göre kademelendirilmiş

Sıralı Tedavi Analizleri

Medyan 48 ay takip süresince sonlanma noktalarının hiçbirinde Sıralı Tedavi Analizindeki değiştirme tarihinden itibaren iki monoterapi için de önemli herhangi bir farklılık görülmemiştir (ör. [2 yıl tamoksifenin ardından] 3 yıl FEMARA'ya karşılık 2 yıldan daha uzun süreli tamoksifen, DFS HR 0.89; 97.5% CI 0.68, 1.15 ve [2 yıl FEMARA'nın ardından] 3 yıl tamoksifene karşılık 2 yıldan daha uzun süreli FEMARA, DFS HR 0.93; 97.5% CI 0.71, 1.22). Genel olarak 67 ay medyan takip süresi sonunda Sıralı Tedavi Analizindeki randomizasyon tarihinden itibaren sonlanma noktalarından hiçbirinde anlamlı herhangi bir fark görülmemiştir (ör. 2 yıl tamoksifenin ardından 3 yıl FEMARA'ya karşılık 5 yıl FEMARA, DFS HR 1.10; 99% CI 0.86, 1.41; 2 yıl FEMARA'nın ardından 3 yıl tamoksifene karşılık 5 yıl FEMARA, DFS HR 0.96; 99% CI 0.74, 1.24). FEMARA ve tamoksifenin ardışık olarak verilmesinin FEMARA'nın 5 yıl boyunca tek başına verilmesinden daha üstün olduğuna ilişkin herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

Medyan 60 ay tedavi sonunda güvenlilik verileri

BIG 1-98 çalışmasında medyan 60 ay tedavi süresince yan etkilerin ilacın güvenlilik profiliyle tutarlı olduğu görülmüştür. Belli advers reaksiyonlar iki ilacın bilinen farmakolojik özellikleri ve yan etki profilleri temel alınarak analiz için ileriye dönük olarak belirtilmiştir.

Advers olaylar ilaçla olan ilişkileri dikkate alınmaksızın analiz edilmiştir. Bildirilen advers olayların çoğu (1 veya daha fazla AE bildiren hastaların %75'i) CTC kriterleri Versiyon 2.0/CTCAE, versiyon 3.0'a göre 1. ve 2. Derecedir. Çalışma tedavisi sırasında görülen tüm dereceler dikkate alındığında hiperkolesterolemi (%52'ye karşılık %29), kırıklar (%10.1'e karşılık %7.1), miyokart enfarktüsleri (%1.0 karşılık %0.5), osteoporoz (%5.1'e karşılık %2.7) ve artralji (%25.2'ye karşılık %20.4) bakımından FEMARA için görülen olayların insidansı tamoksifene göre daha yüksektir.

Ateş basması (%38'e karşılık %33), gece terlemesi (%17'ye karşılık %15), vajinal kanama (%13'e karşılık %5.2), kabızlık (%2.9'a karşılık %2.0), tromboembolik olaylar (%3.6'ya karşılık %2.1), endometriyal hiperplazi/kanser (%2.9'ya karşılık %0.3) ve endometriyal proliferatif hastalıklar (%1.8'e karşılık %0.3) insidansı ise tamoksifende FEMARA'ya kıyasla daha yüksektir.

Uzatılmış adjuvan tedavi

Reseptör-pozitif veya reseptör durumu bilinmeyen primer meme kanseri olan ve adjuvan tamoksifen tedavisinin tamamlanmasından sonra hastalıksız döneme giren (4.5-6 yıl) postmenopozal 5100 kadının katıldığı, çok-merkezli, kontrol ilacı olarak plasebo kullanılan, çift-kör bir çalışmada (CFEM345G MA-17) hastalar, plasebo ya da FEMARA kullanmak üzere rasgele ayrılmıştır.

Bağımsız Veri ve Güvenlilik İzleme Komitesi 2003 yılında çalışmanın körlüğü kaldırıldığında plasebo kolundaki hastalıksız kadınların 5 yıla kadar FEMARA'ya geçmelerine izin verilmesini tavsiye etmiştir. 2008 yılında gerçekleştirilen güncellenmiş son analizde 1551 kadın (geçişe elverişli olanların %60'ı) adjuvan tamoksifen tedavisinin tamamlanmasının ardından medyan 31. ayda plasebodan FEMARA'ya geçmiştir. İlacın değiştirilmesinin ardından medyan FEMARA kullanım süresi 40 ay olmuştur.

Medyan 62 aylık takip sonunda gerçekleştirilen güncellenmiş son analizde, çalışmanın körlüğü kaldırıldığında plasebo kolundaki elverişli hastalardan %60'ının FEMARA'ya geçmiş olmasına rağmen, FEMARA ile meme kanseri nüks riskinin plaseboya kıyasla anlamlı derecede azaldığı doğrulanmıştır. FEMARA kolunda medyan tedavi süresi 60 ay, plasebo kolunda medyan tedavi süresi ise 37 aydır. Protokolde belirtilen 4 yıllık DFS oranı FEMARA kolunda hem 2004 hem de 2008 analizlerinde birebir aynı olmakla verilerin stabilitesini ve FEMARA'nın uzun vadede sağlam etkililiğini doğrulamaktadır. Plasebo kolunda güncellenmiş analizdeki 4 yıllık DFS oranı artışı, açıkça hastalardan %60'ının FEMARA'ya geçmiş olduğunu yansıtmaktadır. Bu geçiş ayrıca tedavi farkında görünen seyrelmenin de sebebidir.

Orijinal analizde, sekonder bitiş noktası olan genel sağkalıma gelince; bu çalışmada, 51'i FEMARA, 62'si plasebo grubundan toplam 113 hastanın öldüğü bildirilmiştir. Bu bakımdan tedaviler arasında, istatistik anlama sahip fark yoktur (nisbi risk 0.82; $P=0.29$). Daha önce kemoterapi görmüş olan veya olmayan hastalarda FEMARA, nodül pozitif hastalıktaki tüm nedenlere bağlı mortalite riskini istatistik anlam taşıyacak şekilde (yaklaşık %40 oranında) azaltırken (nisbi risk 0.61; $P=0.035$), nodül negatif hastalığı olan hastalarda (nisbi risk 1.36; $P=0.385$) istatistik anlama sahip fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar Tablo 3 ve 4'te özetlenmektedir:

Tablo 3 Hastalıksız ve genel sağkalım (modifiye ITT popülasyonu)

2004 analizi – medyan 28 ay takip süresi			2008 son güncelleme analizi ¹ -medyan 62 ay takip süresi		
Letrozol N=2582	Plasebo N=2586	HR (95% CI) ² P değeri	Letrozol N=2582	Plasebo N=2586	HR (95% CI) ² P değeri
Hastalıksız sağkalım (protokol tanımı)³					
Olaylar	92 (%3.6)	155 (%6.0)	209 (%8.1)	286 (%11.1)	0.75 (0.63, 0.89) 0.001
4 yıllık DFS oranı	94.4%	89.8%	%94.4	%91.4	
Herhangi bir sebepten kaynaklanan ölümler de dahil hastalıksız sağkalım					
Olaylar	122 (%4.7)	193 (%7.5)	344 (%13.3)	402 (%15.5)	0.89 (0.77, 1.03) 0.120
5-yıllık DFS oranı	%90.5	%80.8	88.8%	86.7%	
Uzak metastaz					
Olay	57 (%2.2%)	93 (%3.6)	142 (%5.5)	169 (%6.5)	0.88 (0.70, 1.10) 0.246
Genel sağkalım					
Ölümler	51 (%2.0)	62 (%2.4)	236 (%9.1)	232 (%9.0)	1.13 (0.95, 1.36) 0.175
Ölümler ⁴	--	--	236 ⁵ (%9.1)	170 ⁶ (%6.6)	0.78 (0.64, 0.96)
Kontralateral meme kanseri					
İnvazif (toplam)	15 (%0.6)	25 (%1.0)	33 (%1.3)	51 (%2.0)	0.64 ⁷ (0.41, 1.00) 0.049

HR = Tehlike oranı; CI = Güven Aralığı

¹ 2003 yılında çalışmanın körlüğü kaldırıldığında plasebo koluna randomize edilmiş 1551 hasta (ilacı değiştirme yeterliliğine sahip, yani hastalıksız olan, kişilerin %60'ı) randomizasyondan medyan 31 ay sonra letrozola geçmiştir. Burada sunulan analizlerde ITT prensibine göre ilaç geçişlerini dikkate almamaktadır.

² Reseptör durumu, nodal durum ve önceki adjuvan kemoterapi bazında kademelendirilmiştir.

³ Protokoldeki hastalıksız sağ kalım olayları tanımı: lokoregional nüks, uzak metastaz veya kontralateral meme kanseri.

⁴ Plasebo kolunda, değiştirme tarihinde takip sürelerinin sansürlendiği (eğer gerçekleşmişse) keşfe yönelik analiz.

⁵ Medyan 62 ay takip.

⁶ Değiştirmeye (eğer gerçekleşmişse) kadar olan medyan takip süresi 37 ay.

⁷ Olasılık oranı ve olasılık oranı için %95 CI.

Tablo 4 **Reseptör durumuna, nodal duruma ve daha önce kemoterapi uygulanmış olup olmamasına göre hastalıksız ve genel sağkalım (modifiye ITT popülasyonu)**

	2004 analizi – medyan 28 ay takip süresi		2008 analizi – medyan 62 ay takip süresi ¹	
	HR (95% CI) ²	P değeri	HR (95% CI) ²	P değeri
Hastalıksız sağkalım (protokol tanımı)				
Reseptör durumu pozitif	0.57 (0.44, 0.75)	0.00003	0.74 (0.62, 0.89)	0.001
Nodal durum				
Negatif	0.48 (0.30, 0.78)	0.002	0.67 (0.49, 0.93)	0.015
Pozitif	0.61 (0.44, 0.83)	0.002	0.78 (0.62, 0.97)	0.027
Kemoterapi				
Yok	0.58 (0.40, 0.84)	0.003	0.71 (0.54, 0.92)	0.010
Uygulanmış	0.59 (0.41, 0.84)	0.003	0.79 (0.62, 1.01)	0.055
Genel sağkalım				
Nodal durum				
Negatif	1.36 (0.68, 2.71)	0.385	1.34 (0.99, 1.81)	0.058
Pozitif	0.61 (0.38, 0.97)	0.035	0.96 (0.75, 1.21)	0.710

HR = Tehlike oranı; CI = Güven Aralığı

¹ 2003 yılında çalışmanın körlüğü kaldırıldığında plaseboda letrozola geçen uygun durumdaki hastaların %60'ı dahil

² Cox regresyon modellerinden

Güncellenmiş analizde Tablo 3’de de görüldüğü gibi, plaseboya kıyasla FEMARA ile invazif kontralateral meme kanseri görülme olasılığında, plasebo kolundaki hastaların %60’ının FEMARA’ya geçmiş olmasına rağmen, anlamlı bir azalma olmuştur. Genel sağkalımda önemli bir fark bulunmamaktadır.

Değiştirme tarihinde (eğer gerçekleştirilmişse) takip sürelerinin sansürlendiği keşfe yönelik bir analizde, plaseboya kıyasla FEMARA ile tüm sebeplere bağlı mortalite riskinde anlamlı bir azalma ortaya konmuştur (Tablo 3).

<65 yaşındaki hastalarla ≥65 olan hastalar arasında güvenlilik veya etkinlikte hiçbir fark yoktur.

FEMARA’nın güncellenmiş güvenlilik profilinde herhangi yeni bir advers olay görülmemiş olup, bu profil 2004 yılında bildirilen profile tamamen tutarlıdır. Aşağıdaki yan etkiler, sebep/sonuç ilişkisine bakılmaksızın, FEMARA kullanan hastalarda plasebo kullananlara kıyasla anlamlı şekilde daha fazla görüldü:

Sıcak basması (%61'e karşılık %51), eklem ağrıları/artrit (%41'e karşılık %27), terleme (%35'e karşılık %30), hiperkolesterolemi (%24'e karşılık %15) ve kas ağrıları (%18'e karşılık %9.4). Bu advers olayların büyük bölümü, tedavinin ilk yılı sırasında gözlemlendi. FEMARA'ya geçen plasebo grubu hastalarında benzer bir genel advers olay profili gözlemlenmiştir. Tedavi süresince osteoporoz insidansı, FEMARA kullananlarda plasebo kullananlardan anlamlı ölçüde daha yüksekti (%12.2'e karşılık % 6.4). Tedavi süresince Klinik kırık insidansı FEMARA ile tedavi edilenlerde, plaseboyla tedavi edilenlere kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksekti (%10.4'e karşılık %5.8). Tedavi süresince FEMARA'ya geçen hastalarda, yeni teşhis edilen osteoporoz hastaların FEMARA ile tedavi süresince %5.4'ünde bildirilirken, kırıklar hastaların %7.7'sinde bildirilmiştir. Tedavi dikkate alınmadığında, ≥ 65 yaşındaki hastalarda kemik kırığı ve osteoporoz daha fazla görülmüştür.

Çalışma tedavisi süresince önceden basılmış kontrol listesine konulmuş terimler arasında en sık bildirilenler: inme/geçici iskemik ataklar (letrozol'de %1.5, değiştirme anına kadar plaseboda %0.8); yeni veya kötüleşen anjina (letrozolde %1.4; değiştirme anına kadar plaseboda %1.0); miyokart enfarktüsü (letrozolde %1.0, değiştirme anına kadar plaseboda %0.7); tromboembolik olaylar (letrozolde %0.9; değiştirme anına kadar plaseboda %0.3). Tromboembolik olaylar ile inme/geçici iskemik atak bildirilme sıklığı FEMARA'da, değiştirme anına kadar plasebodakinden anlamlı derecede daha yüksektir. Güvenlilik sonuçları yorumlanırken letrozol ile olan medyan tedavi süresi (60 ay) ile plasebonunki (37 ay) arasında hastaların yaklaşık %60'ının plasebodan FEMARA'ya geçmesine bağlı bir dengesizlik olduğu dikkate alınmalıdır.

İlk basamak tedavi

Lokal olarak ilerlemiş veya metastaz yapmış meme kanseri olan postmenopozal kadınlardaki ilk basamak tedavide 2.5 mg FEMARA'nın tamoksifenle karşılaştırıldığı, kontrol grubuna yer veren, çift-kör bir çalışma yapılmıştır. 907 kadında, FEMARA, tümör ilerlemeye başlayıncaya kadar geçen süre (primer son nokta) , bir bütün olarak objektif cevap oranı, tedavi başarısız kalıncaya kadar geçen süre ve klinik fayda açısından tamoksifenden daha üstün bulunmuştur. Spesifik sonuçlar Tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 5 Medyan 32 aylık izleme süresinde sonuçlar

	FEMARA	Tamoksifen	P-değeri
Progresyona kadar geçen süre (medyan)	9.4 ay	6.0 ay	< 0.0001
Genel objektif tümör yanıtı (oran)	%32	%21	0.0002
Genel objektif tümör yanıtının süresi (medyan)	25 ay	23 ay	0.0578
Tedavi başarısızlığına kadar geçen süre (medyan)	9.1 ay	5.7 ay	< 0.0001
Klinik fayda (oran)	%50	%38	0.0004

Reseptör durumu ne olursa olsun hem tümör ilerlemeye başlayıncaya kadar geçen medyan süre, hem objektif cevap oranı FEMARA kullanan hastalarda, tamoksifen verilenlere kıyasla anlamlı şekilde daha uzun/daha yüksek bulunmuştur (Tablo 6):

Tablo 6 Reseptör durumu

	FEMARA	Tamoksifen	P-Değeri
Reseptör Durumu:			
ER ve/veya PgR+:			
Progresyona kadar geçen süre (medyan)	9.4 ay	6.0 ay	< 0.0001
Genel objektif tümör yanıtı oranı	%33	%22	0.0019
Bilinmiyor/negatif:			
Progresyona kadar geçen süre (medyan)	9.2 ay	6.0 ay	0.0402
Genel objektif tümör yanıtı (oran)	%30	%20	0.0309

ER: estrojen reseptörü

PgR: progesteron reseptörü

Tedavilerin dominant hastalığın bulunduğu yere göre etkinliği, Tablo 7’de gösterilmektedir.

Tablo 7 Dominant hastalığın bulunduğu yere göre etkinlik

Dominant hastalığın bulunduğu yer	FEMARA n=453	Tamoksifen n=454	P-Değeri
Yumuşak doku:	n=113	n=115	
Progresyona kadar geçen süre (medyan)	12.1 ay	6.4 ay	0.0456
Genel objektif tümör yanıtı	%50	%34	0.0171
Kemik:	n=145	n=131	
Progresyona kadar geçen süre (medyan)	9.5 ay	6.2 ay	0.0262
Genel objektif tümör yanıtı	%23	%15	0.0891
İç organlar :	n=195	n=208	
Progresyona kadar geçen süre (medyan)	8.3 ay	4.6 ay	0.0005
Genel objektif tümör yanıtı	%28	%17	0.0095
Karaciğer metastazı:	n=60	n=55	
Progresyona kadar geçen süre (medyan)	3.8 ay	3.0 ay	0.0232
Genel objektif tümör yanıtı	%10	%11	0.8735
Genel klinik fayda	%28	%16	0.1292
Genel sağkalım (medyan) (tedavinin değiştirilmesi dahil)	19 ay	12 ay	0.0727

Not: “Karaciğer metastaz”ı, iç organlarında bir dominant hastalık olan hastalardan oluşan bir alt-gruptur.

Tablo 8 Genel sağkalım– Hayatta olan, ölen, tedaviyi değiştiren hastalar

Ay	FEMARA (n=458)			Tamoksifen (n=458)			Log rank P-değeri
	Hayatta	Ölen	Tamoksifene geçen	Hayatta	Ölen	Letrozole geçen	
6	426	31	51	406	52	74	0.0167
12	378	79	129	343	114	145	0.0038
18	341	115	185	297	159	179	0.0010
24	286	166	208	263	193	198	0.0246
30	241	209	225	227	227	217	0.0826
36	156	243	233	169	251	224	0.2237
42	70	267	238	85	266	226	0.4820
48	24	277		27	272	228	0.6413
54	6	277		6	276		*0.5303

* Total log rank test P-değeri.

“Daha önceki adjuvan antiestrogen tedavisi” şeklindeki kovaryans faktörüne göre analiz edilen, tedavi etkileri Tablo 9’da ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Tablo 9 Daha önceki adjuvan antiestrogen tedavisine göre sonuçlar

Bitiş noktası	Önceden hormon tedavisi alan			Önceden hormon tedavisi almayan		
	FEMARA n=84	Tamoksifen n=83	P-değeri	FEMARA n=369	Tamoksifen n=371	P-değeri
Progresyona kadar geçen süre (medyan)	8.9 ay	5.9 ay	0.0033	9.5 ay	6.0 ay	0.0003
Genel objektif tümör yanıtı	%26	%8	0.0038	%33	%24	0.0039
Klinik fayda	%46	%31	0.0464	%51	%40	0.0026
	n=86	n=83		n=372	n=375	
Tedavinin değiştirilmesi dahil genel sağkalım (medyan)	28 ay	30 ay	0.6558	34 ay	30 ay	0.3756
	n=45	n=43		n=174	n=186	
İlk basamak tedaviyle sağkalım (tedaviyi değiştirmeyen hastalar) (medyan)	33 ay	18 ay		33 ay	19 ay	

Diğer tedavi grubuna geçiş yapmayan hastalardaki hastalardaki medyan sağkalım süreleri; FEMARA kullananlarda 35 ay (n=219, %95 güven aralığı 29-43 ay), tamoksifen grubunda 20 ay (n=229, %95 güven aralığı 16-26 ay) olmuştur.

Endokrin tedavinin toplam süresi (kemoterapiye geçilinceye kadar geçen süre) FEMARA grubunda, tamoksifen grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olmuştur (sırasıyla medyan 16.3 ay; %95 güven aralığı 15-18 ay ve medyan 9.3 ay, %95 güven aralığı 8-12 ay) (log rank $P=0.0047$).

İkinci basamak tedavi

İlerlemiş meme kanseri olan ve daha önce antiestrogenlerle tedavi edilen postmenopozal kadınlarda, iki letrozol dozunun (0.5 mg ve 2.5 mg FEMARA) sırasıyla megestrol asetatla ve aminoglutetimid ile karşılaştıran, gerekli kontrol gruplarının kullanıldığı, iki kontrollü klinik çalışmada yapılmıştır.

Bir bütün olarak objektif tümör cevabı oranında (%16'ya karşılık %24; $P=0.04$) ve tedavi başarısız kalıncaya kadar geçen sürede ($P=0.04$), FEMARA 2.5 mg lehine, istatistik anlamı olan farklar gözlenmiştir. Tümör ilerlemeye başlayıncaya kadar geçen süre bakımından FEMARA 2.5 mg ile megestrol asetat arasında, kayda değer bir fark bulunmamıştır ($P=0.07$). Bir bütün olarak sağkalım bakımından da iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir ($P=0.2$).

Ameliyat öncesi tedavi

337 hastanın 4 ay boyunca FEMARA 2.5 mg veya tamoksifen kullanmak üzere rasgele ayrıldığı, çift-kör bir çalışmada, klinik değerlendirme sonuçlarına bakılarak hesaplanan objektif cevap oranları, FEMARA grubunda %55, tamoksifen grubunda %36 olmuştur ($P<0.001$). Bu bulgu, ultrasonla ($P=0.042$) ve mammografiyle ($P<0.001$) doğrulanmıştır. Bu fark, konservatif ameliyata uygun duruma geçerek bu şekilde tedavi edilen hasta sayısının FEMARA grubunda, istatistiksel bakımdan anlamlı şekilde daha yüksek olmasını sağlamıştır (%35'e karşılık %45; $P=0.022$).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

FEMARA (letrozol), non-steroidal aromataz inhibitörüdür ve antineoplastik bir ajandır. Letrozol, beyaz-sarımsı renkte kristal tozudur. Letrozol, diklometanda 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'dır. 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. Letrozol hızla ve yaygın bir şekilde dokulara dağılır. Kararlı durumdaki görünen dağılım hacmi yaklaşık 1.87 ± 0.47 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Farmakolojik olarak aktif olmayan karbinol metabolitine 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 letrozölü bu metabolite dönüştürebildiği bulunmuştur.

Eliminasyon:

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 alımından sonra 2 ila 6 hafta içinde kararlı durum düzeylerine erişilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Renal fonksiyonları çeşitli derecelerde değişkenlik gösteren (24 saat kreatinin klerensi 9-116 ml/dak) gönüllülerde yapılan bir çalışmada renal fonksiyon farklılığının tek doz 2.5 mg sonrası letrozolün farmakokinetiğine etkisi bulunmamıştır. Ayrıca, ilerlemiş meme kanserli 359 hastayı kapsayan iki kontrollü çalışmada, renal bozukluğun (hesaplanan kreatinin klerensi: 20-50 ml/dak) letrozol konsantrasyonuna etkisi bulunmamıştır.

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 hastalarından % 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. Ancak, günde 5 veya 10 mg verilen hastalarda toksisitede artış gözlenmediğinden, yakın gözetim altında tutulmaları gerekliliğine rağmen şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda dozun azaltılmasına gerek görülmemektedir. Ayrıca, ilerlemiş meme kanserli 359 hastayı kapsayan iki kontrollü çalışmada, hepatik fonksiyon bozukluğunun letrozol konsantrasyonuna etkisi bulunmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

FEMARA, çocuklarda kullanılmaz.

Geriatrik popülasyon:

Yaşın letrozolün farmakokinetiği üzerine etkisi görülmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Standart hayvan türleri üzerinde yapılan çeşitli klinik öncesi güvenlik 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.

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 ilgili tümör bildirilmemiştir. Dişi sıçanlarda letrozolün bütün dozlarında benign ve malign meme tümörlerinin oluş sıklığında azalma bulunmuştur.

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 olduğunu göstermek mümkün olmamıştır (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

- Kolloidal susuz silika,
- Mikrokristalize selüloz,
- Laktoz monohidrat,
- Magnezyum stearat,
- Mısır nişastası,
- Sodyum karboksimetil nişastası,
- Hidroksipropil metilselüloz,
- Polietilen glikol 8000,
- Talk,
- Titanyum dioksit (E171),
- Sarı demir oksit (E172),

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE/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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

105 / 77

8. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.03.1999

Ruhsat yenileme tarihi: 26.03.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ