

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LETU 2.5 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 2.5 mg letrozol içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 61,5 mg

Sodyum nişasta glukonat 5 mg

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Sarı renkte, yuvarlak, bikonveks, her iki yüzü düz film-kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Hormon reseptörü pozitif, invazif, erken evre meme kanseri 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:

LETU'nun önerilen dozu günde tek sefer 2,5 mg'dır. Adjuvan tedavide LETU, 5 yıl boyunca veya tümör nüks edinceye kadar, hangi durum daha önce oluşursa devam ettirilmelidir. Takip eden standart adjuvan tamoksifen tedavisinde LETU 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 LETU 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/dk.) yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması önerilmemektedir. (5.2 no'lu "farmakokinetik özellikler" kısmına bakınız). Şiddetli karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh grade C) LETU kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkinlik ve güvenlik açısından klinik değerlendirmeleri yapılmadığından LETU'nun çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için doz ayarlaması önerilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonları:

LETU 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. LETU uygulamasından önce bu hastalardaki potansiyel kar/zarar oranı dikkatlice düşünülmelidir.

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

Şiddetli karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh grade C) LETU 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 LETU ile tedavi gören hastalar dikkatlice izlenmelidir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile 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 (ör: benzodiazepinler, barbitüratlar, diklofenak sodyum, ibuprofen, parasetamol, furosemid ve omeprazol gibi NSAİ'lar).

Diğer antikanser ajanları ile letrozolün kombine kullanımı 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 majör 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 popülasyona ilişkin ek bilgiler

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

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

Pediyatrik popülasyon:

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

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Letrozol'ün gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

LETU 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

LETU, 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

LETU 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 gözlenmiş, uyku hali nadiren raporlanmış olduğundan araç ve makine kullanımı esnasında dikkatli davranılmalıdır. Hastalar bu konuda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen Etkileri:

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 (örneğin, 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 1. sırada olacak şekilde, derecelendirilmiştir.

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın olmayan:	Üriner kanal enfeksiyonları
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar	
Yaygın olmayan:	Tümör ağrısı ⁽⁶⁾
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Lökopeni
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın:	İştahsızlık, iştah artışı, serum kolestrolünde artış, kilo artışı
Yaygın olmayan:	Genel ödem, kilo kaybı
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın	Depresyon
Yaygın olmayan:	Anksiyete ⁽¹⁾
Sinir sistemi hastalıkları	
Yaygın:	Baş ağrısı, baş dönmesi
Yaygın olmayan:	Uyku hali, uykusuzluk, hafıza bozuklukları, disestezi ⁽²⁾ , tat bozuklukları, serebrovasküler bozukluklar
Göz hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Katarakt, göz irritasyonu, bulanık görüş
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın olmayan:	Çarpıntı, taşikardi
Vasküler hastalıklar	
Yaygın olmayan:	Tromboflebit ⁽³⁾ , hipertansiyon, iskemik kardiyak bulgular ⁽⁷⁾
Seyrek:	Pulmoner emboli, arteriyal tromboz, serebrovasküler enfarktüs
Solunum sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Dispne
Gastrointestinal hastalıklar	
Yaygın:	Bulantı, kusma, dispepsi, konstipasyon, diyare
Yaygın olmayan:	Karın ağrısı, stomatit, ağız kuruluğu
Hepato-bilier hastalıklar	
Yaygın olmayan:	Hepatik enzim seviyelerinde artış
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın:	Alopesi, terlemede artış, döküntü ⁽⁴⁾
Yaygın olmayan:	Kaşıntı, kuru deri, ürtiker
Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Çok yaygın:	Artralji
Yaygın:	Miyalji, kemik ağrısı, osteoporoz, kemik kırıkları
Yaygın olmayan:	Artrit
Böbrek ve idrar hastalıkları	
Yaygın olmayan:	İdrar sıklığında artış
Üreme sistemleri ve meme hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Vajinal kanama, vajinal akıntı, vajinal kuruluk, meme ağrısı

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	Sıcak basması
Yaygın:	Yorgunluk(5), periferik ödem
Yaygın olmayan:	Ateş, mukozal kuruluk, susuzluk

- (1) sinirlilik ve irritasyonu içermektedir
- (2) parestezi , hipoestezi
- (3) yüzeysel ve derin tromboflebit
- (4) eritematöz, makulopapüler, 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 pektoris (%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 sınıflandırılmıştır.

Tablo 2

Önceden belirlenmiş olgu	Letrozol N=3975 n (%)	Tamoksifen N=3988 n(%)
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 iritasyon	145 (3,6)	124 (3,1)
Başdönmesi/sersemlik hissi	101 (2,5)	118 (3,0)
Kusma	110 (2,8)	107 (2,7)
Toplam serum kolesterolü> 1.5* ULN ^{1,2}	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 ³	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)

1 Normal serum kolesterol seviyelerine sahip hasta sayısına ve laboratuvarında toplam serum kolesterol 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.

2 Payda toplam serum kolesterolüne ait temel ölçümü yapılmış hasta sayısıdır. Letrozol, n=3207; tamoksifen, n=3228

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

4.9. Doz aşımı

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 grubu: Hormon antagonistleri ve ilişkili ilaçlar (enzim inhibitörleri)

ATC Kodu: L02B G04

Non-steroidal aromataz inhibitörü (estrogen biyosentezi inhibitörü); 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 testosteron estrona (E1) ve estradial (E2)'e çeviren aromataz enziminin aktivitesi sonucu elde edilir. Periferal dokularda ve kanser dokularındaki estrogen biyosentezinin baskılanması aromataz enziminin özel olarak inhibisyonu ile başlar.

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

Sağlıklı postmenopozal kadınlarda, tek doz 0,1, 0,5 veya 2,5 mg letrozol, serumdaki estron ve estradiol baseline'dan sırasıyla %75-78 ve %78 oranlarında baskılamaktadır. Maksimum baskılama, 48 – 78 saatde görülmektedir.

Tüm tedavi görmüş ilerlemiş meme kanserli postmenopozal 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 dozlarla estron ve estron sülfatın değerleri, miktar tayininde belirlenebilen limitin altında kaldığından yüksek östrojen baskılanmasının bu dozlarla başarılı olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların hepsinde östrojen baskılanması tedavi süresince devam etmiştir.

Letrozol, aromataz aktivitesini inhibisyonu için spesifiktir. Adrenal steroidojenez 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 postmenopozal 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 üretimin dair bir uyarı vermemiştir. Böylece glukokortikoid ve mineralokortikoid desteğine gerek olamamıştır.

0,1; 0,5 ve 2,5 mg lık tek doz letrozol alan sağlıklı postmenopozal dönemdeki kadınların plazma androjen (androstnedion ve testosteron) konsantrasyonlarında değişiklik gözlenmemiştir ayrıca 0,1-5 mg günlük dozla tedavi edilen postmenopozal kadınlardaki plazma androstenedion konsantrasyonlarında da değişim olmamıştır. Bunlar östrojen biyosentezi blokajının androjenik prekürsörlerin akümüasyonuna 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 postmenopozal kadınla 4 kolda yapılmıştır. A. 5 yıl boyunca tamoksifen, B. 5 yıl boyunca letrozol, C. 2 yıl boyunca tamoksifen ve ardından 3 yıl boyunca letrozol, D. 2 yıl boyunca letrozol ve ardından 3 yıl boyunca tamoksifen.

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

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, hastalıktan eser kalmaması (DFS-disease free survival)dir. 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 kıyaslanınca 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 değişim 12 ay önceden görülmekte ve 5 yılın üzerinde bir süre boyunca sabit tutumaktadır. 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 özetlenmektedir.

	Letrozol n= 4003	Tamoksifen n=4007	Hasar oranı (% 95 CI)	P-değeri ¹
Hastalıklı yaşam (DFS) (öncelikli)	351	428	0,81 (0,70-0,93)	0,0030
Hastalıklı yaşam (ikincil göğüs dışı kanseler hariç)	296	396	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 kanser (invazif) (ikincil)	19	31	0,61 (0,35-1,08)	0,0910
Toplam yaşam	166	192	0,86 (0,70-1,06)	0,1546

CI: Güven Aralığı

¹ Logrank testi ,randomizasyon seçeneği ve adjuvan kemoterapi ile katmanlaştırılmıştır.

Standart adjuvan tamoksifenden sonra tedavi

Çok-merkezli, çift-kör, randomize, 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 DFS'lerdeki bu belirgin istatistiksel fayda nodal duruma veya kemoterapiye bağlı olmaksızın gözlenmiştir.

Toplam hayatta kalma (OS)'nın 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 (95 % CI)	P-Değeri
Hastaliksız yaşam (primary) - bulgular (protokol tanımı, toplam)	92 (% 3.6)	155 (% 6.0)	0.58 (0.45- 0.76) ¹	0.00003
Distant Hastaliksız yaşam	57	93	0.61 (0.44- 0.84) ²	0.003
Toplam yaşam (ikincil) - ölüm sayısı (toplam)	51	62	0.82 (0.56-1.19) ¹	0.291
Kontralateral meme kanseri (ikincil) - DCIS/LCIS içerir - invazif	19 15	30 25	0.63 0.60 (0.36- 1.13) ³ (0.31- 1.14) ³	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 kıyaslanınca, 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 Tedavi

Büyük, sıkı kontrollü, çift kör bir çalışma lokalize ve ilerlemiş veya metastatik meme kanserli postmenopozal kadınlarda ilk basamak tedavi olarak uygulan 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≥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 verdiğinden uzun süreli 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 kör bir çalışma yapılmıştır. Başlanıçta bütün hastalar T2-T4c, N0-2, 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

LETU nonsteroidal bir aromataz enzim inhibitörüdür.

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Letrozolün ($CL_m = 2,1$ litre/saat) ana eliminasyon farmakolojik olarak inaktif karbinol metabolitinin oluşmasıdır ancak hepatik 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. Simetidin ile birlikte yapılan bir etkileşim çalışmasında, sadece 3A4 izoenzimlerinin inhibe edildiği 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:

Tanımlanmayan minör metabolitlerin oluşumu ve doğrudan renal ve feçes yoluyla atılım letrozolün toplam eliminasyonunda minör bir rol oynamaktadır. 2,5 mg ¹⁴C-etiketli letrozolün sağlıklı postmenopozal gönüllülere uygulandıktan sonra 2 hafta içinde, radyoaktivitenin idrarda % 88,2±7,6 oranında ve feçestede %3,8±0,9 oranında bulunduğu görülmüştür. 216 saate içinde radyoaktivitenin en azından %75'i idrarda (dozun % 84,7±7,8), karbinol glukuronid metaboliti, % 9 oranında tanımlanmayan 2 metaboliti % 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 letrozol 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 aylığa 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 karsinogenesis 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 sonucumu yoksa doğrudan ilaç etkisi mi olduğu bilinmemektedir.

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

Karsinogenesis 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) bileşiğinin farmakolojik etkisinin yanında ikincil kalmaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Laktoz monohidrat
Mısır nişastası
Hipromelloz (E464)
Mikrokristalin selüloz (E460)
Sodyum nişasta glikolat
Koloidal silikon dioksit (E551)
Magnezyum stearat (E572)

Film kaplama (Opadry 03B82927 sarı):

Hipromelloz (E464)
Titanyum dioksit (E171)
Demir oksit sarı (E172)
Makrogol
Talk (E553b)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği, yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

Poliviniliden klorür (PVDC) ile kaplanmış saydam polivinil klorür (PVC) film kaplama ve düz alüminyum folyodan oluşan blisterler içinde 30 film kaplı tablet içeren kutularda

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : ONKO İLAÇ SANAYİ VE TİCARET A.Ş.
Adresi : Koşuyolu Cad. No: 34 34718 Kadıköy-iSTANBUL
Tel : 0 216 544 90 00 (Pbx)
Faks : 0 216 545 59 99

8. RUHSAT NUMARASI

132/44

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.12.2011

Ruhsat Yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KULLANMA TALİMATI

LETU 2.5 mg Film Kaplı Tablet
Ağızdan alınır.

- **Etkin madde:** Her film kaplı tablet 2.5 mg Letrozol içerir.
- **Yardımcı maddeler:** Laktoz monohidrat, mısır nişastası, hipromelloz (E464), mikrokristalin selüloz (E460), sodyum nişasta glikolat, koloidal silikon dioksit (E551), magnezyum stearat (E572), titanyum dioksit (E171), demir oksit sarı (E172), makrogol, talk (E553b)

Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce bu KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.

- *Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.*
- *Eğer ilave sorularınız olursa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*
- *Bu ilaç kişisel olarak sizin için reçete edilmiştir, başkalarına vermeyiniz.*
- *Bu ilacın kullanımı sırasında, doktora veya hastaneye gittiğinizde doktorunuza bu ilacı kullandığınızı söyleyiniz.*
- *Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında yüksek veya düşük doz kullanmayınız.*

Bu Kullanma Talimatında

1. *LETU nedir ve ne için kullanılır?*
2. *LETU'yu kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler*
3. *LETU nasıl kullanılır?*
4. *Olası yan etkiler nelerdir?*
5. *LETU'nun saklanması*

Başlıkları yer almaktadır.

1. LETU nedir ve ne için kullanılır?

LETU her iki yüzü düz, sarı renkte, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet formunda blister ambalajlarda bulunmaktadır. Her tablet 2,5 mg letrozol içerir. LETU, 30 adet film kaplı tablet içeren PVC/PVDC ambalajlarda takdim edilmektedir.

LETU estrojen adlı hormon üretimini önler. Menapoz sonrası dönemdeki ilerlemiş meme kanserine sahip kadınların tedavisinde kullanılır.

LETU menapoz sonrası dönemde erken dönem invazif hormon reseptörü pozitif olan meme kanserli kadınlarda kullanılır.

LETU standart tamoksifen terapisi almış erken dönem meme kanserli olan menopoz sonrası kadınlarda kullanılır.

Menopoz sonrası kadınlarda ameliyat öncesi dönemde yerel meme kanserlerinin tedavisinde kullanılır. Doktorunuz ameliyat öncesi bu tedavi döneminde ilacı kullanmanıza rağmen hastalığınızda ilerleme olma riskine karşı düzenli kontroller ayarlayacaktır.

2. LETU'yu kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler

LETU'yu aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ

Eğer,

- Letrozole ya da veya LETU'nun bileşiminde bulunan herhangi bir maddeye karşı duyarlı (alerjik) iseniz
- Hamilelik riskiniz varsa
- Ciddi karaciğer probleminiz varsa

LETU'yu aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ:

- Tedaviden önce ve tedavi sırasında doktorunuz kemik yoğunluğunuzu ölçmek isteyebilir. Sebebi, bu sınıfa ait ilaçların kadınlara özel salgılanan hormonların seviyelerini düşürmesi ve bunun da kemiklerin mineral içeriğinin kaybına yol açarak kemik sertliğinin azalmasıdır (osteoporoz).
- Ciddi böbrek probleminiz varsa.

Bu uyarılar, geçmişteki herhangi bir dönemde dahi olsa sizin için geçerliyse lütfen doktorunuza danışınız.

LETU'nun yiyecek ve içecek ile kullanımı

LETU yiyeceklerden etkilenmediğinden, yemek sırasında veya yemek dışında alınabilir.

Hamilelik

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Bu ilaç hamilelik döneminde kullanılmamalıdır.

Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu farkederseniz hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

Emzirme

İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.

LETU'nun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak; ilaçların büyük çoğunluğu sütle geçebildiğinden emzirme yapılmamalıdır.

Araç ve makine kullanımı

LETU almaya başladığınızda baş dönmesi veya uyku hali oluşabileceğinden araç ve makine kullanmayınız.

LETU'nun içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler

Bu ürün laktoz içermektedir. Eğer daha önceden doktorunuz tarafından bazı şekerlere karşı hassas olduğunuz söylenmişse, bu tıbbi ürünü almadan önce doktorunuzla temasa geçiniz.

LETU her tabletinde 5 mg sodyum nişasta glikonat ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Diğer ilaçlarla birlikte kullanılması

LETU'nun; simetidin ve varfarin içeren ilaçlar ile birlikte kullanması klinik olarak anlamlı etkileşim sonuçları vermemektedir.

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

Metabolizması temel olarak CYP2A6 ve CYP2C19 adlı enzimlere dayanan ve tedavi edici dozu ile zararlı dozu birbirine yakın olan ilaçlarla LETU kullanırken dikkat gösterilmelidir.

Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı şu anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandınız ise lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.

3. LETU nasıl kullanılır?

Uygun kullanım ve doz/uygulama sıklığı için talimatlar:

Doktorunuz başka şekilde önermemişse, LETU'yu günde bir kez alınır.

Doktorunuz alacağınız doz miktarını ve LETU ile yapılacak tedavi süresini belirleyecektir. Tedavinizi kendi kendinize kesmeyiniz ve uzatmayınız.

• Uygulama yolu ve metodu:

LETU ağız yoluyla alınır. İlacınızı zamanında almayı unutmayınız.

• Değişik yaş grupları:

Çocuklarda kullanım: Çocuklarda kullanılmamalıdır.

Yaşlılarda kullanım: Doz ayarlaması önerilmemektedir.

• **Özel Kullanım durumları:**

Böbrek ve Karaciğer Yetmezliği

Şiddetli karaciğer yetmezliğiniz varsa bu ürünü kullanmayınız
Ciddi böbrek yetmezliğiniz varsa bu ürünü dikkatle kullanınız.

Eğer LETU'nun etkisinin çok güçlü veya zayıf olduğuna dair bir izleniminiz var ise doktorunuz veya eczacınız ile konuşunuz.

Kullanmanız gerekenden daha fazla LETU kullandıysanız:

Eğer yanlışlıkla almanız gerekenden daha fazla doz LETU aldıysanız acil olarak doktorunuza söyleyiniz veya en yakın hastanenin acil servisi ile iletişime geçiniz. İlacı yanınızda götürünüz.

LETU'dan kullanmanız gerekenden fazlasını kullanmışsanız bir doktor veya eczacı ile konuşunuz.

LETU'yu kullanmayı unutursanız

Eğer bir doz almayı unutursanız, hatırladığınız an ilacınızı alınız. Sonrasında rutin kullanıma devam ediniz.

Unutulan dozları dengelemek için çift doz almayınız.

LETU ile tedavi sonlandırıldığındaki oluşabilecek etkiler

Doktorunuz size LETU kullanmayı ne zaman sonlandıracağınızı ve oluşabilecek etkileri söyleyecektir.

4. Olası yan etkiler nelerdir?

Tüm diğer ilaçlar gibi, LETU içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Bu tabletler bazen bazı insanlarda istenmeyen etkiler oluşturabilir. Bu etkiler çoğunlukla orta dereceli ve birkaç günlük tedaviden sonra kesilebilir. Ancak, eğer ciddi ve birkaç günden daha uzun süre devam ederse doktorunuza danışınız.

İstenmeyen etkilerin bazıları hastalığınızla ilgili olabilir.

Yan etkiler aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde sıralanmıştır.

Çok yaygın	: 10 hastanın en az 1'inde görülebilir.
Yaygın	: 10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.
Yaygın olmayan	: 100 hastanın birinden az, fakat 1000 hastanın birinden fazla görülebilir
Seyrek	: 1.000 hastanın birinden az görülebilir
Çok seyrek	: 10.000 hastanın birinden az görülebilir

Aşağıdakilerden biri olursa, LETU'yu kullanmayı durdurunuz ve DERHAL doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz:

Yaygın olmayan ve seyrek:

- Anjina pektoris (kalbi besleyen damarların daralması/tıkanması ile ortaya çıkan göğüs ağrısı)
- Kalp krizi
- İnme
- Tromboz (kanın damarda ya da kalpte pıhtılaşması)
- Pulmoner emboli

Bunlardan herhangi birini geçirdiğinize dair belirtiler aşağıda yazılmıştır.

- Göğüste ağırlık veya sıkışma hissi
- Göğüsten kollara ve omuzlara, boyuna, dişlere veya çeneye, karına veya sırtta yayılan ağrı
- Öksürükte kan bulunması
- Kollarda ya da bacaklarda şişlik veya ağrı
- Ani kısa süreli soluk kaybı
- Baygınlık
- Kollarda, bacaklarda ya da vücudun herhangi başka bir yerinde uyuşukluk veya güçsüzlük
- Koordinasyon kaybı
- Görüş bozuklukları
- Ani baş ağrısı
- Konuşma ya da nefes almada zorluk

Çok yaygın

- Sıcak basması
- Eklem ağrısı (artralji)

Yaygın

- İştah problemleri (İştah azalması veya artması)
- Yükselmiş kolesterol seviyeleri
- Ruhsal çöküntü (depresyon)
- Baş ağrısı
- Sersemlik
- Kusma
- Hazımsızlık
- Kabızlık
- İshal
- Saç dökülmesi veya seyrekleşmesi
- Terlemede artış
- Deride döküntü
- Kas ağrısı
- Kemik ağrısı

- Kemik incilmesi
- Kemik kırılması
- Yorgunluk
- Sıvı tutulmasına bağlı bacaklarda ve ayaklarda şişlik
- Kilo artışı

Yaygın olmayan

- İdrar yolu iltihabı
- Ağrı (tümör olan memede ve karında)
- Sıvı tutulmasına bağlı genel şişlik
- İltihaba yol açabilen beyaz kan hücrelerinin sayısında azalma (lökopeni)
- Huzursuzluk
- Sinirlilik
- Hafıza bozuklukları
- Uyku sorunları (uykusuzluk veya uyumada zorluk)
- Tatma ve dokuma duyularında değişiklikler
- Gözün ön merceğinin saydamlığını kaybetmesi (katarakt)
- Gözde kızarıklık ve kanlanma
- Bulanık görme
- Gözde kuruma
- Çarpıntı (palpitasyon)
- Kalp atım hızının artması (taşikardi),
- Kalp atım düzensizlięi (aritmisi)
- Kalbi besleyen damarların daralması/tıkanması ile ortaya çıkan göğüs ağrısı (Anjina pektoris)
- Kalp krizi
- İnme
- Kollarda ve bacaklarda şişkinlik, gerginlik, kızarıklık ve ağrı (kan damarlarında iltihap)
- Kan basıncı yüksekliği (hipertansiyon)
- Nefes almada zorluk
- Ağız problemleri (kuruluk, iltihaplı yaralar (ülser))
- Karaciğer enzimlerinde yükselme
- Kaşıntı kurdeşen
- Deri kuruluğu
- Eklemlerde şişlik (artrit)
- Sık idrara çıkma
- Vajinal akıntı
- Vajinal kuruluk
- Vajinal kanama
- Ateş
- Susuzluk hissi
- Kilo kaybı

Seyrek

- Tromboz (Kanın damarda ya da kalpte pıhtılaşması)
- Pulmoner emboli

Eğer bu kullanma talimatında bahsi geçmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız doktorunuzu veya eczacınızı bilgilendiriniz.

5. LETU'nun saklanması

LETU'yu çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız. 25 °C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Orijinal ambalajında saklayınız.

Son kullanma tarihi ile uyumlu olarak kullanınız.

Ambalajda belirtilen son kullanma tarihinden sonra LETU'yu kullanmayınız. Eğer üründe ve/veya ambalajında bozukluk farkederseniz LETU'yu kullanmayınız.

Ruhsat Sahibi:

ONKO İLAÇ SANAYİ VE TİCARET A.Ş.
Koşuyolu Cad. No: 34 34718 Kadıköy-İSTANBUL
Tel : 0 216 544 90 00 (Pbx)
Faks : 0 216 545 59 99

Üretici:

INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED.
Plot No. 457, 458
Village – Matoda,
Bavla Road, Tal. Sanand,
Dist. Ahmedabad – 382 210
Gujarat, HİNDİSTAN

Bu kullanma talimatı 23/12/2011 tarihinde onaylanmıştır.