

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Etruzil 2,5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2,5 mg letrozol.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 61,5 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele filmomhulde ronde biconvexe tabletten, met de inscriptie L900 op de ene zijde en 2.5 op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve invasieve borstkanker in een vroeg stadium.
- Voortgezette adjuvante behandeling van hormoonafhankelijke invasieve borstkanker bij postmenopauzale vrouwen die eerder gedurende 5 jaar standaard adjuvante tamoxifen therapie hebben gehad.
- Eerstelijnsbehandeling bij postmenopauzale vrouwen met hormoonafhankelijke borstkanker in een gevorderd stadium.
- Borstkanker in een gevorderd stadium bij vrouwen na een terugval of ziekteprogressie in de natuurlijke of kunstmatig teweeggebrachte endocriene postmenopauzale fase, die voorafgaand zijn behandeld met anti-oestrogenen.
- Neo-adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve, HER-2-negatieve borstkanker voor wie chemotherapie niet geschikt is en onmiddellijke operatieve behandeling niet geïndiceerd is.

De werkzaamheid bij patiënten met hormoonreceptor negatieve borstkanker is niet aangetoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en oudere patiënten

De aanbevolen dosering van Etruzil is 2,5 mg eenmaal daags. Voor oudere patiënten hoeft de dosering niet te worden aangepast

Bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, dient de behandeling met Etruzil te worden voortgezet totdat de tumorprogressie evident is.

Bij de adjuvante en uitgebreide adjuvante behandeling wordt aanbevolen om 5 jaar te behandelen met Etruzil of totdat er recidief van de tumor optreedt. Afhankelijk van wat als eerste optreedt.

Bij de adjuvante behandeling kan ook een sequentiële behandeling overwogen worden (2 jaar letrozol gevolgd door 3 jaar tamoxifen.) zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Bij de neo-adjuvante behandeling kan behandeling met Etruzil vervolgd worden gedurende 4 tot 8 maanden om een optimale tumorreductie te bewerkstelligen. Als de respons niet adequaat is, wordt aanbevolen de behandeling met Etruzil te stoppen, een operatieve ingreep te plannen en/of verdere behandelingsmogelijkheden te bespreken met de patiënt.

Pediatrische patiënten

Etruzil wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren. De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en jongeren tot 17 jaar is niet vastgesteld. Er zijn beperkte onderzoeksresultaten beschikbaar, en er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan voor toediening.

Nierfunctiestoornis

Aanpassing van de dosering van Etruzil is niet nodig bij patiënten met nierfunctiestoornissen met een creatinineklaring van ≥ 10 ml/min. Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar in gevallen van nierfunctiestoornissen met een creatinineklaring van minder dan 10 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Aanpassing van de dosering van Etruzil is niet nodig bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh A of B). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. Patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh C) moeten onder streng toezicht worden gehouden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Etruzil moet oraal worden ingenomen en kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

De gemiste dosis moet worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt. Als het echter bijna tijd is voor de volgende dosis (binnen 2 of 3 uur), dan moet de gemiste dosis worden overgeslagen en moet de patiënt verder gaan met haar normale doseringsschema. Doses mogen niet worden verdubbeld, want bij dagelijkse doses hoger dan de aanbevolen dosis van 2,5 mg wordt een buitenproportionele systemische blootstelling waargenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Patiënten die bekend zijn met overgevoeligheid voor letrozol of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1)
- Premenopauzale endocriene status
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Menopauzale status Bij patiënten bij wie de postmenopauzale status onduidelijk is, moet eerst een beoordeling van het luteïniserend hormoon (LH), het follikelstimulerend hormoon (FSH)- en/of oestradiolspiegels plaatsvinden. Etruzil dient alleen aan vrouwen met een postmenopauzale endocriene status te worden toegediend.

Nierfunctiestoornissen

Etruzil is niet bestudeerd bij een voldoende aantal patiënten met een creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min. De potentiële baten en risico's voor deze patiënten moeten zorgvuldig worden overwogen vóór toediening van Etruzil.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh C) was de systemische blootstelling en de terminale halfwaardetijd ongeveer verdubbeld in vergelijking tot gezonde vrijwilligers. Dergelijke patiënten moeten daarom onder streng toezicht worden gehouden (zie rubriek 5.2).

Effecten op het bot

Etruzil is een sterk oestrogeenverlagende stof. Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van osteoporose en/of fracturen of die een verhoogd risico op osteoporose hebben, dient de botdichtheid vóór de start van de adjuvante en voortgezette adjuvante behandeling formeel beoordeeld te worden en dient te worden gecontroleerd op ontwikkeling tijdens en na de behandeling met letrozol. Behandeling of profylaxe van osteoporose dient te worden gestart zoals aangewezen en nauwkeurig te worden gecontroleerd.

Bij de adjuvante behandeling kan ook een sequentieel behandelingsschema worden overwogen (2 jaar letrozol gevolgd door 3 jaar tamoxifen), afhankelijk van het veiligheidsprofiel van de patiënt (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.1).

Tendinitis en peesruptuur

Tendinitis en peesruptuur (zelden) kunnen zich voordoen. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd en voor de aangedane pezen moeten passende maatregelen (bijv. immobilisatie) worden genomen (zie rubriek 4.8).

Andere waarschuwingen

Gelijktijdige toediening van Etruzil met tamoxifen, andere anti-oestrogenen of therapieën die oestrogeen bevatten moeten worden vermeden, omdat deze stoffen de farmacologische werking van letrozol kunnen verminderen (zie rubriek 4.5).

Lactose

Elke tablet bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van letrozol komt deels tot stand via CYP2A6 and CYP3A4. Cimetidine, een zwakke, niet-specifieke remmer van CYP450 enzymen, heeft de plasmaconcentraties van letrozol niet beïnvloed. Het effect van krachtige potent CYP450-remmers is onbekend.

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van Etruzil in combinatie met oestrogenen of andere anti-kankermiddelen, behalve tamoxifen. Tamoxifen, andere anti-oestrogenen of therapieën die oestrogeen bevatten kunnen de farmacologische werking van letrozol verminderen. Bovendien is aangetoond dat de gelijktijdige toediening van tamoxifen met letrozol de plasmaconcentraties van letrozol substantieel verlaagt. Gelijktijdige toediening van letrozol met tamoxifen, andere anti-oestrogenen of oestrogenen moet vermeden worden.

In vitro remt letrozol het cytochroom P450 iso-enzym 2A6 en in mindere mate 2C19, maar de klinische relevantie is onbekend. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer letrozol gecombineerd wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan de eliminatie grotendeels afhankelijk is van deze iso-enzymen en die een smalle therapeutische index hebben (bijvoorbeeld fenytoïne, clopidrogel).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Perimenopauzale vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd Etruzil mag alleen gebruikt worden bij vrouwen met een duidelijke vastgestelde postmenopauzale status (zie rubriek 4.4). Aangezien er gevallen zijn gerapporteerd van vrouwen bij wie de ovaria weer gingen functioneren tijdens de behandeling met Etruzil moet de arts zo nodig adequate anticonceptie bespreken, zelfs als bij de start van de therapie een duidelijke postmenopauzale status is vastgesteld.

Zwangerschap

Afgaande op ervaring met mensen waarbij geïsoleerde gevallen voorkwamen van aangeboren afwijkingen (labiale fusie, ambigue geslachtsorganen), kan Etruzil congenitale malformaties veroorzaken wanneer het gedurende de zwangerschap wordt toegediend. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Letrozol is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of letrozol en de metaboliëten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Letrozol is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

De farmacologische actie van letrozol is het verminderen van de oestrogeenproductie door aromataseremming. Bij premenopauzale vrouwen leidt de remming van de oestrogeensynthese tot verhoging van de feedback in de gonadotropine (LH-, FSH)-spiegels. De verhoogde FSH-spiegel stimuleert de groei van de follikels en kan zo leiden tot ovulatie.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Etruzil heeft een kleine invloed op rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens gebruik van letrozol zijn vermoeidheid en duizeligheid waargenomen en zijn enkele gevallen van slaperigheid gemeld. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequenties van bijwerkingen van letrozol zijn voornamelijk gebaseerd op gegevens uit klinische studies.

Ten hoogste ongeveer een derde van de patiënten die werden behandeld met letrozol in de gemetastaseerde behandeling en ongeveer 80% van de patiënten in de adjuvante setting en in de voortgezette adjuvante setting kregen bijwerkingen. De meerderheid van de bijwerkingen trad op tijdens de eerste paar weken van de behandeling.

De meest gerapporteerde bijwerkingen in klinische studies waren opvliegers, hypercholesterolemie, artralgie, vermoeidheid, toegenomen transpiratie en misselijkheid.

Belangrijke aanvullende bijwerkingen die kunnen optreden met letrozol zijn: skeletgerelateerde voorvallen, zoals osteoporose en/of botbreuken en cardiovasculaire voorvallen (inclusief cerebrovasculaire en trombo-embolische voorvallen). De frequentie categorie voor deze bijwerkingen is beschreven in Tabel 1.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van de bijwerkingen van letrozol zijn voornamelijk gebaseerd op gegevens verzameld uit klinische studies.

De hierna in Tabel 1 vermelde bijwerkingen zijn gemeld gedurende klinische studies en postmarketing-ervaringen met letrozol:

Tabel 1

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie van optreden, waarbij als frequentieschatting wordt gehanteerd: zeer vaak $\geq 1/10$, vaak $\geq 1/100$ tot $< 1/10$, soms $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$, zelden $\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$, zeer zelden $< 1/10000$, niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: Urineweginfecties

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Soms: Tumorpijn¹

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: Leukopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Anafylactische reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: Hypercholesterolemie

Vaak: Anorexie, toegenomen eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: Depressie

Soms: Angst (inclusief nervositeit), geïrriteerdheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn, duizeligheid

Soms: Slaperigheid, slapeloosheid, geheugenverlies, dysesthesie (inclusief paresthesie en hypo-esthesie), smaakstoornissen, cerebrovasculair accident)
Carpaletunnelsyndroom

Oogaandoeningen

Soms: Cataract, oogirritatie, troebel zicht

Hartaandoeningen

Vaak: Palpaties¹

Soms: Tachycardie, cardiaal-ischemische voorvallen (met inbegrip van nieuwe of verergerde angina pectoris, angina pectoris waarvoor een operatie vereist is, myocardinfarct en myocardischemie)

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: Opvliegers

Vaak: Hypertensie

Soms: Tromboflebitis (inclusief oppervlakkige en diepe tromboflebitis)

Zelden: Longembolie, arteriële trombose, cerebrovasculair infarct

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspneu, hoest

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid, braken, dyspepsie¹, constipatie, buikpijn, diarree

Soms: Droge mond, stomatitis¹

Lever- en galaandoeningen

Soms: Verhoogde leverenzymen, hyperbilirubinemie, geelzucht

Onbekend: Hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: Toegenomen transpiratie

Vaak: Alopecia, exantheem (inclusief erythemateus, maculopapulair, psoriatiform, en vesiculair exantheem), droge huid

Soms: Pruritus, urticaria Niet bekend: Angio-oedeem, toxische epidermale

necrolyse, erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer vaak: Artralgie
Vaak: Myalgie, botpijn¹, osteoporose, botfracturen, artritis
Soms: Tendinitis
Zelden: Peesruptuur
Niet bekend: Hokkende vinger

Nier-en urinewegaandoeningen

Soms: Verhoogde frequentie van urinelozing

Voortplantingsstelsel-en borstaandoeningen

Vaak: Vaginale bloedverlies
Soms: Vaginale afscheiding, vaginale droogheid, borstpijn

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Vermoeidheid (inclusief asthenie, malaise)
Vaak: Perifeer oedeem, Pijn op de borst
Soms: Algemeen oedeem, pyrexie, droge mucosa, dorst

Onderzoeken

Vaak: Gewichtstoename
Soms: Gewichtsverlies

¹ Bijwerkingen alleen gemeld in de gemetastaseerde setting

Sommige bijwerkingen zijn met aanzienlijk verschillende frequenties gemeld bij adjuvante behandeling. De volgende tabellen bevatten informatie over significante verschillen in letrozol versus monotherapie met tamoxifen en in de opeenvolgende behandelingstherapie met letrozol-tamoxifen:

**Tabel 2 Adjuvante monotherapie met letrozol versus monotherapie met tamoxifen-
bijwerkingen met significante verschillen**

	Letrozol, incidentiepercentage		Tamoxifen, incidentiepercentage	
	N=2448		N=2447	
	Tijdens de behandeling (mediaan 5j)	Elk moment na randomisatie (mediaan 8j)	Tijdens de behandeling (mediaan 5j)	Elk moment na randomisatie (mediaan 8j)
Botbreuk	10.2%	14.7%	7.2%	11.4%
Osteoporose	5.1%	5.1%	2.7%	2.7%
Trombo-embolische voorvallen	2.1%	3.2%	3.6%	4.6%
Myocardinfarct	1.0%	1.7%	0.5%	1.1%
Hyperplasie/kanker van het endometrium	0.2%	0.4%	2.3%	2.9%

NB: "Tijdens de behandeling" omvat 30 dagen na de laatste dosis. "Elke moment" omvat een opvolgingsperiode na de voltooiing of stopzetting van de onderzoeksbehandeling. Verschillen werden gebaseerd op risico ratio's en 95% betrouwbaarheidsintervallen.

**Tabel 3 Opeenvolgende behandeling versus monotherapie met letrozol – bijwerkingen met
significante verschillen**

	Letrozol, monotherapie	Letrozol-> tamoxifen	Tamoxifen-> Letrozol
	N=1535 5 jaar	N=1527 2jaar->3jaar	N=1541 2jaar->3jaar
Botbreuken	10%	7.7%*	9.7%
Endometrische proliferatieve stoornissen	0.7%	3.4%**	1.7%**
Hypercholesterolemie	52.5%	44.2%*	40.8%*
Opvliegers	37.6%	41.7%**	43.9%**
Vaginale bloeding	6.3%	9.6%**	12.7%**

* Significant minder dan bij monotherapie met letrozol

** Significant meer dan bij monotherapie met letrozol

NB: de meldingsperiode is tijdens de behandeling of binnen 30 dagen na stopzetting van de Behandeling

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cardiale bijwerkingen

Bij de adjuvante behandeling, in aanvulling op de gegevens weergegeven in Tabel 2, werden de volgende bijwerkingen gemeld met respectievelijk letrozol en tamoxifen (bij mediane behandelingsduur van 60 maanden plus 30 dagen): angina pectoris waarvoor een operatie vereist is (1,0% vs. 1,0%), hartfalen (1,1% vs. 0,6%), hypertensie (5,6% vs. 5,7%), cerebrovasculair accident/tijdelijke ischemische aanval (2,1% vs. 1,9%).

Bij de uitgebreide adjuvante behandeling met letrozol (mediane duur van de behandeling: 5 jaar) en placebo (mediane duur van de behandeling: 3 jaar), werden respectievelijk gemeld: angina pectoris waarvoor een operatie vereist is (0,8% vs. 0,6%), nieuwe of verergerde angina pectoris (1,4% vs. 1,0%), myocardinfarct (1,0% vs. 0,7%), trombo-embolisch voorval* (0,9% vs. 0,3%); beroerte/tijdelijke ischemische aanval* (1,5% vs. 0,8%).

Voorvallen gemarkeerd met een * waren statistisch significant verschillend in de twee behandelingsgroepen.

Skeletgerelateerde bijwerkingen

Zie Tabel 2 voor gegevens over de veiligheid van het skelet bij adjuvante behandeling.

Bij de uitgebreide adjuvante behandeling hadden significant meer patiënten die behandeld waren met letrozol last van botbreuken of osteoporose (botbreuken, 10,4% en osteoporose, 12,2%) dan patiënten in de placebogroep (respectievelijk 5,8% en 6,4%). De mediane duur van de behandeling was 5 jaar voor letrozol, in vergelijking met 3 jaar voor placebo.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geïsoleerde gevallen van overdosering met letrozol gemeld.

Er is geen specifieke behandeling bekend voor overdosering. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Endocriene behandeling. Hormoonantagonisten en verwante stoffen: aromataseremmer, ATC-code: L02B G04

Farmacodynamische effecten Een eerste vereiste voor een gunstige tumorrespons, in gevallen waarbij de groei van het tumorweefsel

afhankelijk is van de aanwezigheid van oestrogenen en endocriene therapie is gebruikt, is het uitschakelen van door oestrogenen teweeggebrachte stimulatie van de groei. Bij postmenopauzale vrouwen worden oestrogenen hoofdzakelijk gevormd onder invloed van het enzym aromatase, dat androgenen uit de bijnieren - vooral androsteendion en testosteron - omzet in oestron en oestradiol. Onderdrukking van de biosynthese van oestrogenen in perifere weefsels en in het tumorweefsel zelf kan dan ook worden gerealiseerd door specifieke remming van het enzym aromatase.

Letrozol is een niet-steroïde aromataseremmer. Het remt het enzym aromatase door een competitieve binding aan te gaan met de haemgroep van het aromatase-cytochroom P450; hierdoor wordt de biosynthese van oestrogenen in alle lichaamsweefsels waar aanwezig geremd. Bij gezonde postmenopauzale vrouwen veroorzaken eenmalige doses van 0,1 mg, 0,5 mg en 2,5 mg letrozol een daling van de oestron- en oestradiolserumspiegels van respectievelijk 75%, 78% en 78% van de uitgangswaarden. Het maximale effect wordt na 48-78 uur bereikt.

Dagelijkse doses letrozol van 0,1 mg tot 5 mg verlagen bij postmenopauzale patiënten met gevorderde borstkanker in alle gevallen de plasmaconcentraties van oestradiol, oestron en oestransulfaat met 75-95% van de uitgangswaarden. Bij doses van 0,5 mg of hoger, liggen veel van de waarden voor oestron en oestransulfaat onder de detectiegrens van de bepalingen, waaruit blijkt dat met deze doses een sterkere oestrogeensuppressie wordt bereikt. Gedurende de gehele behandelperiode bleef bij deze patiënten de oestrogeensuppressie gehandhaafd.

Letrozol is een zeer specifieke remmer van de aromatase-activiteit. Er is geen remming van de steroïdproductie in de bijnieren waargenomen. Bij postmenopauzale patiënten die werden behandeld met een dagelijkse dosis letrozol van 0,1 mg tot 5 mg zijn geen klinisch relevante veranderingen gevonden in de plasmaconcentraties van cortisol, aldosteron, 11-desoxyhydrocortison, 17-hydroxyprogesteron en ACTH, of van de plasmarenine-activiteit. Uit de resultaten van ACTHstimulatietests, uitgevoerd na 6 en na 12 weken behandeling met 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg en 5 mg bleek de productie van aldosteron of cortisol niet te zijn verminderd. Suppletie van glucocorticoiden en mineraalcorticoiden is derhalve niet nodig.

Bij gezonde postmenopauzale vrouwen werden geen veranderingen waargenomen in de plasmaconcentraties van androgenen (androsteendion en testosteron), na eenmalige doses letrozol van 0,1 mg, 0,5 mg en 2,5 mg; bij postmenopauzale patiënten, behandeld met dagelijkse doses van 0,1 mg tot 5 mg bleven ook de plasmaconcentraties van androsteendion onveranderd. Hieruit blijkt dat blokkade van de biosynthese van oestrogenen niet leidt tot stapeling van de voorlopers in de androgeensynthese. De LH- en FSH-plasmaspiegels worden niet beïnvloed door letrozol, evenmin als de schildklierfunctie, bepaald aan de hand van de opname van TSH, T4 en T3.

Adjuvante behandeling

Studie BIG 1-98

BIG 1-98 was een multicenter, dubbelblinde studie waarin meer dan 8000 postmenopauzale patiënten met hormoonreceptor-positieve borstkanker in een vroeg stadium, gerandomiseerd werden naar één van de volgende behandelingen:

- A. 5 jaar tamoxifen;
- B. 5 jaar letrozol;
- C. 2 jaar tamoxifen, gevolgd door 3 jaar letrozol;
- D. 2 jaar letrozol, gevolgd door 3 jaar tamoxifen

Het primaire eindpunt was de ziektevrije overleving (Disease Free Survival (DFS)). Secundaire eindpunten waren de tijd tot het optreden van afstandsmetastasen, de afstandsmetastasevrije overleving, de algehele overleving, de systemische ziektevrije overleving, invasieve contralaterale borstkanker en de tijd tot recidief van borstkanker.

Werkzaamheidsresultaten bij een mediane opvolging van 26 en 60 maanden

De gegevens in tabel 4 tonen de resultaten van de *Primary Core Analysis* (PCA) op basis van gegevens van de monotherapie armen (A en B) en van de twee armen met overschakeling van de ene naar de andere behandeling (C en D), uitgevoerd bij een mediane behandelingsduur van 24 maanden en een mediane follow-up van 26 maanden en bij een mediane behandelingsduur van 32 maanden en een mediane follow-up van 60 maanden.

De DFS-percentages na 5 jaar waren 84% voor letrozol en 81,4% voor tamoxifen.

Tabel 4 Primary Core Analysis: ziektevrije en algehele overleving bij een mediane opvolging van 26 maanden en een mediane opvolging van 60 maanden (ITT-populatie)

Primary Core Analysis

Primary Core Analysis						
	Mediane opvolging 26 maanden			Mediane opvolging 60 maanden		
	Letrozol N=4003	Tamoxifen n N=4007	HR1 (95% CI) P	Letrozol N=4003	Tamoxifen n N=4007	HR1 (95% BI) P
Ziektevrije overleving (primair) - gebeurtenissen (protocol definitie ²)	351	428	0,81 (0,70;0,93)) 0.003	585	664	0,86 (0,77;0,96)) 0.008
Algehele overleving (secondair) - aantal sterfgevallen (totaal)	166	192	0,86 (0,70;1,06))	330	374	0,87 (0,75;1,01))

HR = hazard ratio BI = betrouwbaarheidsinterval

¹Logrank test, gestratificeerd naar randomisatie-optie en gebruik van chemotherapie (ja/nee)

²DFS-voorvallen: locoregionaal recidief, metastasen op afstand, invasieve contralaterale borstkanker, de tweede (niet-borst-) primaire maligniteit, overlijden onafhankelijk van oorzaak, zonder voorafgaand kanker.

Resultaten bij een mediane opvolging van 96 maanden (alleen monotherapiegroep)

De Monotherapy Arms Analysis (MAA) langetermijn-update van de werkzaamheid van Etruzil monotherapie in vergelijking met tamoxifen-monotherapie (mediane duur van adjuvante behandeling: 5 jaar) is weergegeven in Tabel 5.

Tabel 5 Monotherapy Arms Analysis: ziektevrije-en algehele overleving bij een mediane follow-up van 96 maanden (ITT populatie)

	Letrozol N=2463	Tamoxifen N=2459	Hazard Ratio ¹ (95% CI)	P Waarde
Ziektevrije overleving (prim.) ²	626	698	0.87 (0.78, 0.97)	0.01
Tijd tot afstandsmetastasen (sec.)	301	342	0.86 (0.74, 1.01)	0.06
Algehele overleving (sec.) - sterfgevallen	393	436	0.89 (0.77, 1.02)	0.08
Gecensureerde analyse van DFS3	626	649	0.83 (0.74, 0.92)	
Gecensureerde analyse van OS3	393	419	0.81 (0.70, 0.93)	

¹ Logrank test, gestratificeerd naar randomisatie optie en gebruik van chemotherapie (ja/nee)

² DFS voorvallen: loco-regionaal recidief, metastasen op afstand, invasieve contralaterale borstkanker tweede (niet-borst) primaire maligniteit, overlijden door enige andere oorzaak, zonder voorafgaand kanker

³ Observaties in de tamoxifen behandelingsgroep gecensureerd op de datum van selectief overschakelen op letrozol

Analyse van opeenvolgende behandelingen (Sequential Treatments Analysis) (STA)

De analyse van opeenvolgende behandelingen (Sequential Treatment Analysis (STA)) heeft betrekking op de tweede primaire vraag van BIG 1-98, namelijk of opeenvolging van tamoxifen en letrozol superieur is aan monotherapie. Er waren geen significante verschillen in DFS, OS, SDFS of DDFS door de omschakeling ten opzichte van de monotherapie (Tabel 6).

Tabel 6 Analyse van opeenvolgende behandelingen van ziektevrije overleving met letrozol als initieel endocrien middel (STA overschakelingpopulatie)

	N	N (aantal voorvallen) ¹	Hazard ratio ²	(97,5% betrouwbaarheids interval)	Cox model P-waarde
[Letrozol →]Tamoxifen	1460	254	1.03	(0.84, 1.26)	0.72
Letrozol	1464	249			

¹ Protocol definitie, inclusief tweede niet-borst primaire maligniteiten, na het overschakelen / later dan twee jaar

² Gecorrigeerd met chemotherapiegebruik

In geen enkele STA waren er significante verschillen in DFS, OS, SDFS of DDFS na paarsgewijze vergelijking van de randomisatiegroepen (Tabel 7).

Tabel 7 Sequentiële behandelingsanalyses uit randomisatie (STA-R) van ziektevrije overleving (ITT STA-R-populatie)

	Letrozol → Tamoxifen	Letrozol
Aantal patiënten	1540	1546
Aantal patiënten met DFS (protocoldefinitie)	330	319
Hazard ratio ¹ (99% CI)	1.04 (0.85, 1.27)	
Aantal patiënten	1540	1548
Aantal patiënten met DFS (protocoldefinitie)	330	353
Hazard ratio ¹ (99% CI)	0.92 (0.75, 1.12)	

¹ Gecorrigeerd met chemotherapiegebruik (ja/nee)

² 626 (40%) patiënten selectief overgezet op letrozol na de tamoxifen arm, gedeblindeerd in 2005

Studie D2407

Studie D2407 is een open-label, gerandomiseerde, multicenter post-approval veiligheidsstudie om de effecten te vergelijken van adjuvante behandeling met letrozol en tamoxifen op de minerale botdichtheid (Bone Mineral Density (BMD)) en het serumlipidenprofiel. In totaal werden 262 patiënten toegewezen aan ofwel letrozol gedurende 5 jaar ofwel tamoxifen gedurende 2 jaar gevolgd door letrozol gedurende 3 jaar.

Na 24 maanden was er een statistisch significant verschil in het primaire eindpunt: de lumbale wervelkolom (BMD (L2-L4) toonde een mediane afname van 4,1% voor letrozol in vergelijking met een gemiddelde stijging van 0,3% voor tamoxifen.

Geen van de patiënten met een normale BMD bij aanvang werd osteoporotisch tijdens de behandeling van 2 jaar en slechts 1 patiënt met osteopenie bij baseline (T-score van -1,9) ontwikkelde osteoporose tijdens de behandelingsperiode (beoordeling door centrale bespreking).

De resultaten voor de totale heup BMD waren vergelijkbaar met die voor de lumbale wervelkolom, maar minder uitgesproken.

Er was geen significant verschil tussen de behandelingen in het aantal fracturen - 15% in de letrozolgroep, 17% in de tamoxifengroep.

De gemiddelde totale cholesterolwaarden in de tamoxifen-arm namen na 6 maanden af met 16% vergeleken met de baseline, en deze afname hield bij de volgende bezoeken aan tot 24 maanden. In de letrozol groep bleven de totale cholesterolwaarden na verloop van tijd relatief stabiel, en dit leverde een statistisch significant verschil op, in het voordeel van tamoxifen, op elk tijdstip.

Voortgezette adjuvante behandeling (MA-17)

In een multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (MA-17), uitgevoerd bij meer dan 5100 postmenopauzale vrouwen met primaire borstkanker met positieve of onbekende hormoonreceptorstatus, zijn patiënten die adjuvante behandeling met tamoxifen (4,5 tot 6 jaar) hadden afgerond, gerandomiseerd naar Letrozol of naar placebo voor 5 jaar.

Het primaire eindpunt was ziektevrije overleving, gedefinieerd als het interval tussen randomisatie en het optreden van een eerste geval van locregionaal recidief, afstandsmetastase of contralaterale borstkanker.

De primaire interim-analyse bij een mediane follow-up van ongeveer 28 maanden (25% van de patiënten werd ten minste 38 maanden gevolgd) toonde aan dat letrozol het risico op een recidief significant verminderde met 42% vergeleken met placebo (hazard ratio 0,58; $P=0,00003$). Het voordeel ten gunste van letrozol werd waargenomen onafhankelijk van de lymfeknoop-status. Er was geen significant verschil in totale overleving: (Letrozol 51 sterfgevallen, placebo 62; HR 0,82, 95% CI 0,56, 1,19).

Vervolgens werd de studie gedeblinderd en vervolgd als open-label, de patiënten in de placebogroep mochten overstappen naar letrozol voor maximaal 5 jaar. Meer dan 60% van de geschikte patiënten (ziektevrij bij deblindering) kozen ervoor om over te stappen naar letrozol.

De uiteindelijke analyse omvatte 1551 vrouwen die van placebo naar letrozol zijn overgestapt bij een mediaan van 31 maanden (12 tot 106 maanden), na voltooiing van de tamoxifen adjuvante behandeling.

De mediane duur van behandeling met letrozol na het overschakelen was 40 maanden.

De uiteindelijke analyse uitgevoerd bij een mediane follow-up van 62 maanden bevestigde de significante vermindering van het risico op recidief van borstkanker bij behandeling met letrozol.

Tabel 8: Ziektevrije en algehele overleving (Aangepaste ITT populatie)

	Mediane opvolging 28 maanden			Mediane opvolging 62 maanden		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% BI) ² <i>P-waarde</i>	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% BI) ² <i>P-waarde</i>
Ziektevrije overleving³						
Voorvallen	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45;0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63;0,89)
Incidentie ziektevrije overleving na 4 jaar	94,4%	89,8%	94,4%	91,4%	Incidentie ziektevrije overleving na 4 jaar	
Ziektevrije overleving³, inclusief elk sterfgeval						
Voorvallen	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49;0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77;1,03)
Incidentie ziektevrije	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	

overleving na 5 jaar						
Afstandsmetastasen						
Voorvallen	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
Algehele overleving						
Sterfgevallen	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Sterfgevallen ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

HR=Hazard Ratio; BI = Betrouwbaarheidsinterval

¹ Bij het deblinden van de studie in 2003, schakelden 1551 patiënten uit de gerandomiseerde placebo arm (60% van de patiënten die in aanmerking kwamen voor overschakeling – i.e. ziektevrij) naar letrozol met een mediaan van 31 maanden na randomisatie. De hier voorgestelde analyses houden geen rekening met de selectieve overschakeling.

² Gestratificeerd per receptorstatus, lymfeknoopstatus en voorafgaande adjuvante chemotherapie

³ Protocoldefinitie van ziektevrije overleving: locoregionaal recidief, afstandsmetastasen of contralaterale borstkanker

⁴ Verkennende analyse met gecensureerde opvolgingstijd op het tijdstip van de overschakeling (indien deze plaatsvond) in de placebogroep

⁵ Mediane opvolging 62 maanden

⁶ Mediane opvolging tot overschakeling (indien deze plaatsvond) 37 maanden

In de MA-17-substudie naar botdichtheid, waarin gelijktijdig calcium en vitamine D werden gegeven, vonden er grotere afnamen van de BMD ten opzichte van de baseline plaats met Letrozol dan met placebo. Het enige statistisch significante verschil deed zich voor na 2 jaar, namelijk bij de totale heup-BMD (mediane afname van 3,8% bij letrozol versus mediane afname van 2,0% bij placebo). In de MA-17-substudie naar lipiden waren er geen significante verschillen tussen letrozol en placebo in het totale cholesterolgehalte of in enige lipidefractie.

In de bijgewerkte substudie naar de kwaliteit van leven waren er geen significante verschillen tussen de behandelingen in de score van de samenvatting van de fysieke componenten of de score van de samenvatting van de mentale componenten, of in welke domeinscore op de SF-36-schaal dan ook. Op de MENQOL-schaal waren er significant meer vrouwen in de Letrozol arm dan in de placebo-arm die het meeste last hadden (meestal in het eerste jaar van de behandeling) van die symptomen die het gevolg zijn van oestrogenenverlies: opvliegers en vaginale droogheid. Het symptoom waar de meeste patiënten in beide behandelingsarmen het meeste last van hadden was spierpijn, met een statistisch significant verschil in het voordeel van placebo.

Neo-adjuvante behandeling

Er vond een dubbelblind onderzoek (PO24) plaats bij 337 postmenopauzale patiënten met borstkanker, die willekeurig werden toegewezen aan ofwel Letrozol 2,5 mg gedurende 4 maanden ofwel tamoxifen gedurende 4 maanden. Bij de baseline hadden alle patiënten tumoren in het stadium T2-T4c, NO-2, ER en/of PgR-positief, en geen van de patiënten zou in aanmerking zijn gekomen voor een borstbesparende operatie. Op grond van de klinische beoordelingen was er een objectieve respons van 55% in de Letrozol-arm versus 36% voor de tamoxifen arm ($P < 0,001$). Dit resultaat werd consequent bevestigd door ultrasound (Letrozol-arm 35% vs. tamoxifen 25%, $P = 0,04$) en mammografie (Letrozol 34% vs. tamoxifen 16%, $P < 0,001$). In totaal onderging 45% van de patiënten in de Letrozol groep versus 35% van de patiënten in de tamoxifengroep ($P = 0,02$) een borstbesparende therapie. Tijdens de 4 maanden durende preoperatieve behandelperiode had 12% van de patiënten die met Letrozol behandeld werden, en 17% van de patiënten die met tamoxifen behandeld werden, ziekteprogressie bij klinische beoordeling.

Eerstelijnsbehandeling:

Er is één gecontroleerde dubbelblinde studie uitgevoerd waarbij letrozol 2,5 mg vergeleken werd met tamoxifen 20 mg als eerstelijnsbehandeling bij postmenopauzale vrouwen met borstkanker in een gevorderd stadium. Bij 907 vrouwen was letrozol superieur ten opzichte van tamoxifen wat betreft de tijd tot progressie (primaair eindpunt) en de totale objectieve respons, de tijd tot behandelingsfalen en het klinisch voordeel.

De resultaten worden weergegeven in tabel 9:

Tabel 9 Resultaten bij een mediane follow-up van 32 maanden

Variabele	Statistiek	Letrozol N=453	Tamoxifen N=454
Tijd tot progressie	Mediaan (95% CI voor de mediaan)	9,4 maanden (8,9; 11,6 maanden)	6,0 maanden (5,4; 6,3 maanden)
	Hazard ratio (HR) (95% CI voor HR) <i>P</i>		0,72 (0,62; 0,83) <i>P</i> < 0,0001
Objectieve respons ratio (ORR)	CR+PR (95% CI voor ratio)	145 (32%) (28, 36%)	95 (21%) (17, 25%)
	Odds ratio (95% CI voor odds ratio) <i>P</i>		1,78 1,32, 2,40 <i>P</i> =0,0002

Tijd tot progressie was significant langer en de response ratio significant hoger voor letrozol, onafhankelijk van het wel of niet gebruiken van adjuvante anti-oestrogene therapie. Tijd tot progressie was significant langer voor letrozol, onafhankelijk van de dominante plaats van de aandoening. De mediane tijd tot progressie was bij patiënten met kanker in alleen de zachte weefsels 12,1 maanden voor letrozol en 6,4 maanden voor tamoxifen en bij patiënten met viscerale metastasen 8,3 maanden voor letrozol en 4,6 maanden voor tamoxifen.

Het ontwerp van de studie voorzag erin dat patiënten bij progressie konden overstappen naar de andere therapie of konden stoppen met de studie. Ongeveer 50% van de patiënten stapte over naar de andere studie-arm en deze “cross-over” was zo goed als volledig na 36 maanden. De mediane tijd tot het optreden van cross-over was 17 maanden (letrozol naar tamoxifen) en 13 maanden (tamoxifen naar letrozol).

Eerstelijnsbehandeling met letrozol van patiënten met borstkanker in een gevorderd stadium resulteerde in een mediane algehele overleving van 34 maanden voor letrozol en 30 maanden voor tamoxifen (logrank test *P*=0,53, niet significant). De afwezigheid van een voordeel op algehele overleving voor letrozol kon worden verklaard door het “cross-over” ontwerp van de studie.

Tweedelijnsbehandeling

Twee goed-gecontroleerde klinische studies werden uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker, die eerder waren behandeld met anti-oestrogenen, waarbij twee doses letrozol (0,5 mg en 2,5 mg) werden vergeleken met respectievelijk megestrolacetaat en aminoglutethimide.

De tijd tot progressie was niet significant verschillend tussen letrozol 2,5 mg en megestrolacetaat (*P*=0,07). In vergelijking met megestrolacetaat werden statistisch significante verschillen gevonden in het voordeel van 2,5 mg letrozol voor wat betreft de algehele objectieve tumor response ratio (24% versus 16%, *P*=0,04), en de tijd tot behandelingsfalen (*P*=0,04). Tussen de twee behandelingsgroepen bestond geen significant verschil wat betreft de algehele overleving (*P*=0,2).

In de tweede studie was er geen significant verschil tussen letrozol 2,5 mg en aminoglutethimide wat betreft de respons snelheid (*P*=0,06). Letrozol 2,5 mg was statistisch superieur ten opzichte van aminoglutethimide wat betreft de tijd tot progressie (*P*=0,008), tijd tot behandelingsfalen (*P*=0,003) en algehele overleving (*P*=0,002).

Borstkanker bij mannen

Het gebruik van letrozol bij mannen met borstkanker is niet onderzocht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Letrozol wordt snel en volledig uit het maagdarmkanaal geresorbeerd (gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid: 99,9%). De absorptiesnelheid daalt licht door de aanwezigheid van voedsel (mediane t_{max} : 1 uur in nuchtere staat tegenover 2 uur na voedselinname; gemiddelde C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l in nuchtere staat tegenover $98,7 \pm 18,6$ nmol/l na voedselinname), maar de mate van de absorptie (AUC, oppervlakte onder de curve) verandert niet. Het geringe effect op de absorptiesnelheid wordt niet van klinisch belang geacht; letrozol kan daarom onafhankelijk van de maaltijden worden ingenomen.

Verdeling

De plasma-eiwitbinding van letrozol bedraagt ongeveer 60%; letrozol wordt vooral aan albumine gebonden (55%). De letrozolconcentratie in erythrocyten is ongeveer 80% van de concentratie in plasma. Na toediening van 2,5 mg ^{14}C -gelabeld letrozol was ongeveer 82% van de radioactiviteit in ongewijzigde vorm in het plasma aanwezig. De systemische blootstelling aan metabolieten is dus gering. Letrozol verdeelt zich snel en volledig over de verschillende lichaamsweefsels. Tijdens de steady state is het schijnbare verdelingsvolume ongeveer $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformatie

Letrozol wordt vooral metabool geklaard in de vorm van een onwerkzame carbinol-metabooliet ($CL_M = 2,1$ L/uur); vergeleken met de doorbloeding van de lever (ca. 90 L/uur) verloopt dit proces relatief traag. Letrozol blijkt in deze metabooliet te worden omgezet door de cytochroom P450 iso-enzymen 3A4 en 2A6. In de totale uitscheiding van letrozol speelt de vorming van kleine hoeveelheden niet-geïdentificeerde metabolieten, en directe renale eliminatie en uitscheiding met de faeces slechts een onbelangrijke rol. Binnen twee weken na toediening van 2,5 mg ^{14}C -gelabeld letrozol aan gezonde postmenopauzale vrijwilligers werd $88,2 \pm 7,6\%$ van de radioactiviteit teruggevonden in de urine, en $3,8 \pm 0,9\%$ in de faeces. Ten minste 75% van de radioactiviteit die tot 216 uur na toediening in de urine kon worden teruggevonden ($84,7 \pm 7,8\%$ van de dosis) was aanwezig in het glucuronide van de carbinol-metabooliet, ongeveer 9% in twee niet-geïdentificeerde metabolieten en 6% in onveranderd letrozol.

Eliminatie

De schijnbare halfwaardetijd van de laatste eliminatiefase uit plasma is ongeveer 2 tot 4 dagen. Na dagelijkse toediening van 2,5 mg worden binnen 2 tot 6 weken steady-state spiegels bereikt. Tijdens de steady-state zijn de plasmaconcentraties ongeveer 7 maal hoger dan de concentraties gemeten na een eenmalige dosis van 2,5 mg, en 1,5 tot 2 maal hoger dan de steady-state waarden die op basis van de na een eenmalige dosis gemeten waarden worden voorspeld. Hieruit blijkt dat de farmacokinetiek van letrozol na dagelijkse toediening van 2,5 mg niet geheel lineair verloopt. Aangezien de steady-state spiegels in de loop der tijd niet veranderen, kan worden geconcludeerd dat er geen verdere stapeling van letrozol optreedt.

Lineariteit / non-lineariteit

De farmacokinetiek van letrozol was dosis proportioneel na eenmalige orale doses tot 10 mg (dosisbereik: 0,01 tot 30 mg) en na dagelijkse doses tot 1,0 mg (dosisbereik: 0,1 tot 5 mg). Na een enkelvoudige orale dosis van 30 mg was er een lichte dosis buitenproportionele verhoging van de AUC waarde. De dosis buitenproportionaliteit is waarschijnlijk het gevolg van een verzadiging van metabole eliminatie processen. Na 1 tot 2 maanden werden in alle geteste doseringsregimes (dagelijks 0,1-5,0 mg) steady-state spiegels bereikt.

Bijzondere populaties

Ouderen

De farmacokinetiek van letrozol werd niet door leeftijd beïnvloed.

Nierinsufficiëntie

In een studie bij 19 vrijwilligers met een uiteenlopende nierfunctie (24-uurs creatinineklaring 9-116 ml/min) bleek een eenmalige dosis letrozol van 2,5 mg geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van letrozol.

In aanvulling op de bovenstaande studie naar de invloed van nierinsufficiëntie op letrozol werd een covariantie-analyse uitgevoerd op de gegevens van twee pivotale studies (Studie AR/BC2 en Studie AR/BC3). De berekende creatinineklaring (CLcr) [Studie AR/BC2 bereik: 19 tot 187 ml/min; Studie AR/BC3 bereik: 10 tot 180 ml/min] toonde geen statistisch significant verband tussen dalspiegels van letrozol in het plasma bij steady-state (C_{min}). Bovendien toonden de gegevens van Studie AR/BC2 en Studie AR/BC3 bij tweedelijs gemetastaseerde borstkanker geen bewijs van een negatief effect van letrozol op de CLcr of een verslechtering van de nierfunctie.

Daarom is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie (CLcr ≥10 ml/min). Er is weinig informatie beschikbaar over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CLcr <10 ml/min).

Leverinsufficiëntie

In een vergelijkbare studie bij personen met een uiteenlopende mate van leverinsufficiëntie lagen de AUC-waarden van de deelnemers met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) 37% hoger dan die van deelnemers met een normale leverfunctie; de waarden vielen echter nog binnen het gebied vastgesteld voor mensen zonder leverinsufficiëntie. In een studie waarbij na een enkelvoudige orale dosis de farmacokinetiek van letrozol vergeleken werd enerzijds bij 8 mannelijke patiënten met levercirrose en een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) en anderzijds bij gezonde vrijwilligers (n=8), namen de AUC en de t_{1/2} toe met respectievelijk 95 en 187%. Letrozol dient daarom met voorzichtigheid, en na afweging van de mogelijke risico's versus voordelen, te worden toegepast bij dergelijke patiënten.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

In een aantal preklinische veiligheidsstudies met de gebruikelijke diersoorten werd geen aanwijzingen gevonden voor systemische toxiciteit of toxiciteit voor het doelorgaan.

Bij knaagdieren, blootgesteld aan doses tot 2000 mg/kg, had letrozol een geringe acute toxiciteit. Bij honden had letrozol in een dosering van 100 mg/kg een matige toxiciteit.

In toxiciteitsstudies met herhaalde toediening aan ratten en honden - duur tot 12 maanden - zijn de belangrijkste waargenomen effecten toe te schrijven aan de farmacologische werking van de verbinding. Bij beide diersoorten lag de dosis waarbij geen ongewenste effecten werden waargenomen op 0,3 mg/kg.

Orale toediening van letrozol aan vrouwelijke ratten resulteerde in afnames in parings- en zwangerschapratio's en toenames in pre-implantatieverlies.

In zowel *in vitro* als *in vivo* onderzoek naar mogelijke mutagene effecten van letrozol werd geen enkele aanwijzing gevonden voor genotoxiciteit.

In een 104 weken durende carcinogeniteitsstudie met ratten werden bij mannelijke ratten geen door het preparaat veroorzaakte tumoren gevonden. Bij vrouwelijke ratten werd voor alle gebruikte doses letrozol een daling van de incidentie van goedaardige en maligne tumoren in borstklierweefsel vastgesteld.

In een 104 weken durende carcinogeniteitsstudie bij muizen, werden er geen behandlingsgerelateerde tumoren waargenomen bij mannelijke muizen. Bij vrouwelijke muizen werd een algemeen dosis-gerelateerde toename van de incidentie van benigne ovariële granulosa-thecacel tumoren waargenomen bij alle geteste doses letrozol. Deze tumoren werden beschouwd als zijnde gerelateerd aan de farmacologische remming van oestrogensynthese en kunnen het gevolg zijn van verhoogd LH, wat veroorzaakt wordt door een afname van circulerend oestrogeen.

Letrozol was embryotoxisch en foetotoxisch bij zwangere ratten en konijnen na orale toediening bij

klinisch relevante doses. Bij ratten die levende foetussen hadden, was er een toename in de incidentie van foetale misvormingen, waaronder koepelvormig hoofd en cervicale/centrale wervelfusie. Een verhoogde incidentie van foetale misvormingen werd niet gezien bij het konijn. Het is niet bekend of dit een indirect gevolg van de farmacologische eigenschappen (remming van de oestrogeen biosynthese) of een direct effect van het geneesmiddel was (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Preklinische waarnemingen bleven beperkt tot waarnemingen die verband houden met de bekende farmacologische werking, wat het enige veiligheidsrisico is voor gebruik bij mensen, verkregen uit dierstudies.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de tabletten

Lactose monohydraat (61.5mg)
Microkristallijne cellulose (E460)
Maïszetmeel, voorgegelatineerd
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat (E572)
Colloïdaal siliciumdioxide, watervrij (E551)

Coating

Macrogol (PEG 8000)
Talk (E553b)
Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E 171)
IJzeroxide geel (E 172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen.
Verpakkingsgroottes: 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten per kartonnen doos.

Mogelijk zijn niet alle verpakkingsgroottes op de markt.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Hongarije

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 100805

9. DATUM EERSTE VERGUNNING VERLENING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2009.

Datum van latste verlenging: 30 juni 2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4 en de opmaak: 4 maart 2021