

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Letrozol Glenmark 2,5 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg letrozol.

Hulpstof met bekend effect: Bevat Zonnegeel FCF (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Gele, ronde, dubbelbolle, filmomhulde tabletten. Bedrukt met “2.5” aan de ene kant, glad aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Adjuvant behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor positieve invasieve borstkanker in een vroeg stadium.
- Voortgezette adjuvant behandeling van hormoon-afhankelijke invasieve borstkanker bij postmenopauzale vrouwen die eerder standaard adjuvant tamoxifen therapie gedurende 5 jaar hebben gehad.
- Eerstelijnsbehandeling bij postmenopauzale vrouwen met hormoon-afhankelijke borstkanker in een gevorderd stadium.
- Borstkanker in een gevorderd stadium bij vrouwen na recidive 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 hormoonreceptor positieve, HER-2- negatieve borstkanker voor wie chemotherapie niet geschikt is en onmiddellijk opereren niet geïndiceerd is.

De effectiviteit 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 Letrozol Glenmark 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 Letrozol Glenmark te worden voortgezet totdat progressie van de tumor duidelijk is.

In de adjuvant behandeling en verlengde adjuvante behandeling dient men 5 jaar te behandelen met Letrozol Glenmark of totdat er recidief van de tumor optreedt, afhankelijk van wat als eerste optreedt.

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

Bij de neo-adjuvante behandeling kan de behandeling met Letrozol Glenmark 4 tot 8 maanden worden voortgezet voor optimale tumorreductie. Als de respons niet adequaat is, dient de behandeling met Letrozol Glenmark te worden stopgezet en chirurgie worden ingepland en/of verdere behandelingsopties worden besproken met de patiënt.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van Letrozol Glenmark wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten. De veiligheid en werkzaamheid van Letrozol Glenmark bij kinderen en adolescenten tot 17 jaar oud is nog niet vastgesteld. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar en er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met nierinsufficiëntie met een creatinineklaring >10 ml/min hoeft de dosering van Letrozol Glenmark niet te worden aangepast.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar in gevallen van nierinsufficiëntie met een creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh A of B) hoeft de dosering van Letrozol Glenmark niet te worden aangepast. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) dienen nauwlettend te worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Letrozol Glenmark dient oraal te worden ingenomen, met of zonder voedsel.

Een 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

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- 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 menopauzale status onduidelijk is, dient eerst een meting van het luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en/of oestradiolspiegels plaats te vinden voordat behandeling met Letrozol Glenmark wordt ingesteld. Letrozol Glenmark dient alleen aan vrouwen met een postmenopauzale endocriene status te worden gegeven.

Nierfunctiestoornissen

Letrozol Glenmark 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 in beschouwing worden genomen vóór toediening van Letrozol Glenmark.

Leverfunctiestoornissen

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

Effecten op het bot

Letrozol Glenmark is een sterk oestrogeen-verlagende stof. Bij vrouwen met een geschiedenis van osteoporose en/of fracturen of die een verhoogd risico op osteoporose hebben, dient de botdichtheid vóór de start van de adjuvant en voortgezette adjuvant behandeling formeel beoordeeld te worden en deze dient ook te worden gecontroleerd 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 een opeenvolgend behandelingsschema (2 jaar letrozol gevolgd door 3 jaar tamoxifen) ook worden overwogen 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).

Overige waarschuwingen

Gelijktijdige toediening van Letrozol Glenmark en tamoxifen, andere anti-oestrogenen of oestrogeenhoudende behandelingen moet vermeden worden, want deze stoffen kunnen de farmacologische actie van letrozol verminderen (zie rubriek 4.5).

Zonnegeel FCF kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van letrozol komt gedeeltelijk tot stand via CYP2A6 en CYP3A4. Cimetidine, een zwakke, niet-specifieke remmer van CYP450-enzymen, was niet van invloed op de concentraties van letrozol in plasma. Het effect van krachtige CYP450-remmers is onbekend.

Tot nu toe is er geen klinische ervaring met het gebruik van letrozol in combinatie met oestrogenen of andere oncolytica dan tamoxifen. Tamoxifen, andere anti-oestrogenen of oestrogeenhoudende behandelingen kunnen de farmacologische actie van letrozol verminderen. Daarnaast is gebleken dat gelijktijdige toediening van tamoxifen en letrozol de concentraties van letrozol in plasma aanzienlijk verlaagt. Gelijktijdige toediening van letrozol en tamoxifen, andere anti-oestrogenen of oestrogenen dient vermeden te worden.

In vitro remt letrozol de cytochroom P450 iso-enzymen 2A6 en, in geringere mate, 2C19, maar de klinische relevantie is onbekend. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het gelijktijdig toedienen van letrozol met geneesmiddelen waarvan de eliminatie voornamelijk afhankelijk is van deze iso-enzymen en waarvan de therapeutische index klein is (bv. fenytoïne, clopidogrel).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Perimenopauzale vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Letrozol Glenmark dient alleen te worden gebruikt bij vrouwen met een duidelijk vastgestelde postmenopauzale status (zie rubriek 4.4). Aangezien er meldingen zijn van vrouwen bij wie de ovaria weer gingen functioneren tijdens de behandeling met letrozol, ook al hadden ze een duidelijk postmenopauzale status bij aanvang van de behandeling, dient de arts zo nodig gepaste anticonceptie te bespreken.

Zwangerschap

Op basis van ervaringen bij mensen waarbij geïsoleerde gevallen van aangeboren afwijkingen (labiale fusie, ambigue genitaliën) optraden, kan letrozol aangeboren afwijkingen veroorzaken wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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

Borstvoeding

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

Letrozol Glenmark 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

Letrozol heeft een kleine invloed op de 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 als gemetastaseerde behandeling en ongeveer 80% van de patiënten in de adjuvant setting en in de voortgezette adjuvant 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: skelet gerelateerde gevallen zoals osteoporose en/of botbreuken en cardiovasculaire gevallen (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 Glenmark zijn voornamelijk gebaseerd op gegevens

verzameld uit klinische studies.

De 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 ($\geq 1/100$, $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) zeer zelden ($1/10.000$, inclusief geïsoleerde gevallen), 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	Tumorpijn ¹
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms	Leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend:	Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Hypercholesterolemie
Vaak	Verminderde eetlust, toegenomen eetlust
Psychische stoornissen	
Vaak	Depressie
Soms	Angst (inclusief nervositeit), geïrriteerdheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Soms	Slaperigheid, slaperigheid, geheugenverlies, dysesthesie (inclusief paresthesie en hypo-esthesie), dysgeusie, cerebrovasculair accident, carpaletunnelsyndroom
Oogaandoeningen	
Soms	Cataract, oogirritatie, troebel zicht
Hartaandoeningen	
Vaak	Hartkloppingen ¹
Soms	Tachycardie, ischemische cardiale gevallen (met inbegrip van nieuwe of verergering van angina pectoris, angina pectoris waarvoor een operatie vereist is, myocardinfarct en myocardischemie)
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Opvliegers
Vaak	Hypertensie
Soms	Tromboflebitis (inclusief oppervlakkige en diepe veneuze tromboflebitis)
Zelden	Longembolie, arteriële trombose, cerebrovasculair infarct
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Dyspneu, hoest
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Misselijkheid, dyspepsie ¹ , constipatie, abdominale pijn, diarree, braken

Soms	Droge mond, stomatitis ¹ ,
Lever- en galaandoeningen	
Soms	Verhoogde leverenzymen, hyperbilirubinemie, geelzucht
Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Hyperhidrose
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, botpijn ¹ , osteoporose, botfracturen, artritis
Soms	Tendinitis
Zelden	Peesruptuur
Niet bekend	Haperende vinger (trigger finger)
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Pollakisurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak	Vaginaal bloedverlies
Soms	Vaginale uitvloeiing, vaginale droogheid, borstpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vermoeidheid (inclusief asthenie en malaise)
Vaak	Perifeer oedeem, pijn op de borst
Soms	Algemeen oedeem, droge mucosa, dorst, pyrexie
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 Glenmark versus monotherapie met tamoxifen en in de opeenvolgende behandelingstherapie met Letrozol Glenmark-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 5 jaar)	Op enig moment na randomisatie (mediaan 8 jaar)	Tijdens de behandeling (mediaan 5 jaar)	Op enig moment na randomisatie (mediaan 8 jaar)
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 behandeling" is inclusief 30 dagen na de laatste dosis. "Op enig moment" is inclusief de follow-up periode na de voltooiing of stopzetting van de studiebehandeling. Verschillen werden gebaseerd op risico ratio's en 95% betrouwbaarheidsintervallen.

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

	Monotherapie met Letrozol	Letrozol ->tamoxifen	Tamoxifen->Letrozol
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 jaar	2 jaar -> 3 jaar	2 jaar -> 3 jaar
Botbreuken	10,0%	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

/transient ischaemic attack (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: angina pectoris waarvoor een operatie vereist is (0,8% vs. 0,6%), nieuwe of verergering van angina pectoris (1,4% vs. 1,0%), myocardinfarct (1,0% vs. 0,7%), trombo-embolische geval* (0,9% vs. 0,3%); beroerte/transient ischaemic attack* (1,5% vs. 0,8%) gemeld.

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

Skelet gerelateerde bijwerkingen

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

Bij de uitgebreide adjuvante behandeling, hadden significant meer patiënten behandeld 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 het 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.

Hormoonantagonist 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 bijniere - 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 aromatasen-activiteit. Er is geen remming van de steroïdproductie in de bijniere 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 ACTH-stimulatietests, 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 glucocorticoïden en mineralocorticoïden is daarom niet nodig.

Bij gezonde postmenopauzale vrouwen werden geen veranderingen waargenomen in de plasmaconcentraties van androgenen (androstenedion 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 androstenedion 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.

Adjuvant 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 (TDM), de afstandsmetastasevrije overleving (DDFS), de algehele overleving (OS), de systemische ziektevrije overleving (SDFS), 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					
	Mediane opvolging 26 maanden			Mediane opvolging 60 maanden		
	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% BI) P	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% BI) P
Ziektevrije overleving (primaire) - gevallen (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 (secondaire)	166	192	0,86	330	374	0,87
Aantal sterfgevallen			(0,70, 1,06)			(0,75, 1,01)

HR = Hazard ratio; BI = betrouwbaarheidsinterval

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

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

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

De Monotherapy Arms Analysis (MAA) langetermijn-herziening van de werkzaamheid van letrozol monotherapie in vergelijking met tamoxifen-monotherapie (mediane duur van adjuvant 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 % BI)	P-waarde
Ziektevrije-overleving (prim.) ²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Tijd tot metastasen op afstand (sec.)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Algehele overleving (sec.) - overledenen	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Gecensureerde analyse van DFS ³	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Gecensureerde analyse van OS ³	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

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

² DFS gevallen: locoregionaal recidief, metastasen op afstand, invasieve contralaterale borstkanker tweede (niet-borst) primaire maligniteit, overlijden door welke oorzaak, zonder voorafgaand kanker

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

Analyse van opeenvolgende behandelingen (Sequential Treatment Analysis)

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	Aantal gevallen n 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 chemotherapie gebruik

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

Tabel 7 Sequential Treatments Analyses from randomisation (STA-R) van ziektevrije-overleving (ITT STA-R-populatie)

	Letrozol→Tamoxifen	Letrozol
Aantal patiënten	1540	1546
Aantal patiënten met DFS (protocol definitie)	330	319
Hazard ratio ¹ (99% BI)	1,04(0,85, 1,27)	
	Letrozol→Tamoxifen	Tamoxifen ²
Aantal patiënten	1540	1548
Aantal patiënten met DFS (protocol definitie)	330	353
Hazard ratio ¹ (99% BI)	0,92 (0,75, 1,12)	

¹ Gecorrigeerd met chemotherapie gebruik (ja/nee)

² 626 (40%) patiënten selectief overgezet op letrozol na de tamoxifen arm, gedeblinderd 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 er geen significant verschil tussen de behandelingen in het aantal fracturen - 15% in de letrozol arm, 17% in de tamoxifen arm.

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 arm 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 adjuvant behandeling (MA-17)

In een multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie (MA-17), uitgevoerd bij meer dan 5100 postmenopauzale vrouwen met primaire borstkanker met positieve of onbekende hormoonreceptor-status, zijn patiënten die adjuvant 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 locoregionaal recidief, afstandsmetastase of contralaterale borstkanker.

De primaire analyse bij een mediane follow-up van ongeveer 28 maanden (25% van de patiënten werden 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 Glenmark 51 sterfgevallen, placebo 62; HR 0,82, 95% BI 0,56,1,19).

Vervolgens werd de studie ongeblindeerd 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 deblinding) kozen ervoor om over te stappen naar letrozol. De uiteindelijke analyse omvatte 1.551 vrouwen die van placebo naar letrozol zijn overgestapt bij een mediaan van 31 maanden (12 tot 106 maanden), na voltooiing van de tamoxifen adjuvant 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 ¹			Mediane opvolging 62 maanden ¹		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² P waarde	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² P waarde
Ziektevrije overleving³						
Gevallen	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%	
Ziektevrije overleving³, inclusief elk sterfgeval						

Gevallen	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 overleving na 5 jaar	90.5%	80.8%		88.8%	86.7%	
Afstandsmetastasen Gevallen	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 deblinderen 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: locregionaal 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 levenskwaliteit 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 oestrogeenverlies: 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 tamoxifen groep ($P = 0,02$) 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 (primair 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 Glenmark N=453	Tamoxifen N=454
Tijd tot progressie	Mediaan (95% BI 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)		0.72 (0,62, 0,83) $P < 0.0001$
Objectieve respons ratio (ORR)	CR+PR (95% BI voor ratio)	145 (32%) (28, 36%)	95 (21%) (17,25%)
	Odds ratio (95% BI voor odds ratio)		1.78 (1,32, 2,40) $P = 0,0002$

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 er in 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 Glenmark 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 behandeld zijn 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 behandelingsarmen 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 maag-darmkanaal 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); 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.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van letrozol bedraagt ongeveer 60%; letrozol wordt vooral aan albumine gebonden (55%). De letrozol-concentratie in erythrocyten is ongeveer 80% van de concentratie in plasma. Na toediening van 2,5 mg ^{14}C -gelabeld letrozol was ca. 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 iso-enzymen van cytochroom P450, 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 feces slechts een onbelangrijke rol. Binnen twee weken na toediening van 2,5 mg C^{14} -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 feces. 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 (dosisebereik: 0,01 tot 30 mg) en na dagelijkse doses tot 1,0 mg (dosisebereik: 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 (CL_{cr}) [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 tweedelijns gemetastaseerde borstkanker geen bewijs van een negatief effect van letrozol op de CL_{cr} of een verslechtering van de nierfunctie.

Daarom is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie ($CL_{cr} \geq 10$ ml/min).

Er is weinig informatie beschikbaar over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($CL_{cr} < 10$ ml/min).

Leverinsufficiëntie

In een vergelijkbare studie bij personen met een uiteenlopende mate van leverinsufficiëntie lagen de gemiddelde 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, als 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 te worden toegediend bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en na afweging van de risico's/baten bij de individuele patiënt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Bij knaagdieren, blootgesteld aan doses tot 2.000 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 zwangerschapsratio'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 kwaadaardige tumoren in borstklierweefsel vastgesteld.

In een 104 weken durende carcinogeniteitsstudie bij muizen, werden er geen behandelingsgerelateerde 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 oestrogeensynthese 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/centrum 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. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Natriumzetmeelglycolaat (Type A)

Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Opadry II geel 85F38026 dat omvat

Polyvinylalcohol

Polyethyleenglycol

Titaandioxide (E171)

Talk

IJzeroxide geel (E172)

Zonnegeel FCF (E110)

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

Blisterverpakking van PVC/PVDC en gehard aluminiumfolie. Dozen van 10, 14, 28, 30, 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Glenmark Pharmaceuticals, s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Tsjechië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 102781

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 28 oktober 2009

Datum van de laatste verlenging: 2 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 4 maart 2020