

Gerenvooidere versie

**LETROZOL 2,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 september 2019

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Letrozol 2,5 mg Teva, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Letrozol 2,5 mg Teva bevat 2,5 mg letrozol per filmomhulde tablet.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 60,42 mg lactose en 0,02 mg tartrazine aluminiumlak (E102).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Letrozol 2,5 mg Teva zijn geel, standaard convex ronde filmomhulde tabletten met aan één zijde "93" gegraveerd en "B1" aan 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 standaard adjuvante tamoxifen therapie gedurende 5 jaar hebben gehad.
- Eerstelijnsbehandeling bij postmenopauzale vrouwen met hormoonafhankelijke borstkanker in een gevorderd stadium.
- Borstkanker in een gevorderd stadium bij vrouwen na recidive of ziekteprogressie in de natuurlijke of kunstmatig in gang gezette endocriene postmenopauzale fase, die eerder zijn behandeld met antioestrogenen.
- Neoadjuvante (preoperatieve) behandeling van hormoonreceptorpositieve, HER-2-negatieve borstkanker indien chemotherapie niet geschikt is en een onmiddellijke operatie niet is geïndiceerd.

De werkzaamheid bij patiënten met hormoonreceptornegatieve borstkanker is niet aangetoond.

Gerenvooidere versie

LETROZOL 2,5 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 september 2019

Bladzijde : 2

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en oudere patiënten

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

Bij patiënten met een gevorderde of gemetastaseerde aandoening, dient de behandeling met letrozol te worden voortgezet totdat progressie van de tumor duidelijk is.

In de adjuvante behandeling en verlengde adjuvante behandeling wordt aanbevolen om 5 jaar te behandelen met letrozol of totdat er opnieuw recidief van de tumor optreedt, afhankelijk van welke 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 4 tot 8 maanden worden voortgezet voor optimale tumorreductie. Als de respons niet adequaat is, dient de behandeling met letrozol te worden stopgezet en chirurgie worden ingepland en/of verdere behandelingsopties worden besproken met de patiënt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Letrozol 2,5 mg Teva bij kinderen en adolescenten tot 17 jaar oud is nog niet vastgesteld.

De huidige beschikbare gegevens zijn beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2. Er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Patiënten met verminderde nierfunctie

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

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

LETROZOL 2,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 september 2019

Bladzijde : 3

Wijze van toediening

Letrozol 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, moet eerst een beoordeling van het luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en/of oestradiolspiegels plaatsvinden voordat de behandeling met letrozol wordt ingesteld. Letrozol dient alleen aan vrouwen met een postmenopauzale endocriene status te worden gegeven.

Nierinsufficiëntie

Letrozol is niet onderzocht 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.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score C) was de systemische blootstelling en terminale halfwaardetijd 2-voudig verhoogd in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Daarom dienen zulke patiënten onder zorgvuldige observatie te staan (zie rubriek 5.2).

Effecten op het bot

Letrozol is een sterk oestrogeenverlagende stof. Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van osteoporose en/of fracturen of met een verhoogd risico op osteoporose, dient vóór de start van de adjuvante en voortgezette adjuvante behandeling de botdichtheid formeel beoordeeld te worden en te worden gecontroleerd tijdens en na de behandeling met letrozol. Behandeling of profylaxe van osteoporose dient op toepasselijke wijze te worden gestart en nauwkeurig te worden gevolgd. 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).

Gerenvooidere versie

LETROZOL 2,5 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 september 2019

Bladzijde : 4

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

Hulpstof(fen)

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Tartrazine aluminiumlak

Dit geneesmiddel bevat tartrazine aluminiumlak (E102) en kan een allergische reactie veroorzaken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde 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 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.

Er is tot op heden geen klinische ervaring met het gebruik van letrozol in combinatie met oestrogenen of andere antikankermiddelen 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. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met geneesmiddelen waarvan de dispositie voornamelijk afhankelijk is van deze iso-enzymen en waarvan de therapeutische index klein is (bv. fenytoïne, clopidogrel).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gerenvooider versie

LETROZOL 2,5 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 september 2019

Bladzijde : 5

Perimenopauzale vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Letrozol mag alleen gebruikt worden door vrouwen met een duidelijk vastgestelde postmenopauzale status (zie rubriek 4.4). Aangezien er meldingen zijn van vrouwen bij wie de ovaria weer gingen werken 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

Afgaande op 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 is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

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

Letrozol is gecontra-indiceerd tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

De farmacologische actie van letrozol is het verminderen van de oestrogenproductie door aromataseremming. Bij premenopauzale vrouwen leidt de remming van de oestrogensynthese tot verhoging van de feedback in de gonadotropine (LH-, FSH)-spiegels. Op hun beurt stimuleren de verhoogde FSH-spiegels de groei van follikels en kunnen ze 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. Aangezien vermoeidheid en duizeligheid zijn waargenomen bij gebruik van letrozol en incidenteel somnolentie is gemeld, 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 adjuvante situatie en in de voortgezette adjuvante situatie kregen bijwerkingen. De meerderheid van de bijwerkingen trad op tijdens de eerste paar weken van de behandeling.

Gerenvooiderde versie**LETROZOL 2,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten****MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**
1.3.1 : Productinformatie**Datum : 19 september 2019**
Bladzijde : 6

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.

Getabuleerde lijst met bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen voor letrozol zijn hoofdzakelijk gebaseerd op gegevens die verzameld zijn uit klinische onderzoeken.

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 ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| | |
|--|---|
| <i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i> | |
| Soms: | Urineweginfecties |
| <i>Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i> | |
| Soms: | Tumorpijn ¹ |
| <i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i> | |
| Soms: | Leukopenie |
| <i>Immuunsysteemaandoeningen</i> | |
| Niet bekend: | Anafylactische reactie |
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i> | |
| Zeer vaak: | Hypercholesterolemie |
| Vaak | Verminderde eetlust, toegenomen eetlust |
| <i>Psychische stoornissen</i> | |
| Vaak: | Depressie |
| Soms: | Angst (inclusief nervositeit), geïrriteerdheid |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i> | |
| Vaak: | Hoofdpijn, duizeligheid |
| Soms: | Somnolentie, insomnia, geheugenverlies, dysesthesie (inclusief paresthesie en hypo-esthesie), dysgeusie, cerebrovasculair accident, carpaletunnelsyndroom |
| <i>Oogaandoeningen</i> | |
| Soms: | Cataract, oogirritatie, troebel zicht |
| <i>Hartaandoeningen</i> | |

Gerenvooider versie**LETROZOL 2,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten****MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS****Datum : 19 september 2019****1.3.1 : Productinformatie****Bladzijde : 7**

| | |
|--|--|
| Vaak: | Palpaties 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) |
| <i>Bloedvataandoeningen</i> | |
| Zeer vaak: | Opvliegers |
| Vaak: | Hypertensie |
| Soms: | Tromboflebitis (inclusief oppervlakkige en diepe veneuze tromboflebitis), |
| Zelden: | Longembolie, arteriële trombose, cerebraal infarct |
| <i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> | |
| Soms: | Disponeer, hoesten |
| <i>Maagdarmstelselaandoeningen</i> | |
| Vaak: | Misselijkheid, dyspepsie ¹ , constipatie, abdominale pijn, diarree, braken |
| Soms: | Droge mond, stomatitis ¹ , |
| <i>Lever- en galaandoeningen</i> | |
| Soms: | Verhoogde leverenzymen, hyperbilirubinemie, geelzucht |
| Niet bekend: | Hepatitis |
| <i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i> | |
| Zeer vaak: | Hyperhidrose |
| Vaak: | Alopecia, uitslag (inclusief erythemateus, maculopapulair, psoriatiform, en vesiculair exantheem), droge huid |
| Soms: | Pruritus, urticaria |
| Niet bekend: | Angio-oedeem, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme |
| <i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i> | |
| Zeer vaak: | Arthralgie |
| Vaak: | Myalgie, botpijn ¹ , osteoporose, botfracturen, artritis |
| Soms: | Tendinitis |
| Zelden: | Peesruptuur |
| Niet bekend: | Haperende vinger (trigger finger)□ |
| <i>Nier- en urinewegaandoeningen</i> | |
| Soms: | Pollakisurie |
| <i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i> | |
| Vaak: | Vaginaal bloedverlies |
| Soms: | Vaginale afscheiding, vulvovaginale droogheid, borstpijn |
| <i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> | |
| Zeer vaak: | Vermoeidheid (inclusief asthenie, malaise) |
| Vaak: | Perifeer oedeem, pijn op de borst |
| Soms: | Algemeen oedeem, droge mucosa, dorst, pyrexie |
| <i>Onderzoeken</i> | |
| Vaak: | Gewichtstoename |
| Soms: | Gewichtsafname |

¹ Bijwerkingen alleen gemeld in de gemetastaseerde setting

Gerenvooider versie**LETROZOL 2,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten****MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**
1.3.1 : Productinformatie**Datum : 19 september 2019**
Bladzijde : 8

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 behandeling (Mediaan 5 jaar) | Op enig moment na randomisatie (Mediaan 8 jaar) | Tijdens 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%** |

Gerenvooider versie

LETROZOL 2,5 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 september 2019

Bladzijde : 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 tijdens de behandeling of binnen 30 dagen na het stopzetten van de behandeling (mediane duur van de behandeling, 5 jaar) met letrozol en tamoxifen, respectievelijk: myocardinfarct* (1,0% vs. 0,5%), angina pectoris waarvoor een operatie vereist is (1,0% vs. 1,0%), hartfalen (1,1% vs. 0,6%), hypertensie (5,6% vs. 5,7%), trombo-embolische geval* (2,1% vs. 3,6%), cerebrovasculair accident/transient ischaemic attack (2,1% vs. 1,9%).

Bij de uitgebreide adjuvante behandeling, ongeacht de causaliteit, werden de volgende bijwerkingen gemeld tijdens de behandeling of binnen 30 dagen na het stopzetten van de behandeling met letrozol (mediane duur van de behandeling, 5 jaar) en placebo (mediane duur van de behandeling, 3 jaar), 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 ischemic attack* (1,5% vs. 0,8%).

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

Skelet 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

Gerenvooidere versie

LETROZOL 2,5 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 september 2019

Bladzijde : 10

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 groep

Endocriene Therapie. Hormoon antagonist en verwante middelen: 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 bereikt na 48-78 uur.

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 al 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

Gerenvooidere versie

LETROZOL 2,5 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 september 2019

Bladzijde : 11

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 hydrocortison niet te zijn verminderd. Suppletie van glucocorticoïden en mineralocorticoïden is dan ook 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, wat aangeeft dat de blokkade van de oestrogeenbiosynthese niet leidt tot opeenhoping van androgene precursors. De LH- en FSH-plasmaspiegels worden niet beïnvloed door letrozol, evenmin als de schildklierfunctie, zoals 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 hormoonreceptorpositieve 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 gegevens van de twee armen met overschakeling van de ene naar de andere behandeling (C en D) bij een mediane behandelingsduur van 24 maanden en een mediane opvolging van 26 maanden, en bij een mediane behandelingsduur van 32 maanden en een mediane opvolging 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 |

Gerenvooider versie**LETROZOL 2,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten****MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS****Datum : 19 september 2019****1.3.1 : Productinformatie****Bladzijde : 12**

| | Letrozol N=4003 | Tamoxifen N=4007 | HR¹ (95% BI) P | Letrozol N=4003 | Tamoxifen N=4007 | HR¹ (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) Aantal sterfgevallen | 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 het gebruik van chemotherapie (ja/nee)² DFS gevallen: loco-regionaal recidief, metastasen op afstand, invasieve contralaterale borstkanker, de tweede (niet-borst) primaire maligniteit, overlijden onafhankelijk van oorzaak, zonder een voorafgaande kanker geval.*MAA werkzaamheidsresultaten bij een mediane opvolging van 96 maanden (alleen monotherapiegroepen)*

De Monotherapy Arms Analysis (MAA) die gegevens omvat voor de monotherapiegroepen, levert de klinisch relevante langetermijn-herziening van de werkzaamheid van letrozol monotherapie in vergelijking met tamoxifen-monotherapie (mediane duur van adjuvante behandeling: 5 jaar) (Tabel 5).

Tabel 5 Monotherapy Arms Analysis: ziektevrije en algehele overleving bij een mediane opvolging 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.) - sterfgevallen | 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) | |

Gerenvooider versie**LETROZOL 2,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten****MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**
1.3.1 : Productinformatie**Datum : 19 september 2019**
Bladzijde : 13¹Logrank test, gestratificeerd naar randomisatie optie en het gebruik van chemotherapie (ja/nee)²DFS gevallen: loco-regionaal recidief, metastasen op afstand, invasieve contralaterale borstkanker tweede (niet-borst) primaire maligniteit, overlijden door welke oorzaak, zonder voorafgaand kanker³Observaties 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 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 | | | |

¹Protocol definitie, inclusief tweede niet-borst primaire maligniteiten, na het overschakelen/later dan twee jaar²Gecorrigeerd 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 randomization (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 ratio¹ (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 ratio¹ (99% BI) | 0,92 (0,75, 1,12) | |

¹Gecorrigeerd met chemotherapie gebruik (ja/nee)²626 (40%) patiënten selectief overgezet op letrozol na de tamoxifen arm, gedebindeerd in 2005Studie D2407

**LETROZOL 2,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 september 2019

Bladzijde : 14

Studie D2407 is een fase II, open-label, gerandomiseerde, multicenter-studie om de effecten te vergelijken van adjuvante behandeling met letrozol en tamoxifen op de minerale botdichtheid (Bone Mineral Density (BMD)), de botmarkers en de nuchterwaarde van het serumlipidenprofiel. 262 postmenopauzale vrouwen met hormoongevoelige, operatief verwijderde primaire borstkanker kregen willekeurig ofwel letrozol 2,5 mg per dag gedurende 5 jaar ofwel tamoxifen 20 mg per dag gedurende 2 jaar gevolgd door letrozol 2,5 mg per dag gedurende 3 jaar.

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

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 letrozol arm en 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 adjuvante 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 adjuvante behandeling met tamoxifen (4,5 tot 6 jaar) hadden afgerond, gerandomiseerd naar letrozol of naar placebo voor 5 jaar.

Het primaire eindpunt was disease-free survival, gedefinieerd als de tijd tot het optreden van een eerste geval van loco-regionaal recidief, afstandsmetastase of contralaterale borstkanker.

De primaire analyse die uitgevoerd is bij een mediane opvolging 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 (HR 0,58; 95% CI 0.45, 0.76; P=0,00003). Het statistisch significant voordeel in ziektevrije overleving ten gunste van letrozol werd waargenomen onafhankelijk van de lymfeknoop-status. In het algemeen was er geen significant verschil tussen behandeling met betrekking tot algehele overleving: (letrozol 51 doden; placebo 62; HR 0.82; 95% CI 0.56, 1.19).

Gerenvooiderde versie**LETROZOL 2,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten****MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS****Datum : 19 september 2019****1.3.1 : Productinformatie****Bladzijde : 15**

Vervolgens werd de studie ongeblindeerd vervolgd en de patiënten in de placebogroep konden overstappen naar letrozol, indien zij dat wensten. Na het deblinderen van de studie koos meer dan 60% van de patiënten in de placebo-arm ervoor om over te stappen naar letrozol (d.w.z. "late extended adjuvant" populatie). 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 adjuvant behandeling. De mediane duur van behandeling met letrozol na het overschakelen was 40 maanden.

De uiteindelijke analyse uitgevoerd bij een mediane opvolging 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 P waarde | Letrozol N=2582 | Placebo N=2586 | HR (95% BI) ² P waarde |
| Ziektevrije overleving (definitie per protocol)³ | | | | | | |
| 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% | |
| Gevallen van afstandsmetastase | | | | | | |
| 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%) | |
| Sterfgevallen ⁴ | -- | -- | -- | 236 ⁵ (9,1%) | 170 ⁶ (6,6%) | 0,78 (0,64, 0,96) |

HR=Hazard Ratio ; BI = Betrouwbaarheidsinterval

¹Bij 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.

²Gestratificeerd per receptor-status, lymfeknoop-status en voorafgaande adjuvante chemotherapie

Gerenvooidere versie

LETROZOL 2,5 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 september 2019

Bladzijde : 16

³Protocoldefinitie van ziektevrije overleving: loco-regionaal recidief, afstandsmetastasen of contralaterale borstkanker

⁴Verkennde 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 afnames 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: opvliegingen 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.

Neoadjuvante 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

Gerenvooidere versie**LETROZOL 2,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten****MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS****Datum : 19 september 2019****1.3.1 : Productinformatie****Bladzijde : 17**

tijd tot progressie (primair eindpunt) en de totale objectieve respons, de tijd tot behandelingsfalen en het klinisch voordeel.

De resultaten zijn samengevat 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 | 9.4 maanden | 6.0 maanden |
| | (95% CI voor mediaan) | (8.9, 11.6 maanden) | (5.4, 6.3 maanden) |
| | Hazard ratio (HR) | 0.72 | |
| | (95% CI voor RR) | (0.62, 0.83) | |
| | <i>P</i> | <0.0001 | |
| Objectieve respons ratio (ORR) | CR+PR | 145 (32%) | 95 (21%) |
| | (95% CI voor ratio) | (28, 36%) | (17, 25%) |
| | Odds-ratio | 1.78 | |
| | (95% CI voor odds-ratio) | (1.32, 2.40) | |
| | <i>P</i> | 0.0002 | |

De 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. De 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).

De studie was zodanig ingericht dat patiënten een cross over werd toegestaan naar de andere behandeling bij progressie of om uit de studie te stappen. Ongeveer 50% van de patiënten stapte over naar de andere onderzoeksgroep en deze cross over was zo goed als volledig na 36 maanden. De mediane tijd tot aan cross over was 17 maanden (van 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

Gerenvooidere versie

LETROZOL 2,5 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 september 2019

Bladzijde : 18

Er werden twee goedgecontroleerde klinische studies uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker, die eerder behandeld waren met antioestrogenen, waarbij twee doses letrozol (0,5 mg en 2,5 mg) werden vergeleken met respectievelijk megestrolacetaat en aminoglutethimide.

Er was geen significant verschil in tijd tot progressie 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% vs. 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 responsnelheid ($P=0,06$). 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 ($P=0,002$).

Mannelijke borstkanker

Gebruik van letrozol bij mannen met borstkanker is niet onderzocht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Letrozol wordt snel en volledig uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd (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) 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 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 lichaamssweefsels. 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-metabool ($C_{Lm}= 2,1$ L/uur); vergeleken met de doorbloeding van de lever (ca. 90 l/uur) verloopt dit proces relatief traag. Letrozol blijkt in deze metabool 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 feces slechts een onbelangrijke rol. Binnen twee weken na toediening van 2,5 mg ^{14}C -gelabeld letrozol aan gezonde

Gerenvooidere versie

LETROZOL 2,5 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 september 2019

Bladzijde : 19

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 metaboolieten 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 beïnvloed door leeftijd.

Nierfunctiestoornis

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).

Leverfunctiestoornis

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

**LETROZOL 2,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 19 september 2019

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 20

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%. Daarom dient letrozol terughoudend te worden toegediend bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en na overweging van de risico's en voordelen 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 2000 mg/kg, had letrozol een geringe acute toxiciteit. Bij honden had letrozol in een dosering van 100 mg/kg een matige toxiciteit.

In toxiciteitstudies 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.

Bij zowel *in vitro* als *in vivo* onderzoeken naar mogelijke mutagene effecten van letrozol werden geen aanwijzingen 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 oestrogensynthese en kunnen het gevolg zijn van verhoogd LH, wat veroorzaakt wordt door een afname van circulerend oestrogeen.

Orale toediening van letrozol aan zwangere ratten resulteerde in een lichte toename in de incidentie van een foetale misvorming bij de behandelde dieren. Het was echter niet mogelijk om aan te tonen of dit een indirect gevolg was van de farmacologische eigenschappen (remming van de oestrogeen biosynthese) of van een direct effect van letrozol zelf (zie aanbevelingen in rubrieken 4.3 en 4.6).

Gerenvooiderde versie

LETROZOL 2,5 MG TEVA filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 september 2019

Bladzijde : 21

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Microkristallijne cellulose

Maiszetmeel

Magnesiumstearaat

Lactosemonohydraat

Colloïdaal siliciumanhydraat

Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Filmomhulling

Opadry II 85F32723 Geel bevattende:

IJzeroxide geel (E172)

Macrogol 3350

Titaandioxide (E171)

Talk

Indigo carmine aluminiumlak (E132)

Poly(vinyl alcohol)

Tartrazine aluminiumlak (E102)

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

Transparante PVC/PVdC-Aluminium blisters.

Gerenvooiderde versie

**LETROZOL 2,5 MG TEVA
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 19 september 2019

Bladzijde : 22

Letrozol 2,5 mg Teva is verpakt in blisterverpakkingen à 1, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Nederland BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 102826

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 maart 2010

Datum van laatste hernieuwing: 19 december 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 3 oktober 2019

0919.13v.EV