

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Letrozol Viatris 2,5 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg letrozol.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 61,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Letrozol Viatris 2,5 mg filmomhulde tabletten zijn donkergele, capsulevormige, licht biconvexe filmomhulde tabletten gemarkeerd met "LZ 2.5" aan één zijde en "G" 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 hormoon-afhankelijke invasieve borstkanker in een vroeg stadium 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 in de natuurlijke of kunstmatig tweeweggebrachte postmenopauzale fase, na een terugval of verergering van de aandoening, 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 werkzaamheid bij patiënten met hormoon-receptor negatieve borstkanker is niet aangetoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en oudere patiënten

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

Bij patiënten met een gevorderde of gemetastaseerde aandoening, dient de behandeling met Letrozol Viatris 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 Viatris of totdat er opnieuw recidief van de tumor optreedt, afhankelijk van welke als eerste optreedt.

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

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

Pediatrische patiënten

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

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met nierinsufficiëntie met een creatinineklaring groter dan 10 ml/min hoeft de dosering 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).

Leverinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

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

De gemiste dosis dient te worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt. Echter, wanneer het bijna tijd is voor de volgende dosis (binnen 2 à 3 uur), dient de gemiste dosering te worden overgeslagen en dient de patiënt over te gaan op het reguliere doseringsschema. Doses dienen niet verdubbeld te worden, want bij een dagelijkse dosering boven de aanbevolen 2,5 mg dosering, werd 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 behandeling met letrozol wordt ingesteld. Letrozol Viatris dient alleen aan vrouwen met een postmenopauzale endocriene status te worden gegeven.

Nierinsufficiëntie

Letrozol Viatris 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 Viatris.

Leverinsufficiëntie

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

Effecten op het bot

Letrozol 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 dient 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).

Peesontsteking en peesruptuur

Peesontsteking en peesrupturen (zelden) kunnen voorkomen. Nauwlettend toezicht op de patiënten en passende maatregelen (bijvoorbeeld immobilisatie) moeten worden gestart voor de getroffen pees (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.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van letrozol komt 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 Viatris 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, maar de klinische relevantie is onbekend. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening 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 Viatris 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 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 Viatris 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 Viatris 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 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. Aangezien vermoeidheid en duizeligheid zijn waargenomen en er enkele gevallen van slaperigheid zijn 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 Viatris zijn voornamelijk gebaseerd op gegevens uit klinische studies.

Ten hoogste ongeveer een derde van de patiënten die werden behandeld met Letrozol Viatris 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.

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 Viatris 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, de meest frequente eerst, volgens de volgende conventie: zeer vaak $\geq 10\%$, vaak $\geq 1\%$ tot $<10\%$, soms $\geq 0,1\%$ tot $<1\%$, zelden $\geq 0,01\%$ tot $<0,1\%$ zeer zelden $<0,01\%$, 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:	Anorexie, toegenomen eetlust
Psychische stoornissen	
Vaak:	Depressie
Soms:	Angst (inclusief nervositeit), geïrriteerdheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid
Soms:	Slaperigheid, slaperigheid, geheugenverlies, dysesthesie (inclusief paresthesie en hypoesthesie), smaakstoornissen, cerebrovasculair accident, carpaaltunnelsyndroom
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 diep veneuze tromboflebitis)
Zelden:	Longembolie, arteriële trombose, cerebrovasculair infarct
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms:	Dyspneu, hoest
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Misselijkheid, dyspepsie ¹ , constipatie, buikpijn, diarree, braken
Soms:	Stomatitis, droge mond
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	Verhoogde leverenzymen, hyperbilirubinemie en geelzucht
Niet bekend:	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Toegenomen transpiratie
Vaak:	Alopecia, exantheem (inclusief erythemateus, maculopapulair, psoriatiform en vesiculair exantheem), droge huid
Soms:	Pruritus, urticaria
Niet bekend:	Angio-oedeem, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak:	Artralgie
Vaak:	Myalgie, botpijn ¹ , osteoporose, botfracturen, artritis
Soms:	Peesontsteking
Zelden:	peesruptuur
Niet bekend:	Trigger finger
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms:	Verhoogde frequentie van urinelozing
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, pyrexie, droge mucosa, dorst
Onderzoeken	
Vaak:	Gewichtstoename
Soms:	Gewichtsverlies

¹Bijwerkingen alleen gemeld in de gemetastaseerde setting.

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

Tabel 2 Adjuvante monotherapie met letrozol versus monotherapie met tamoxifen – bijwerkingen met significante verschillen

	Letrozol incidentiepercentage		Tamoxifen, incidentiepercentage	
	N=2448		N=2447	
	Tijdens behandeling (mediaan 5 jaar)	Enig moment na randomisatie (mediaan 8 jaar)	Tijdens behandeling (mediaan 5 jaar)	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. “Enig moment” is inclusief de follow-up periode na afronding of beëindiging van de studie behandeling.

Verschillen zijn gebaseerd op risico ratio's en 95% betrouwbaarheidsintervallen.

Tabel 3 Opeenvolgende behandeling versus monotherapie met Letrozol Viatris – 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 (gemiddelde 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 ischemic 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 Viatris 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 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 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 oestrogensuppressie wordt bereikt. Gedurende de gehele behandelperiode bleef bij deze patiënten de oestrogensuppressie gehandhaafd.

Letrozol is een zeer specifieke remmer van de aromatase-activiteit. Er is geen remming van de steroïdproductie in de bijnieren waargenomen. Bij postmenopauzale patiënten die werden behandeld met een dagelijkse dosis letrozol van 0,1 mg tot 5 mg zijn geen klinisch relevante veranderingen gevonden in de plasmaconcentraties van cortisol, aldosteron, 11-desoxyhydrocortison, 17-hydroxyprogesteron en ACTH, of van de plasmarenine-activiteit. Uit de resultaten van 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 derhalve niet nodig.

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

Adjuvante behandeling

Studie BIG 1-98

BIG 1-98 was een multicenter, dubbelblinde studie waarin meer dan 8000 postmenopauzale patiënten met hormoonreceptorpositieveborstkanker in een vroeg stadium, gerandomiseerd werden naar één van de volgende behandelingen: A. 5 jaar tamoxifen; B. 5 jaar letrozol; C. 2 jaar tamoxifen gevolgd door 3 jaar letrozol; D. 2 jaar letrozol gevolgd door 3 jaar tamoxifen.

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

Werkzaamheidsresultaten bij een mediane opvolging van 26 en 60 maanden

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

mediane opvolging van 26 maanden, en bij een gemiddelde behandelingsduur van 32 maanden en een gemiddelde 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 Analyse					
	Gemiddelde opvolging 26 maanden			Gemiddelde opvolging 60 maanden		
	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% BI) <i>P</i>	Letrozol N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% BI) <i>P</i>
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 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)
Aantal sterfgevallen						

HR = Hazard ratio; BI = betrouwbaarheidsinterval

¹ Log rank 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 gemiddelde opvolging van 96 maanden (alleen monotherapiegroepen)

De Monotherapy Arms Analysis (MAA) 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)	<i>P waarde</i>
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
Overall survival (secondaire)- sterfgevallen	393	436	0,89 (0,74; 1,012)	0,08
Censored analysis of DFS ³	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Censored analysis of OS ³	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

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

² DFS gevallen: loco-regionaal 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 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	1463	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 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 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 tamoxifen arm, gedeblind in 2005		

Studie D2407

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

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

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

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

Er was geen significant verschil tussen de behandelingen in het aantal fractures - 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 5.100 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 ziektevrije overleving, gedefinieerd als het interval tussen randomisatie en het optreden van een eerste geval van loco-regionaal 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 met betrekking tot algehele overleving (letrozol 51 sterfgevallen, placebo 62; hazard ratio 0,82; 95% BI 0,56, 1,19).

Vervolgens werd de studie ongeblindeerd vervolgd als open-label, de patiënten in de placebogroep mochten overstappen naar letrozol voor maximaal 5 jaar. Meer dan 60% van de geschikte patiënten (ziektevrij bij deblindering) kozen ervoor om over te stappen naar letrozol. De uiteindelijke analyse omvatte 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		
	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 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 receptor-status, lymfeknoop-status en voorafgaande adjuvante chemotherapie
- 3 Protocoldefinitie van ziektevrije overleving: loco-regionaal 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 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 gemiddelde 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 borst besparende 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 borst besparende 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 (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

Variabel	Statistiek	Letrozol 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% BI 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) P		1,78 (1,32 - 2,40) 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).

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 gemiddelde algehele overleving van 34 maanden voor letrozol en 30 maanden voor tamoxifen (logrank test P=0,53, niet significant). De afwezigheid van een voordeel op algehele overleving voor letrozol kon worden verklaard door het “cross-over” ontwerp van de studie.

Tweedelijnsbehandeling

Twee goed-gecontroleerde klinische studies werden uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker, die eerder 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 maagdarmkanaal geresorbeerd (gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid: 99,9%). De absorptiesnelheid daalt licht door de aanwezigheid van voedsel (mediane t_{max} : 1 uur in nuchtere staat tegenover 2 uur na voedselinname; gemiddelde C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l in nuchtere staat tegenover $98,7 \pm 18,6$ nmol/l na voedselinname); 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 enkele orale doseringen tot 10 mg (dosisbereik: 0,01 tot 30 mg) en na dagelijkse doseringen tot 1,0 mg (dosisbereik: 0,1 tot 5 mg). Na een enkele orale dosering van 30 mg was er een lichte dosis buitenproportionele toename in AUC waarde. De dosis buitenproportionaliteit is waarschijnlijk het resultaat van een verzadiging van het metabole eliminatie proces. Na 1 tot 2 maanden werden in alle geteste doseringsregimes (0,1-5,0 mg dagelijks) steady state spiegels bereikt.

Bijzondere populaties

Ouderen

De leeftijd was niet van invloed op de farmacokinetiek van letrozol.

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 bovengenoemde studie waarbij de invloed van nierinsufficiëntie op letrozol werd bekeken, werd een covariatie analyse uitgevoerd op de data van twee pivotale studies (Studie AR/BC2 en Studie AR/BC3). De berekende creatinineklaring (CL_{cr}) [Studie AR/BC2 range: 19 tot 187 mL/min; Studie AR/BC3 range: 10 tot 180 mL/min] vertoonde 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 CL_{cr} of een verslechtering van de nierfunctie.

Daarom is geen doseringsaanpassing noodzakelijk 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 bij enerzijds 8 mannelijke patiënten met levercirrose en ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) en anderzijds bij gezonde vrijwilligers (n=8), namen de AUC en de $t_{1/2}$ toe met respectievelijk 95 en 187%. Letrozol dient daarom met voorzichtigheid en na afweging van de risico's/baten te worden toegepast bij individuele patiënten.

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 paring- en zwangerschapsratio's en toenames in pre-implantatie verlies.

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 behandelings-gerelateerde tumoren waargenomen bij mannelijke muizen. Bij vrouwelijke muizen werd een algeheel doserings-gerelateerde toename in de incidentie van benigne ovariële granulosa theca cel tumoren waargenomen bij alle geteste doseringen letrozol. Deze tumoren werden beschouwd als gerelateerd aan de farmacologische remming van oestrogeen synthese en kunnen een gevolg zijn van verhoogd LH, veroorzaakt 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

Natriumzetmeelglycolaat

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Microkristallijne cellulose

Watervrij colloïdaal silicumdioxide

Magnesiumstearaat

Tabletomhulsel

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide rood (E172)

Hypromellose

Polydextrose

Macrogol

Chinolinegeel (E104)

Triacetine

Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-PVdC/Aluminiumfolie blisterverpakkingen of HDPE tablettencontainers met PP dop in verpakkingen van 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 180, 200 en 500.
PVC/PVDC/Aluminium geperforeerde EAV verpakking van 30 x 1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Viatris Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Dublin
Ierland

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

RVG 104036

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

Eerste verlening van de vergunning: 19 januari 2011
Datum van laatste verlenging: 1 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 13 mei 2024