

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Letroman 2,5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 2,5 mg letrozol.

Hulpstof: elke tablet bevat 61,5 mg lactose monohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

De effectiviteit bij patiënten met hormoon-receptor negatieve borstkanker is niet aangetoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en oudere patiënten

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

Bij patiënten met een gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, 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 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 dient chirurgie te worden ingepland en/of verdere behandelingsopties worden besproken met de patiënt.

Pediatrische patiënten

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

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Wijze van toediening

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

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 postmenopauzale status onduidelijk lijkt te zijn, moet eerst een beoordeling van de luteïniserend hormoon (LH)-, follikel stimulerend hormoon (FSH)- en/of oestradiolspiegels plaatsvinden om de menopauzale status duidelijk vast te stellen voordat behandeling wordt ingesteld. Letrozol dient alleen aan vrouwen met een postmenopauzale endocriene status te worden gegeven.

Nierfunctiestoornissen

Letrozol 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.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) was de systemische blootstelling en terminale halfwaardetijd ongeveer verdubbeld in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Dergelijke patiënten dienen daarom onder zorgvuldige supervisie te blijven (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 adjuvante en voortgezette adjuvante behandeling formeel beoordeeld te worden 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 behandelingschema (2 jaar letrozol gevolgd door 3 jaar tamoxifen) ook worden overwogen afhankelijk van het veiligheidsprofiel van de patiënt (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.1).

Tendinitis en peesruptuur

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

Overige waarschuwingen

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

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patienten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, algehele lactase deficiëntie of van glucose-galactose malabsorptie 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 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. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van letrozol met geneesmiddelen waarvan de eliminatie voornamelijk afhankelijk is van deze iso-enzymen en waarvan de therapeutische index klein is (bv. fenytoïne, clopidrogel).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeboren/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Letrozol is gecontra-indiceerd tijdens lactatie (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-spiegels stimuleren de groei van follikels en kunnen 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 gemeld zijn tijdens gebruik van letrozol, 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 worden 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.

De meest gerapporteerde bijwerkingen in de 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 hieronder in Tabel 1 vermelde bijwerkingen zijn gemeld in klinische studies en post marketing 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).

<u>Infecties en parasitaire aandoeningen</u>	
Soms:	Urinewegsinfecties
<u>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</u>	
Soms:	Tumorpijn ¹
<u>Bloed en lymfestelselaandoeningen</u>	
Soms:	Leukopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Anafylactische reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: Hypercholesterolemie

Vaak: Anorexie, toegenomen eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: Depressie

Soms: Angst (inclusief nervositeit), geïrriteerdheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn, duizeligheid

Soms: Slaperigheid, slapeloosheid, geheugenverlies, dysesthesie (inclusief paresthesie en hypoesthesie), smaakstoornissen, cerebrovasculair accident

Oogaandoeningen

Soms: Cataract, oogirritatie, troebel zicht

Hartaandoeningen

Soms: Tachycardia, ischemische cardiale gevallen (met inbegrip van nieuwe of verergering van angina pectoris, angina pectoris waarvoor een operatie vereist is, myocardinfarct en myocardischemie)

Vaak: Palpataties¹

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: Opvliegers

Vaak: Hypertensie

Soms: Tromboflebitis (inclusief oppervlakkige en diepe veneuze tromboflebitis),

Zelden: Longembolie, arteriële trombose, cerebrovasculair infarct

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspnoe, hoest

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid, braken, dyspepsie¹, constipatie, abdominale pijn, diarree

Soms: Stomatitis¹, droge mond

Lever- en galaandoeningen

Soms: Verhoogde leverenzymen, hyperbilirubinemie, 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: Angioedema, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer vaak: Artralgie

Vaak:	Myalgie, botpijn ¹ , osteoporose, botfracturen, Artritis
Soms:	Tendinitis
Zelden:	Peesruptuur
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>	
Soms:	Verhoogde frequentie van urinelozing
<u>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</u>	
Vaak:	Vaginaal bloedverlies
Soms:	Vaginale uitvloeiing, vaginale droogheid, borstpijn
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	
Zeer vaak:	Vermoeidheid (inclusief asthenie, malaise)
Vaak:	Perifeer oedeem, pijn op de borst
Soms:	Algemeen oedeem, droge mucosa, dorst, pyrexie
<u>Onderzoeken</u>	
Vaak:	Gewichtstoename
Soms:	Gewichtsverlies

¹ Bijwerkingen alleen gemeld in de gemetastaseerde setting

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

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

	Letrozol, incidentiepercentage	Tamoxifen, incidentiepercentage
Botbreuk	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporose	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Thrombo-embolische voorvallen	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Myocardinfarct	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Hyperplasie/kanker van het endometrium	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)
NB: mediane duur van behandeling 60 maanden. De meldingsperiode omvat de behandelperiode plus 30 dagen na stopzetting van de behandeling. De percentages tussen haakjes geven de frequenties van de voorvallen aan op elk willekeurig tijdstip na de randomisatie, met inbegrip van de periode na de studiebehandeling. De gemiddelde opvolging was 73 maanden.		

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

	Letrozol monotherapie	Letrozol- >tamoxifen	Tamoxifen- >letrozol
Botbreuken	9,9%	7,6% *	9,6%
Endometrische proliferatieve stoornissen	0,7%	3,4% **	1,7% **
Hypercholesterolemie	52,5%	44,2% *	40,8% *
Opvliegers	37,7%	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 voor letrozol en tamoxifen, respectievelijk (met mediane behandelduur 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 letrozolbehandeling (mediane duur van de behandeling 5 jaar) en placebo (gemiddelde duur van de behandeling, 3 jaar) werden respectievelijk gemeld: 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 gemiddelde duur van de behandeling was 5 jaar voor letrozol, in vergelijking met 3 jaar voor placebo.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er zijn geïsoleerde gevallen van overdosering met letrozol gemeld.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Endocriene therapie. Hormoonantagonist en gerelateerde werkzame stoffen: aromatase remmer, ATC-Code: L02BG04.

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

Letrozol is een zeer specifieke remmer van de aromatase-activiteit. Er is geen remming van de steroïdproductie in de bijniere waargenomen. Bij postmenopauzale patiënten die werden behandeld met een dagelijkse dosis letrozol van 0,1 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, 0,25, 0,5, 1, 2,5 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, 0,5 en 2,5 mg; bij postmenopauzale patiënten, behandeld met dagelijkse doses van 0,1 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 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

	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) Aantal sterfgevallen	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

HR = Hazard ratio; BI = betrouwbaarheidsinterval

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

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

Resultaten bij mediane opvolging van 73 maanden (alleen monotherapiegroepen)

De Monotherapy Arms Analysis (MAA) lange termijn update van de werkzaamheid van letrozol monotherapie vergeleken met tamoxifen monotherapie (gemiddelde duur van adjuvante behandeling: 5 jaar) wordt getoond in Tabel 5.

Tabel 5 Monotherapy Arms Analysis: ziektevrije en algehele overleving bij een mediane opvolging van 73 maanden (ITT populatie)

	Letrozol	Tamoxifen N=2459	Hazard Ratio ¹ (95% BI)	<i>P waarde</i>
Ziektevrije overleving (primair) ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Tijd tot metastasen op afstand (secundair)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Algehele overleving (secundair) - sterfgevallen	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
Gecensureerde analyse van DFS ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
Gecensureerde analyse van OS ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

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 <i>P</i> -waarde
---	------------------------------	---------------------------	---	-------------------------------

[Letrozol →] Tamoxifen	1460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
Letrozol	1463	178			

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)	236	248
Hazard ratio ¹ (99% BI)	0.96 (0.76, 1.21)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen ²
Aantal patiënten	1540	1548
Aantal patiënten met DFS (protocol definitie)	236	269
Hazard ratio ¹ (99% BI)	0.87 (0.69, 1.09)	

¹ Gecorrigeerd met chemotherapie gebruik (ja/nee)

² 624 (40%) patiënten selectief overgezet op letrozol na de tamoxifen arm, geblindeerd 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)), de serumlipidenprofielen. 262 Patiënten kregen willekeurig 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 toonde een gemiddelde 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 mediane 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 (MA17), zijn meer dan 5100 postmenopausale vrouwen met positieve of onbekende hormoonreceptor-status die adjuvante behandeling ontvingen met tamoxifen (voor 4,5 tot 6 jaar) gerandomiseerd naar letrozol of placebo voor 5 jaar.

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

De eerst geplande interim analyse die uitgevoerd is 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 borstkankerrecidief significant verminderde met 42% vergeleken met placebo (HR 0,58; BI (0,45; 0,76); $P=0,00003$). Het voordeel ten gunste van letrozol werd waargenomen onafhankelijk van de lymfeklier-status. Er was geen significant verschil met betrekking tot algehele overleving: letrozol 51 sterfgevallen, placebo 62, HR 0,82; BI (0,56; 1,19).

Na de eerste interim analyse werd de studie ongeblindeerd en deze werd vervolgd als een open-label studie. De patiënten in de placebogroep konden voor maximaal 5 jaar overstappen naar letrozol, indien zij dat wensten. Meer dan 60% van de patiënten in de placebo-arm koos ervoor om over te stappen naar letrozol. De uiteindelijke analyse omvatte 1551 vrouwen die van placebo naar letrozol zijn overgestapt bij een mediaan van 31 maanden (12 tot 106 maanden), na voltooiing van de tamoxifen adjuvant behandeling. De gemiddelde 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 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%	
Afstandsmetastase						
Gevallen van afstandsmetastase	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 – d.w.z. welke ziektevrij waren)

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 Gemiddelde opvolging 62 maanden

⁶ Gemiddelde 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 tijd tot progressie (primaire 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 opvolging 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 HR)	(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.

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

Eerstelijnsbehandeling met letrozol van patiënten met borstkanker in een gevorderd stadium resulteerde in een mediane algehele overleving van 34 maanden voor letrozol en 30 maanden voor tamoxifen (logrank test $P=0,53$, niet significant). De afwezigheid van een voordeel op 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 ($P=0,07$). Statistisch significante verschillen werden gevonden in het voordeel van 2,5 mg letrozol in vergelijking met megestrolacetaat voor wat betreft de algehele objectieve tumor response ratio (24% versus 16%, $P=0,04$), en de tijd tot behandelingsfalen ($P=0,04$). De algehele overleving was niet significant verschillend tussen de twee behandelingsarmen ($P=0,2$).

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 in mannen met borstkanker is niet bestudeerd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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 ¹⁴C-gelabeld letrozol was ongeveer 82% van de radioactiviteit in ongewijzigde vorm in het plasma aanwezig. De systemische blootstelling aan metabolieten is dus gering. Letrozol verdeelt zich snel en volledig over de verschillende lichaamsweefsels. Tijdens de steady state is het schijnbare verdelingsvolume ongeveer 1,87 ± 0,47 l/kg.

Biotransformatie

Letrozol wordt vooral metabool geklaard in de vorm van een onwerkzame carbinol-metabool (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 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 faeces slechts een onbelangrijke rol. Binnen twee weken na toediening van 2,5 mg ¹⁴C-gelabeld letrozol aan gezonde postmenopauzale vrijwilligers werd 88,2 ± 7,6% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine, en 3,8 ± 0,9% in de faeces. Ten minste 75% van de radioactiviteit die tot 216 uur na toediening in de urine kon worden teruggevonden (84,7 ± 7,8% van de dosis) was aanwezig in het glucuronide van de carbinol-metabool, ongeveer 9% in twee niet-geïdentificeerde metabolieten en 6% in onveranderd letrozol.

De schijnbare halfwaardetijd van de laatste eliminatiefase uit plasma is ongeveer 2 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.

Bijzondere populaties

Ouderen

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

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.

Leverfunctiestoornis

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

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 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.

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 de behandeling 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.

Letrozol was toxisch voor embryo en foetus in zwangere ratten na orale toediening bij klinisch relevante doseringen. In ratten met levende foetussen was er een toename in de incidentie van foetale malformaties inclusief 'domed head' en cervicale/centrale vertebrale fusie. Toegenomen incidentie van foetale malformaties werden niet gezien in konijnen. Het is onbekend of dit een indirect gevolg was van de farmacologische eigenschappen (remming van de oestrogeen biosynthese) of een direct geneesmiddel effect (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

Tablet kern

Lactose monohydraat
Cellulose, microkristallijn (E460)
Maïszetmeel, gepregelatineerd
Natrium zetmeel glycollaat
Magnesiumstearaat (E572)
Colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Filmomhulling

Macrogol (PEG 8000)
Talk (E553b)
Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletten per kartonnen doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nederland

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

RVG 104889

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 2010

Datum van laatste hernieuwing: 30 juni 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 28 februari 2021.