SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL
Letrozol Devatis 2,5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING
Werkzaam bestanddeel: letrozol.
Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg letrozol.

Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 58,4 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM
Filmomhulde tablet
Gele tot donkergele, ronde, biconvexe (bolrond aan beide kanten), filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening
<u>Dosering</u>
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 gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, dient de behandeling met Letrozol Devatis te worden voortgezet totdat progressie van de tumor duidelijk is.

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

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

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

Pediatrische patiënten
Het gebruik van Letrozol Devatis 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 worden gegeven.

Nierfunctiestoornis
Voor patiënten met nierinsufficiëntie met een creatinineklaring ≥ 10ml/min hoeft de dosering van Letrozol Devatis niet te worden aangepast.
Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar in gevallen van nierinsufficiëntie met een creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

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

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een 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 is, dient eerst een meting van het luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en/of oestradiolspiegels plaats te vinden voordat behandeling met Letrozol Devatis wordt ingesteld. Letrozol Devatis 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 tot 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 deze dient ook te worden gecontroleerd tijdens en na de behandeling met letrozol. Behandeling of profylaxe van osteoporose dient te worden gestart zoals aangewezen en nauwkeurig te worden gecontroleerd. Bij de adjuvante behandeling kan een opeenvolgend behandelingsschema (2 jaar letrozol gevolgd door 3 jaar tamoxifen) ook worden overwogen afhankelijk van het veiligheidsprofiel van de patiënt (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.1).

Tendinitis en peesruptuur

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

Overige waarschuwingen
Gelijktijdige toediening van Letrozol Devatis 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).

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

In vitro remt letrozol de cytochroom P450 iso-enzymen 2A6 en, in geringere mate, 2C19, maar de klinische relevantie is onbekend. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het gelijktijdige toedienen 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 vrouven in de vruchtbare leeftijd
Letrozol Devatis dient alleen te worden gebruikt bij vrouwen met een duidelijk vastgestelde postmenopauzale status (zie rubriek 4.4). Aangezien er meldingen zijn van vrouwen bij wie de ovaria weer gingen functioneren tijdens de behandeling met letrozol, ook al hadden ze een duidelijk postmenopauzale status bij aanvang van de behandeling, dient de arts zo nodig gepaste anticonceptie te bespreken.

Zwangerschap
Op basis van ervaringen bij mensen waarbij geïsoleerde gevallen van aangeboren afwijkingen (labiale fusie, ambigue genitaliën) optraden, kan letrozol aangeboren afwijkingen veroorzaken wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).
Letrozol 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 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. Tijdens gebruik van Letrozol Devatis zijn vermoeidheid en duizeligheid waargenomen en zijn enkele gevallen van slaperigheid gemeld. Daroom is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van

machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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

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

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

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

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

Tabel 1

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie van optreden, waarbij als frequentieschatting wordt gehanteerd: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen
Soms: Urineweginfectie

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)
Soms: Tumorpijn[1]

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Soms: Leukopenie

Immuunsysteemaandoeningen
Niet bekend: Anafylactische reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Zeer vaak: Hypercholesterolemie
Vaak: Verminderde eetlust, toegenomen eetlust

Psychische stoornissen
Vaak: Depressie
Soms: Angst (inclusief nervositeit), geïrriteerdheid

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: Hoofdpijn, duizeligheid
Soms: Slaperigheid, slapeloosheid, geheugenverlies, dysesthesie (inclusief paresthesie en hypo-esthesie), dysgeusie, cerebrovasculair accident, carpaletunnelsyndroom

Oogaandoeningen
Soms: Cataract, oogirritatie, troebel zicht

Hartaandoeningen
Vaak: Hartkloppingen[1]

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

Bloedvataandoeningen
Zeer vaak: Opvliegers
Vaak: Hypertensie
Soms: Tromboflebitis (inclusief oppervlakkige en diepe veneuze tromboflebitis)
Zelden: Longembolie, arteriële trombose, cerebraal infarct

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Soms: Dyspneu, hoest

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: Misselijkheid, dyspepsie[1], constipatie, abdominale pijn, diarree, braken
Soms: Droge mond, stomatitis[1]

Lever- en galaandoeningen
Soms: Verhoogde leverenzymen, hyperbilirubinemie, geelzucht
Niet bekend: Hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen
Zeer vaak: Hyperhidrose
Vaak: Alopecia, exantheem (inclusief erythemateus, maculopapulair, psoriaform en vesiculair exantheem), droge huid
Soms: Pruritus, urticaria
Niet bekend: Angio-oedeem, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Zeer vaak: Artralgie
Vaak: Myalgie, botpijn[1], osteoporose, botfracturen, artritis
Soms: Tendinitis
Zelden: Peesruptuur
Niet bekend Haperende vinger (trigger finger)

Nier- en urinewegaandoeningen
Soms: Pollakisurie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Vaak: Vaginaal bloeding
Soms: Vaginale uitvloeiing, vulvovaginale droogheid, borstpijn

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Zeer vaak: Vermoeidheid (inclusief asthenie en malaise)
Vaak: Perifeer oedeem, pijn op de borst
Soms: Algemeen oedeem, droge mucosa, dorst, pyrexie

Onderzoeken
Vaak: Gewichtstoename
Soms: Gewichtsafname

[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 Adjuvant monotherapie met letrozol versus monotherapie met tamoxifen – bijwerkingen met significante verschillen

	Letrozol, incidentiepercentage		**Tamoxifen, incidentiepercentage**	
	N = 2448		N = 2447	
	Tijdens	Op enig moment na	Tijdens	Op enig moment na

	behandeling (Mediaan 5 jaar)	randomisatie (Mediaan 8 jaar)	behandeling (Mediaan 5 jaar)	randomisatie (Mediaan 8 jaar)
Botbreuk	10.2%	14.7%	7.2%	11.4%
Osteoporose	5.1%	5.1%	2.7%	2.7%
Thrombo-embolische voorvallen	2.1%	3.2%	3.6%	4.6%
Myocardinfarct	1.0%	1.7%	0.5%	1.1%
Hyperplasie/kanker van het endometrium	0.2%	0.4%	2.3%	2.9%
NB: "Tijdens behandeling" is inclusief 30 dagen na de laatste dosis. "Op enig moment" is inclusief de follow-up periode na de voltooiing of stopzetting van de studiebehandeling. Verschillen werden gebaseerd op risico ratio's en 95% betrouwbaarheidsintervallen.				

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

	Monotherapie met letrozol	**Letrozol -> tamoxifen**	**Tamoxifen -> letrozol**
	N = 1535	N = 1527	N = 1541
	5 jaar	2 jaar -> 3 jaar	2 jaar -> 3 jaar
Botbreuk	10,0%	7,7%*	9,7%
Endometrische proliferatieve stoornissen	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hypercholesterolaemie	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			

<u>Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen</u>
Cardiale bijwerkingen
Bij de adjuvante behandeling, in aanvulling op de gegevens weergegeven in tabel 2, werden de volgende bijwerkingen gemeld met respectievelijk letrozol en tamoxifen, (bij mediane behandelingsduur van 60 maanden plus 30 dagen): angina pectoris waarvoor een operatie vereist is (1,0% vs. 1,0%), hartfalen (1,1% vs. 0,6%), hypertensie (5,6% vs. 5,7%), cerebrovasculair accident/transient ischaemic attack (2,1% vs. 1,9%).

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

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

Skelet gerelateerde bijwerkingen
Zie Tabel 2 voor gegevens over de veiligheid van het skelet bij adjuvante behandeling.
Bij de uitgebreide adjuvante behandeling, hadden significant meer patiënten behandeld met letrozol last van botbreuken of osteoporose (botbreuken, 10,4% en osteoporose, 12,2%) dan patiënten in de placebogroep (respectievelijk 5,8% en 6,4%). De mediane duur van de behandeling was 5 jaar voor letrozol, in vergelijking met 3 jaar voor placebo.

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

4.9 Overdosering
Er zijn geïsoleerde gevallen van overdosering met letrozol gemeld.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Farmacodynamische effecten
Een eerste vereiste voor een gunstige tumorrespons, in gevallen waarbij de groei van het tumorweefsel afhankelijk is van de aanwezigheid van oestrogenen en endocriene therapie is gebruikt, is het uitschakelen van door oestrogenen teweeggebrachte stimulatie van de groei. Bij postmenopauzale vrouwen worden oestrogenen hoofdzakelijk gevormd onder invloed van het enzym aromatase, dat androgenen uit de 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 aromatase-enzym 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 resp. 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 oestronsulfaat met 75-95% van de uitgangswaarden. Bij doses van 0,5 mg of hoger, liggen veel van de waarden voor oestron en oestronsulfaat onder de detectiegrens van de bepalingen, waaruit blijkt dat met deze doses een sterkere oestrogeensuppressie wordt bereikt. Gedurende de gehele behandelperiode bleef bij deze patiënten de oestrogeensuppressie gehandhaafd.

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

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

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

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

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

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

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

	Primary Core Analysis					
	Mediane opvolging 26 maanden			**Mediane opvolging 60 maanden**		
	Letrozol N=4003	**Tamoxifen N=4007**	**HR[1] (95% BI) *P***	**Letrozol N=4003**	**Tamoxifen N=4007**	**HR[1] (95% BI) *P***
Ziektevrije overleving (primaire) - gevallen (protocol definitie[2])	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Algehele overleving (secundaire) 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 voorafgaande kanker geval.

Resultaten bij een mediane opvolging van 96 maanden (alleen monotherapiegroep)
De Monotherapy Arms Analysis (MAA) langetermijn-herziening van de werkzaamheid van letrozol monotherapie in vergelijking met tamoxifen-monotherapie (mediane duur van adjuvant behandeling: 5 jaar) is weergegeven in Tabel 5.

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

	Letrozol N=2463	**Tamoxifen N=2459**	**Hazard Ratio[1] (95 % BI)**	***P*-waarde**
Ziektevrije overleving (prim.)[2]	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Tijd tot metastasen op afstand (sec.)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Algehele overleving (sec.) - doden	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Gecensureerde analyse van DFS[3]	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Gecensureerde analyse van OS[3]	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

[1] Logrank test, gestratificeerd naar randomisatie optie en het gebruik van chemotherapie (ja/nee)
[2] DFS gevallen: locoregionaal recidief, metastasen op afstand, invasieve contralaterale borstkanker tweede (niet-borst) primaire maligniteit, overlijden door welke oorzaak, zonder voorafgaand kanker
[3] Observaties in de tamoxifen-arm gecensureerd op de datum van selectief overschakelen op letrozol

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

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

	N	**Aantal gevallen[1]**	**Hazard ratio[2]**	**(97.5% betrouwbaarheids interval)**	**Cox model *P*-waarde**
[Let →] Tam	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
Let	1464	249			

[1] Protocol definitie, inclusief tweede niet-borst primaire maligniteiten, na het overschakelen/later dan twee jaar
[2] Gecorrigeerd met chemotherapie gebruik

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

Tabel 7 Sequential Treatments Analyses from 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 de tamoxifen-arm, gedeblindeerd in 2005

Studie D2407
Studie D2407 is een open-label, gerandomiseerde, multicenter post-approval veiligheitsstudie om de effecten te vergelijken van adjuvante behandeling met letrozol en tamoxifen op de minerale botdichtheid (Bone Mineral Density (BMD)) en het serumlipidenprofiel. In total werden 262 patiënten toegewezen aan ofwel letrozol gedurende 5 jaar ofwel tamoxifen gedurende 2 jaar gevolgd door letrozol gedurende 3 jaar.
Na 24 maanden was er een statistisch significant verschil in het primaire eindpunt: de lumbale wervelkolom (BMD (L2-L4) toonde een mediane afname van 4,1% voor letrozol in vergelijking met een gemiddelde stijging van 0,3% voor tamoxifen.
Geen van de patiënten met een normale BMD bij aanvang werd osteoporotisch tijdens de behandeling van 2 jaar en slechts 1 patiënt met osteopenie bij baseline (T score van -1,9) ontwikkelde osteoporose tijdens de behandelingsperiode (beoordeling door centrale bespreking).
De resultaten voor de totale heup BMD waren vergelijkbaar met die voor de lumbale wervelkolom, maar minder uitgesproken.
Er was geen significant verschil tussen de behandelingen in het aantal fracturen - 15% in de 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 adjuvant behandeling (MA-17)
In een multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (MA-17), uitgevoerd bij meer dan 5100 postmenopauzale vrouwen met primaire borstkanker met positieve of onbekende hormoonreceptor-status, zijn patiënten die adjuvant behandeling met tamoxifen (4,5 tot 6 jaar) hadden afgerond, gerandomiseerd naar letrozol of naar placebo voor 5 jaar.

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

De primaire analyse bij een mediane follow-up van ongeveer 28 maanden (25% van de patiënten werden ten minste 38 maanden gevolgd) toonde aan dat letrozol het risico op een recidief significant verminderde met 42% vergeleken met placebo (hazard ratio 0,58; 95 BI 0,45; *P*=0,00003). Het voordeel ten gunste van letrozol werd waargenomen onafhankelijk van de lymfeknoop-status. Er was geen significant verschil in totale overleving (letrozole 51 sterfgevallen, placebo 62; HR 0,82, 95% BI 0,56, 1,19).

Vervolgens werd de studie ongeblindeerd en vervolgd als open-label, de patiënten in de placebogroep mochten overstappen naar letrozol voor maximaal 5 jaar. Meer dan 60% van de geschikte patiënten (ziektevrij bij deblindering) kozen ervoor om over te stappen naar letrozol. De uiteindelijke analyse omvatte 1551 vrouwen die van placebo naar letrozol zijn overgestapt bij een mediaan van 31 maanden (12 tot 106 maanden), na voltooiing van de tamoxifen 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			**Mediane opvolging 62 maanden[1]**		
	Letrozol N=2582	**Placebo N=2586**	**HR (95% BI)[2] *P*-waarde**	**Letrozol N=2582**	**Placebo N=2586**	**HR (95% BI)[2] *P*-waarde**
Ziektevrije overleving[33]						
Gevallem	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%	
Ziehtevrije overleving[3] 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						
Gevallen	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36)
Gevallen [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 Gestratifieerd 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 afnamen van de BMD ten opzichte van de baseline plaats met letrozol dan met placebo. Het enige statistisch significante verschil deed zich voor na 2 jaar, namelijk bij de totale heup-BMD (mediane afname van 3,8% bij letrozol versus mediane afname van 2,0% bij placebo).

In de MA-17-substudie naar lipiden waren er geen significante verschillen tussen letrozol en placebo in het totale cholesterolgehalte of in enige lipidefractie.

In de bijgewerkte substudie naar de levenskwaliteit waren er geen significante verschillen tussen de behandelingen in de score van de samenvatting van de fysieke componenten of de score van de samenvatting van de mentale componenten, of in welke domeinscore op de SF-36-schaal dan ook. Op de MENQOL-schaal waren er significant meer vrouwen in de letrozol-arm dan in de placebo-arm die het meeste last hadden (meestal in het eerste jaar van de behandeling) van die symptomen die het gevolg zijn van oestrogeenverlies: opvlieger 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 te 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 tijds tot behandelingsfalen en het klinisch voordeel.

De resultaten worden weergegeven in tabel 9:

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

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

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

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

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

Tweedelijnsbehandeling
Twee goed-gecontroleerde klinische studies werden uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker, die eerder behandeld zijn met anti-oestrogenen, waarbij twee doses letrozol (0,5 mg en 2,5 mg) werden vergelekent 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 behandlingsarmen 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 behandelingfalen (*P*=0,003) en algehele overleving (*P*=0,002).

Borstkanker bij mannen
Het gebruik van Femara 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 ± 20,3 nmol/l in nuchtere staat tegenover 98,7 ± 18,6 nmol/l na voedselinname); de mate van de absorptie (AUC, oppervlakte onder de curve) veranderd 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 erytrocyten 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 ± 0,47 l/kg.

Biotransformatie
Letrozol wordt vooral metabool geklaard in de vorm van een onwerkzame carbinol-metaboliet (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 metaboliet 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 ^{14}C-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 feces. 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-metaboliet, 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. Hierut blijkt dat de farmacokinetiek van letrozol na dagelijkse toediening van 2,5 mg niet geheel lineair verloopt. Aangezien de steady-state spiegels in de loop der tijd niet veranderen, kan worden geconcludeerd dat er geen verdere stapeling van letrozol optreedt.

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

Bijzondere populaties
Ouderen
De farmacokinetiek van letrozol werd niet door leeftijd beïnvloed.
Nierinsufficiëntie
In een studie bij 19 vrijwilligers met een uiteenlopende nierfunctie (24-uurs creatinineklaring 9-116 ml/min) bleek een eenmalige dosis van 2,5 mg geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van letrozol.
In aanvulling op de bovenstaande studie naar de invloed van nierinsufficiëntie op letrozol, werd een covariantie-analyse uitgevoerd op de gegevens van twee pivotale studies (Studie AR/BC2 en Studie AR/BC3). De berekende creatinineklaring (CL_{cr}) [Studie AR/BC2 bereik: 19 tot 187 ml/min; Studie AR/BC3 bereik: 10 tot 180 ml/min] toonde geen statistisch significant verband tussen dalspiegels van letrozol in het plasma bij steady-state (C_{min}). Bovendien toonden de gegevens van Studie AR/BC2 en Studie AR/BC3 bij tweedelijns gemetastaseerde borstkanker geen bewijs van een negatief effect van letrozol op de CL_{cr} of een verslechtering van de nierfunctie.

Daarom is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie (CL_{cr} ≥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 leverinsufficiëntielagen de gemiddelde AUC-waarden van de deelnemers met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B) 37 % hoger dan die van deelnemers met een normale leverfunctie; de waarden vielen echter nog binnen het gebied, als vastgesteld voor mensen zonder leverinsufficiëntie. In een studie waarbij na een enkelvoudige orale dosis de farmacokinetiek van letrozol vergeleken werd enerzijds bij 8 mannelijke patiënten met levercirrose en een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) en anderzijds bij gezonde vrijwilligers (N=8), namen de AUC en de $t_{1/2}$ toe met respectievelijk 95 en 187%. Letrozol dient daarom met voorzichtigheid te worden toegedient bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en na afweging van de risico's/baten bij de individuele patiënt.

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

Bij knaagdieren, blootgesteld aan doses tot 2.000 mg/kg, had letrozol een geringe acute toxiciteit. Bij honden had letrozol in een dosering van 100 mg/kg een matige toxiciteit.

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen
Tabletkern:
lactosemonohydraat
maïszetmeel
microkristallijne cellulose
natrium zetmeel glycolaat (type A)
magnesiumstearaat

colloïdaal siliciumdioxide, watervrij

Tabletomhulling:
Hypromellose
macrogol 400
titaandioxide (E171)
ijzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid
Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid
5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking
Al/PVC/PVdC blisterverpakking
10, 30, 60 en 100 tabletten
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies
Alle ongebruikte producten of afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
Devatis GmbH
Spitalstr. 22
79539 Lörrach
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
RVG 104924

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

Datum van eerste verlening van de vergunning	19 maart 2010
Datum van laatste hernieuwing	11 maart 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST
Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 2, 4.4, 4.8, 5.1 t/m 5.3: 11 maart 2021.