

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Letrozol Denk 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 61,5 mg lactosemonohydraat.

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

- Adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoon-receptor positieve 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 hormoon-afhankelijke borstkanker in een gevorderd stadium.
- Borstkanker in een gevorderd stadium bij vrouwen in de natuurlijke of kunstmatig teweeggebrachte endocriene postmenopauzale fase, na een terugval of verslechtering 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 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 dient men 5 jaar te behandelen met letrozol of totdat er recidief van de tumor optreedt, afhankelijk van welke als eerste optreedt.

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

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

Pediatri sche 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 worden gedaan.

Nierfunctiestoornis

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).

Leverfunctiestoornis

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

Wijze van toediening

Letrozol Denk 2,5 mg filmomhulde tabletten dient oraal te worden ingenomen, met of zonder voedsel.

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 menopauzale status onduidelijk is, moet eerst een beoordeling van de luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH)- en/of oestradiolspiegels plaatsvinden 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 score C) waren de systemische blootstelling en terminale halfwaardetijd ongeveer verdubbeld in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Dergelijke patiënten dienen daarom streng onder toezicht gehouden te worden (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 op ontwikkeling van osteoporose tijdens en na de behandeling met letrozol. Behandeling of profylaxe van osteoporose dient te worden gestart zoals aangewezen en nauwkeurig te worden gecontroleerd. Bij de adjuvante behandeling kan een opeenvolgend behandelingsschema (2 jaar letrozol gevolgd door 3 jaar tamoxifen) ook worden overwogen afhankelijk van het veiligheidsprofiel van de patiënt (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.1).

Tendinitis en peesruptuur

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

Overige waarschuwingen

Gelijktijdige toediening van letrozol 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).

Aangezien de tabletten lactose bevatten, wordt letrozol Denk 2,5 mg filmomhulde tabletten niet aangeraden voor patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, ernstige lactase deficiëntie of van glucose- galactose malabsorptie.

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. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van letrozol met geneesmiddelen waarvan de dispositie 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 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

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 zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of letrozol en de metabolieten in de moedermelk wordt/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. Op hun beurt stimuleren de verhoogde FSH-spiegels de groei van follikels en kunnen ze leiden tot ovulatie.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Letrozol heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien vermoeidheid en duizeligheid zijn waargenomen tijdens het gebruik van letrozol 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 zijn voornamelijk gebaseerd op gegevens uit klinische studies.

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

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 voor letrozol zijn hoofdzakelijk gebaseerd op gegevens die verzameld zijn uit klinische onderzoeken.

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

Tabel 1

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie van optreden, de meest frequente eerst, volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) zeer zelden ($< 1/10.000$), 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, slapeloosheid, geheugenverlies, dysesthesie (inclusief paresthesie en hypo-esthesie), 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 diepe veneuze tromboflebitis)
Zelden	Longembolie, arteriële trombose, cerebrovasculair infarct

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms	Dyspnoe, 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	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	Tendinitis
Zelden	Peesruptuur
Niet bekend	Haperende vinger (trigger finger)

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms	Verhoogde frequentie van urineren
------	-----------------------------------

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak	Vaginaal bloedverlies
Soms	Vaginale uitvloeiing, vaginale droogheid, borstpijn

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

Onderzoeken	
Vaak	Gewichtstoename
Soms	Gewichtsverlies

¹ Bijwerkingen alleen gemeld in de gemetastaseerde setting

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

	Monotherapie met letrozol	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

In de adjuvante setting werden naast de gegevens die worden gepresenteerd in tabel 2, de volgende bijwerkingen gerapporteerd met respectievelijk letrozol en tamoxifen (na een mediane behandeling van 60 maanden plus 30 dagen): angina pectoris waarvoor chirurgie vereist was (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%).

In de uitgebreide adjuvante setting werden met respectievelijk letrozol (mediane duur van de behandeling 5 jaar) en de placebo (mediane duur van behandeling 3 jaar) nog gerapporteerd: Angina pectoris waarvoor chirurgie vereist was (0,8% vs. 0,6%); optreden of verergering van angina (1,4% vs.

1,0%); myocardinfarct (1,0% vs. 0,7%); trombo-embolisch accident* (0,9% vs. 0,3%); cerebrovasculair accident (CVA)/transient ischaemic attack* (1,5% vs. 0,8%).

Gevalen 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 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 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 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 bijniere - vooral androsteendion en testosteron - omzet in oestron en oestradiol. Onderdrukking van de biosynthese van oestrogenen in perifere weefsels en in het tumorweefsel zelf kan dan ook worden gerealiseerd door specifieke remming van het enzym aromatase.

Letrozol is een niet-steroïde aromataseremmer. Het remt het enzym aromatase door een competitieve binding aan te gaan met de haemgroep van het aromatase-cytochroom P450; hierdoor wordt de biosynthese van oestrogenen in alle lichaamsweefsels waar aanwezig geremd.

Bij gezonde postmenopauzale vrouwen veroorzaken eenmalige doses van 0,1 mg, 0,5 mg en 2,5 mg letrozol een daling van de oestron- en oestradiolserumspiegels van respectievelijk 75-78% en 78% van de uitgangswaarden. Het maximale effect wordt na 48 - 78 uur bereikt.

Dagelijkse doses letrozol van 0,1 mg tot 5 mg verlagen bij postmenopauzale patiënten met gevorderde borstkanker in alle gevallen de plasmaconcentraties van oestradiol, oestron en oestransulfaat met 75-95% van de uitgangswaarden. Bij doses van 0,5 mg of hoger, liggen veel van de waarden voor oestron en oestransulfaat onder de detectiegrens van de bepalingen, waaruit blijkt dat met deze doses een sterkere oestrogeensuppressie wordt bereikt. Gedurende de gehele behandelperiode bleef bij deze patiënten de

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

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 (TDM), de afstandsmetastasevrije overleving (DDFS), de algehele overleving (OS), de systemische ziektevrije overleving (SDFS), invasieve contralaterale borstkanker en de tijd tot recidief van borstkanker.

Werkzaamheidsresultaten bij een mediane opvolging van 26 en 60 maanden

De gegevens in tabel 4 tonen de resultaten van de *Primary Core Analysis* (PCA) op basis van gegevens van de monotherapie armen (A en B) en 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 gemiddelde opvolging van 26 maanden, en bij een mediane 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 (Intention To Treat (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	166	192	0.86	330	374	0.87

overleving
(secondaire)

(0.70, 1.06)

(0.75, 1.01)

Aantal
sterfgevallen

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 voorafgaande kanker.

Resultaten na een mediane follow-up van 73 maanden (alleen monotherapiegroepen)

In tabel 5 worden de resultaten gepresenteerd van analyse van de monotherapiegroepen met een langetermijnupdate van letrozol in monotherapie versus tamoxifen in monotherapie (mediane duur van adjuvante behandeling: 5 jaar).

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

	Letrozol N=2463	Tamoxifen N=2459	Hazard Ratio ¹ (95% BI)	P waarde
Ziektevrije overleving (prim.) ²	509	565	0.88 (0.78, 0.99)	0.03
Tijd tot metastasen op afstand (sec.)	257	298	0.85 (0.72, 1.00)	0.045
Algehele overleving (sec.) - 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 voorafgaande 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	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 Analysis from randomization (STA-R) van ziektevrije overleving (ITT STA-R-populatie)

	Letrozol->Tamoxifen	Letrozol
Aantal patiënten	1540	1546
Aantal patiënten met DFS (protocol definitie) Hazard ratio ¹ (99% BI)	236	248
	0,96 (0,76, 1,21)	
	Letrozol->Tamoxifen	Tamoxifen²
Aantal patiënten	1540	1548
Aantal patiënten met DFS (protocol definitie) Hazard ratio ¹ (99% BI)	236	269
	0,87 (0,69, 1,09)	

- ¹ Gecorrigeerd naar gebruik van chemotherapie (ja/nee)
- ² 624 (40%) patiënten selectief overgezet op letrozol na de tamoxifen arm, gedebindeerd in 2005

Studie D2407

Studie D2407 is een open-label, gerandomiseerde, multicentrische studie van de veiligheid na het verlenen van de vergunning om de effecten van een adjuvante behandeling met letrozol en tamoxifen op de botdichtheid (BMD) en de serumlipidenprofielen te vergelijken. In het totaal werden 262 patiënten toegewezen naar letrozol gedurende 5 jaar of tamoxifen gedurende 2 jaar gevolgd door letrozol gedurende 3 jaar.

Na 24 maanden was er een statistisch significant verschil in het primaire eindpunt; de BMD van de lumbale wervelkolom (L2-L4) vertoonde een mediane daling met 4,1% met letrozol en een mediane stijging met 0,3% met 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 adjuvante behandeling (MA-17)

In een multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie (MA-17), uitgevoerd bij meer dan 5100 postmenopauzale vrouwen met primaire borstkanker met positieve of onbekende

hormoonreceptor-status, zijn patiënten die adjuvante behandeling met tamoxifen (4,5 tot 6 jaar) hadden afgerond, gerandomiseerd naar letrozol of naar placebo voor 5 jaar.

Het primaire eindpunt was de ziektevrije overleving, gedefinieerd als de tijd tussen de randomisatie en het eerste optreden van een lokaal of regionaal recidief, metastasen op afstand of contralaterale borstkanker.

Bij de eerste geplande tussentijdse analyse na een mediane follow-up van ongeveer 28 maanden (25% van de patiënten gedurende minstens 38 maanden gevolgd) werd aangetoond dat letrozol het risico op recidief van borstkanker significant verlaagde met 42% in vergelijking met de placebo (HR 0,58; 95% BI 0,45 - 0,76; $p = 0,00003$). Het verschil in het voordeel van letrozol werd waargenomen ongeacht de toestand van de lymfeklieren. Er was geen significant verschil in totale overleving: (letrozol 51 sterfgevallen; placebo 62; HR 0,82; 95% BI 0,56 - 1,19).

Na de eerste tussentijdse analyse werd het blinde karakter van de studie opgeheven en werd de studie als open-label voortgezet. De patiënten in de placebogroep mochten dan overschakelen op letrozol gedurende maximaal 5 jaar. Meer dan 60% van de patiënten die daarvoor in aanmerking kwamen (ziektevrij bij het opheffen van het blinde karakter van de studie), kozen ervoor om over te schakelen op letrozol. De uiteindelijke analyse betrof 1.551 vrouwen die van de placebo waren overgeschakeld op letrozol met een mediaan van 31 maanden (spreiding 12 tot 106 maanden) na voltooiing van de adjuvante behandeling met tamoxifen. De mediane duur van behandeling met letrozol na overschakeling was 40 maanden.

De uiteindelijke analyse uitgevoerd bij een gemiddelde opvolging van 62 maanden bevestigde de significante vermindering van het risico op recidief van borstkanker bij behandeling met letrozol.

Tabel 8 Ziektevrije en algehele overleving (Aangepaste ITT populatie)

	Mediane opvolging 28 maanden			Mediane opvolging 62 maanden		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% BI) ² P waarde	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% BI) ² P waarde
Ziektevrije overleving (definitie per protocol)³						
Gevallen	92 (3,6 %)	155 (6,0 %)	0,58 (0,45; 0,76) 0,00003	209 (8,1 %)	286 (11,1 %)	0,75 (0,63; 0,89)
Incidentie ziektevrije overleving na 4 jaar	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Ziektevrije overleving³ inclusief elk sterfgeval						
Gevallen	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3 %)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77; 1,03)
Incidentie ziektevrije overleving na 5 jaar	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Gevallen van afstandsmetastase	57 (2,0 %)	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

2	geen rekening met de selectieve overschakeling.
3	Gestratificeerd per receptor-status, lymfeknoop-status en voorafgaande adjuvante chemotherapie
4	Protocoldefinitie van ziektevrije overleving: loco-regionaal recidief, afstandsmetastasen of contralaterale borstkanker
5	Verkennde analyse met gecensureerde opvolgingstijd op het tijdstip van de overschakeling (indien deze plaatsvond) in de placebogroep
6	Mediane opvolging 62 maanden
	Mediane opvolging tot overschakeling (indien deze plaatsvond) 37 maanden

In de MA-17-substudie naar botdichtheid, waarin gelijktijdig calcium en vitamine D werden gegeven, vonden er grotere afnames van de BMD ten opzichte van de baseline plaats met letrozol dan met placebo. Het enige statistisch significante verschil deed zich voor na 2 jaar, namelijk bij de totale heup-BMD (mediane afname van 3,8% bij letrozol versus mediane afname van 2,0% bij placebo).

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

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

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 (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 opvolging van 32 maanden

Variabele	Statistiek	Letrozol N=453	Tamoxifen N=454
Tijd tot progressie	Median (95% BI van mediane waarde)	9.4 maanden (8.9, 11.6 maanden)	6.0 maanden (5.4, 6.3 maanden)
	Hazard ratio (HR)		0.72

	(95% BI van HR)		(0.62, 0.83)
	<i>P</i>		<0.0001
Percentage objectieve respons (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% BI van percentage)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Odds ratio		1.78
	(95% BI van 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 gemiddelde 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 gemiddelde 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

Gebruik van letrozol bij mannen met borstkanker werd 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 ¹⁴C-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-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 faeces slechts een onbelangrijke rol. Binnen twee weken na toediening van 2,5 mg C¹⁴-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-metabooliet, 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 leverfunctiestoornis lagen de gemiddelde AUC-waarden van de deelnemers met matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score B) 37 % hoger dan die van deelnemers met een normale leverfunctie; de waarden vielen echter nog binnen het gebied, als vastgesteld voor mensen zonder leverfunctiestoornis. In een studie waarbij na een enkelvoudige orale dosis de farmacokinetiek van letrozol vergeleken werd bij enerzijds 8 mannelijke patiënten met levercirrose en een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score 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 te worden toegedinet 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.

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.

Letrozol was embryotoxisch en foetotoxisch bij zwangere ratten en konijnen na orale toediening in klinisch relevante doseringen. Bij ratten die levende foetussen ter wereld brachten, was er een stijging van de incidentie van foetale misvormingen zoals een koepelvormige kop en cervicale/centrum wervelfusie. Bij konijnen werd geen hogere incidentie van foetale misvormingen waargenomen. Het is niet bekend of dat een indirect gevolg was van de farmacologische eigenschappen (remming van de biosynthese van oestrogenen) of een direct effect van het geneesmiddel (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

3 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 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

DENK PHARMA GmbH & Co. KG

Prinzregentenstr. 79

81675 München

Duitsland

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

RVG 104929

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 april 2010

Datum van laatste hernieuwing: 7 juli 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 1 oktober 2019