

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Letrozol Sandoz 2,5 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg letrozol.

#### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 58,4 mg lactose (als lactosemonohydraat) en tot 0.21 mg (0,009 mmol) natrium (als natriumzetmeelglycolaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Filmomhulde tablet, donkergeel, rond, enigszins biconvex met schuine randen. Eén zijde draagt de inscriptie "FV", de andere "CG".

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

- Adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve, invasieve borstkanker in een vroeg stadium.
- Voortgezette adjuvante behandeling van hormoonafhankelijke invasieve borstkanker bij postmenopauzale vrouwen die eerder een standaard adjuvante therapie met tamoxifen gedurende 5 jaar hebben gehad.
- Eerstelijnsbehandeling bij postmenopauzale vrouwen met hormoonafhankelijke borstkanker in een gevorderd stadium.
- Gevorderde borstkanker na relaps of ziekteprogressie bij vrouwen met een natuurlijk of kunstmatig opgewekte postmenopauzale endocriene toestand, die voorheen werden behandeld met antioestrogenen.
- Neoadjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve, HER-2-negatieve borstkanker als chemotherapie niet geschikt is en onmiddellijke chirurgie niet geïndiceerd.

De werkzaamheid bij patiënten met hormoonreceptornegatieve borstkanker is niet aangetoond.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

## Dosering

### *Volwassenen en oudere patiënten*

De aanbevolen dosis van Letrozol Sandoz is 2,5 mg eenmaal per dag. Bij oudere patiënten hoeft de dosis niet te worden aangepast.

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

In een adjuvante en uitgebreide adjuvante setting moet de behandeling met Letrozol Sandoz gedurende 5 jaar worden voortgezet of tot er een tumorrelaps optreedt (het eerst voorkomende van deze twee).

In de adjuvante setting kan ook een sequentieel behandelingsschema (letrozol 2 jaar gevolgd door tamoxifen 3 jaar) worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

In de neoadjuvante setting moet de behandeling met Letrozol Sandoz gedurende 4 tot 8 maanden worden voortgezet om een optimale verkleining van de tumor te verkrijgen. Als de respons ontoereikend is, moet de behandeling met Letrozol Sandoz worden stopgezet en moet chirurgie worden gepland en/of moeten verdere therapeutische opties met de patiënt worden besproken.

### *Pediatrische patiënten*

Letrozol Sandoz wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten. De veiligheid en de doeltreffendheid van Letrozol Sandoz bij kinderen en adolescenten tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar en er kunnen geen aanbevelingen voor de dosering worden gedaan.

### *Nierinsufficiëntie*

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

### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen aanpassing van de dosering van Letrozol Sandoz vereist bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A of B). Er zijn onvoldoende gegevens bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie. Patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) moeten nauwgezet worden gevolgd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

## Wijze van toediening

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

Een gemiste dosis moet worden genomen zodra de patiënt eraan denkt. Als het echter bijna tijd is voor de volgende dosis (binnen 2 of 3 uur), moet de gemiste dosis worden overgeslagen en moet de patiënt terugkeren naar haar normale doseringsschema. Doses mogen niet verdubbeld worden, omdat met dagelijkse doses die hoger zijn dan de aanbevolen dosis van 2,5 mg overproportionaliteit in de systemische blootstelling werd 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 toestand

Bij patiënten van wie de menopauzale toestand niet duidelijk is, moeten de concentraties van luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en/of oestradiol worden gemeten voor een behandeling met Letrozol Sandoz wordt gestart. Alleen vrouwen met een postmenopauzale endocriene toestand mogen Letrozol Sandoz krijgen.

##### Nierfunctiestoornis

Letrozol is niet bestudeerd bij een voldoende aantal patiënten met een creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min. De mogelijke risico's en voordelen voor deze patiënten moeten zorgvuldig afgewogen worden vóór toediening van Letrozol Sandoz.

##### Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) waren de systemische blootstelling en de terminale halfwaardetijd ongeveer tweemaal zo hoog als bij gezonde vrijwilligers. Dergelijke patiënten moeten dan ook onder nauwgezette supervisie blijven (zie rubriek 5.2).

##### Effecten op het bot

Letrozol is een krachtig oestrogeenverlagend middel. Vrouwen met een voorgeschiedenis van osteoporose en/of fracturen of die een hoger risico op osteoporose lopen, moeten hun botdichtheid laten meten voor het starten van een adjuvante of uitgebreide adjuvante behandeling en moeten tijdens en na behandeling met letrozol worden gevolgd. Een behandeling of profylaxe van osteoporose moet worden gestart indien geïndiceerd, en moet zorgvuldig worden gevolgd. In de adjuvante setting kan ook een sequentieel behandelingschema (letrozol 2 jaar gevolgd door tamoxifen 3 jaar) worden overwogen afhankelijk van het veiligheidsprofiel van de patiënte (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).

##### Andere waarschuwingen

Gelijktijdige toediening van Letrozol Sandoz met tamoxifen, andere antioestrogenen of behandelingen die oestrogenen bevatten, moet worden vermeden omdat die stoffen de farmacologische werking van letrozol kunnen verminderen (zie rubriek 4.5).

Aangezien de tabletten lactose bevatten, wordt Letrozol Sandoz niet aangeraden voor patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, ernstige lactasedeficiëntie of van glucose-galactose malabsorptie.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filomhulde tablet 2,5 mg, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Het metabolisme van letrozol wordt gedeeltelijk gemedieerd door CYP2A6 en CYP3A4. Cimetidine, een zwakke, aspecifieke remmer van CYP 450-enzymen, had geen effect op de plasmaconcentraties van letrozol. Het effect van krachtige CYP 450-remmers is niet bekend.

Er is nog geen klinische ervaring met het gebruik van letrozol in combinatie met oestrogenen of andere kankermedicijnen dan tamoxifen. Tamoxifen, andere antioestrogenen of behandelingen die oestrogene bevatten, kunnen de farmacologische werking van letrozol verminderen. Bovendien is aangetoond dat

gelijktijdige toediening van tamoxifen en letrozol de plasmaconcentraties van letrozol aanzienlijk verlaagt. Gelijktijdige toediening van letrozol en tamoxifen, andere antioestrogenen of oestrogenen moet dan ook worden vermeden.

*In vitro* remt letrozol de cytochroom P450-iso-enzymen 2A6 en, matig, 2C19, maar de klinische relevantie daarvan is niet bekend. Voorzichtigheid is daarom geboden bij concomitante toediening van letrozol en geneesmiddelen waarvan de eliminatie hoofdzakelijk afhangt van die iso-enzymen en die een smalle therapeutische breedte hebben (bijv. fenytoïne, clopidogrel).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Perimenopauzale vrouwen of vrouwen op vruchtbare leeftijd

Letrozol Sandoz mag alleen worden gebruikt bij vrouwen met een duidelijk bewezen postmenopauzale toestand (zie rubriek 4.4). Aangezien er rapporten zijn van vrouwen bij wie de ovaria weer begonnen te werken tijdens behandeling met letrozol hoewel ze bij de start van de behandeling een duidelijke postmenopauzale toestand vertoonden, moeten de artsen zo nodig een goede contraceptie bespreken.

##### Zwangerschap

Volgens ervaring bij de mens -er zijn geïsoleerde gevallen van geboortedefecten (fusie van de lippen, ambigue genitaliën) gerapporteerd - kan letrozol aangeboren misvormingen veroorzaken bij toediening tijdens de zwangerschap. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Letrozol Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of letrozol en zijn metabolieten bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor de pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten. Letrozol Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

##### Vruchtbaarheid

De farmacologische werking van letrozol is een verlaging van de productie van oestrogenen door remming van het aromatasen. Bij premenopauzale vrouwen leidt de remming van de synthese van oestrogeen via een terugkoppelingsmechanisme tot een stijging van de spiegels van gonadotrofines (LH, FSH). Verhoogde FSH-spiegels stimuleren op hun beurt de groei van de follikels en kunnen een eisprong opwekken.

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

Letrozol heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Tijdens gebruik van letrozol zijn vermoeidheid en duizeligheid waargenomen, en is soms slaperigheid gemeld. Daarom 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 hoofdzakelijk gebaseerd op gegevens verzameld in klinische studies.

Tot ongeveer een derde van de patiënten die met letrozol werden behandeld in een kader van metastasering en ongeveer 80% van de patiënten in de adjuvante setting en de uitgebreide adjuvante

setting hebben bijwerkingen vertoond. De meeste bijwerkingen zijn opgetreden tijdens de eerste weken van de behandeling.

De vaakst gerapporteerde bijwerkingen in de klinische onderzoeken waren opvliegers, hypercholesterolemie, artralgie, vermoeidheid, meer zweten en nausea.

Belangrijke andere bijwerkingen die kunnen optreden met letrozol, zijn: bijwerkingen op het skelet zoals osteoporose en/of botfracturen en cardiovasculaire bijwerkingen (waaronder cerebrovasculaire en trombo-embolische complicaties). De frequentie categorie van die bijwerkingen wordt beschreven in tabel 1.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van de bijwerkingen van letrozol zijn hoofdzakelijk gebaseerd op gegevens die werden verzameld in klinische studies.

De hieronder in Tabel 1 vermelde bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken en postmarketing ervaring met letrozol:

#### **Tabel 1**

Bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie, waarbij de meest frequente eerst worden vermeld, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\approx 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>
Soms: Infectie van de urinewegen
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>
Soms: Tumorpijn <sup>1</sup>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>
Soms: Leukopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>
Niet bekend: Anafylactische reacties
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>
Zeer vaak: Hypercholesterolemie
Vaak: Verminderde eetlust, toegenomen eetlust
<b>Psychische stoornissen</b>
Vaak: Depressie
Soms: Angst (met inbegrip van nervositeit), geïrriteerdheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>
Vaak: Hoofdpijn, duizeligheid
Soms: Slaperigheid, slapeloosheid, geheugenverlies, dysesthesie (met inbegrip van paresthesie, hypo-esthesie), smaakstoornissen, cerebrovasculair accident, carpaal tunnelsyndroom
<b>Oogaandoeningen</b>
Soms: Cataract, oogirritatie, wazig zicht
<b>Hartaandoeningen</b>
Vaak: Hartkloppingen <sup>1</sup>
Soms: Tachycardie, ischemische hartaandoeningen (met inbegrip van nieuwe of verergerende angina pectoris, angina pectoris die een operatie vereist, myocardinfarct en myocardischemie)
<b>Bloedvataandoeningen</b>
Zeer vaak: Opvliegers
Vaak: Hypertensie

Soms:	Tromboflebitis (met inbegrip van oppervlakkige en diepe tromboflebitis),
Zelden:	Longembolie, arteriële trombose, cerebraal infarct
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Soms:	Dyspneu, hoest
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Misselijkheid, dyspepsie <sup>1</sup> , constipatie, abdominale pijn, diarree, braken
Soms:	Droge mond, stomatitis <sup>1</sup>
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms:	Verhoogde leverenzymen, hyperbilirubinemie, geelzucht
Niet bekend:	Hepatitis
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Hyperhidrose
Vaak:	Alopecia, exantheem (met inbegrip van erythemateus, maculopapulair, psoriatiform en vesiculair exantheem), droge huid
Soms:	Pruritus, urticaria
Niet bekend:	angiooedeem, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Artralgie
Vaak:	Myalgie, botpijn <sup>1</sup> , osteoporose, botfracturen, artritis
Soms:	Tendinitis
Zelden:	Peesruptuur
Niet bekend:	Springvinger
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Soms:	Pollakisurie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Vaak:	Vaginale hemorrhagie
Soms:	Leukorroe, vulvovaginale droogheid, borstpijn
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak:	vermoeidheid (met inbegrip van asthenie, malaise)
Vaak:	perifeer oedeem
Soms:	gegeneraliseerd oedeem, droge mucosa, dorst, pyrexie
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak:	Gewichtstoename
Soms:	Gewichtsverlies

<sup>1</sup>Bijwerkingen die alleen werden gerapporteerd bij patiënten met metastasen

Sommige bijwerkingen zijn gerapporteerd met duidelijk andere frequenties in de adjuvante setting. De volgende tabellen geven informatie over significante verschillen tussen letrozol versus tamoxifen in monotherapie en een sequentiële behandeling met letrozol-tamoxifen:

**Tabel 2 Adjuvante monotherapie met letrozol versus monotherapie met tamoxifen - bijwerkingen met significante verschillen**

	Letrozole, incidentiepercentage		Tamoxifen, incidentiepercentage	
	N=2448		N=2447	
	Tijdens de behandeling (mediaan 5 jaar)	Op enig moment na randomisatie (mediaan 8 jaar)	Tijdens de behandeling (mediaan 5 jaar)	Op enig moment na randomisatie (mediaan 8 jaar)

Botbreuk	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Osteoporose	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Trombo-embolische voorvallen	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Myocardinfarct	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Hyperplasie/kanker van het endometrium	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%
N.B. 'Tijdens de behandeling' omvat 30 dagen na de laatste dosis. 'Enig moment' omvat de follow-upperiode na voltooiing of discontinuering van de onderzoeksbehandeling. Verschillen waren gebaseerd op risicoratio's en 95%-betrouwbaarheidsintervallen.				

**Tabel 3 Sequentiële behandeling versus letrozol in monotherapie - bijwerkingen met significante verschillen**

	<b>Letrozol in monotherapie</b>	<b>Letrozol -&gt; tamoxifen</b>	<b>Tamoxifen -&gt; letrozol</b>
	<b>N=1535</b>	<b>N=1527</b>	<b>N=1541</b>
	<b>5 jaar</b>	<b>2 jaar -&gt; 3 jaar</b>	<b>2 jaar -&gt; 3 jaar</b>
Botfractuur	10%	7,7%*	9,7%
Proliferatieve aandoeningen van het endometrium	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hypercholesterolemie	52,5%	44,2%*	40,8%*
Warmteopwellingen	37,6%	41,7%**	43,9%**
Vaginale bloeding	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Significant minder dan met letrozol in monotherapie			
** Significant meer dan met letrozol in monotherapie			
Nota : Rapporteringsperiode is tijdens 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 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 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%); CVA/transient ischaemic attack\* (1,5% vs. 0,8%).

De bijwerkingen die met een \* zijn gemerkt, waren statistisch significant verschillend tussen de twee behandelingsgroepen.

#### *Bijwerkingen op het skelet*

Voor de gegevens over de veiligheid voor het skelet in de adjuvante setting zie tabel 2.

In de uitgebreide adjuvante setting vertoonden significant meer patiënten die werden behandeld met letrozol, botfracturen of osteoporose (botfracturen 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 met letrozol en 3 jaar met de 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

Voor België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie EUROSTATION II Victor Hortaplein 40/ 40 B-1060 Brussel Website: <a href="http://www.fagg.be">www.fagg.be</a> e-mail: <a href="mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be">adversedrugreactions@fagg-afmps.be</a>

## 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: L02BG04.

#### Farmacodynamische effecten

Een eerste vereiste voor een gunstige tumorrespons, in gevallen waarbij de groei van het tumorweefsel afhankelijk is van de aanwezigheid van oestrogenen en endocriene therapie wordt gebruikt, is het uitschakelen van door oestrogenen teweeggebrachte stimulatie van de groei. Bij postmenopauzale vrouwen worden oestrogenen hoofdzakelijk gevormd onder invloed van de werking 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 aromatasecytochroom P450; hierdoor wordt de biosynthese van oestrogenen in alle weefsels, waar aanwezig, geremd.

Bij gezonde postmenopauzale vrouwen onderdrukken enkelvoudige doses van 0,1 mg, 0,5 mg en 2,5 mg letrozol de oestron-en oestradiolserumspiegels met respectievelijk 75%-78% en 78% van de uitgangswaarden. De maximale onderdrukking wordt na 48-78 uur bereikt.

Dagelijkse doses van 0,1 mg tot 5 mg onderdrukten bij postmenopauzale patiënten met gevorderde



borstkanker in alle behandelde gevallen de plasmaconcentraties van oestradiol, oestron en oestransulfaat met 75-95% van de uitgangswaarden. Bij doses van 0,5 mg en hoger, lagen veel van de waarden voor oestron en oestransulfaat onder de detectiegrens van de tests, waaruit blijkt dat met deze doses een sterkere oestrogensuppressie wordt bereikt. Gedurende de gehele behandeling bleef bij al deze patiënten de oestrogensuppressie gehandhaafd.

Letrozol is een zeer specifieke remmer van de aromataseactiviteit. 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 waargenomen in de plasmaconcentraties van cortisol, aldosteron, 11 desoxycortisol, 17-hydroxyprogesteron en ACTH, of van de plasmarenineactiviteit. Uit de resultaten van de ACTH-stimulatietest, uitgevoerd na 6 en na 12 weken behandeling met dagelijkse doses van 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 glucocorticoiden en mineralocorticoiden is bijgevolg niet nodig.

Bij gezonde postmenopauzale vrouwen werden geen veranderingen waargenomen in de plasmaconcentraties van androgenen (androstenedion en testosteron), na enkelvoudige 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 androgene voorlopers. De LH-en FSH-plasmaspiegels worden bij patiënten niet beïnvloed door letrozol, evenmin als de schildklierfunctie, bepaald aan de hand van de opnametest van TSH, T4 en T3.

#### Adjuvante behandeling

##### Studie BIG 1-98

BIG 1-98 was een multicentrische, dubbelblinde studie waarin meer dan 8.000 postmenopauzale vrouwen met een hormoonreceptorpositieve, vroege borstkanker werden gerandomiseerd 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 (DFS); secundaire eindpunten van werkzaamheid waren de tijd tot metastasen op afstand (TDM), de overleving zonder metastasen op afstand (DDFS), de totale overleving (OS), de overleving zonder systemische ziekte (SDFS), invasieve heterolaterale borstkanker en tijd tot recidief van borstkanker.

##### *Resultaten van de werkzaamheid na een mediane follow-up van 26 en 60 maanden*

De gegevens in tabel 4 weerspiegelen de resultaten van de primaire kernanalyse (PCA) gebaseerd op gegevens van de monotherapiegroepen (A en B) en van de twee overschakelingsgroepen (C en D) na een mediane behandelingsduur van 24 maanden en een mediane follow-up van 26 maanden en na een mediane behandelingsduur van 32 maanden en een mediane follow-up van 60 maanden.

De DFS na 5 jaar was 84% met letrozol en 81,4% met tamoxifen.

#### **Tabel 4 Primaire kernanalyse: ziektevrije en totale overleving na een mediane follow-up van 26 maanden en na een mediane follow-up van 60 maanden (ITT-populatie)**

<b>Primaire kernanalyse</b>						
<b>Mediane follow-up 26 maanden</b>			<b>Mediane follow-up 60 maanden</b>			
	<b>Letrozol</b>	<b>Tamoxifen</b>	<b>HR<sup>1</sup></b>	<b>Letrozol</b>	<b>Tamoxifen</b>	<b>HR<sup>1</sup> (95% BI)</b>
	<b>N = 4.003</b>	<b>N = 4.007</b>	<b>(95% BI)</b>	<b>N = 4.003</b>	<b>N = 4.007</b>	<b>BI)</b>
			<b>P</b>			<b>P</b>
Ziektevrije overleving (primair eindpunt) - evenementen (protocoldefinitie <sup>2</sup> )	351	428	0,81 (0,70-0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77-0,96) 0,008
Totale overleving (secundair eindpunt) Aantal sterfgevallen	166	192	0,86 (0,70-1,06)	330	374	0,87 (0,75-1,01)

HR = Hazard ratio; BI = betrouwbaarheidsinterval

- 1 Logranktest, gestratificeerd volgens randomisatieoptie en gebruik van chemotherapie (ja/nee)
- 2 DFS-evenementen: lokaal en regionaal recidief, metastasen op afstand, invasieve heterolaterale borstkanker, tweede primaire kanker (buiten borsten), totale sterfte zonder een voorafgaan kankerevenement.

#### *Resultaten na een mediane follow-up van 96 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 Analyse van monotherapiegroepen: ziektevrije en totale overleving na een mediane follow-up van 96 maanden (ITT-populatie)**

	<b>Letrozol</b>	<b>Tamoxifen</b>	<b>Hazard Ratio<sup>1</sup></b>	<b>p-waarde</b>
	<b>N=2.463</b>	<b>N=2.459</b>	<b>(95% BI)</b>	
Evenementen van ziektevrije overleving (primair eindpunt) <sup>2</sup>	626	698	0,87 (0,78 - 0,97)	0,01
Tijd tot metastasen op afstand (secundair)	301	342	0,86 (0,74 - 1,01)	0,06
Totale overleving (secundair) - sterfgevallen	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Censored analyse van DFS <sup>3</sup>	626	649	0,83 (0,74 - 0,92)	
Censored analyse van OS <sup>3</sup>	393	419	0,81 (0,70 - 0,93)	

<sup>1</sup> Logranktest, gestratificeerd volgens randomisatieoptie en gebruik van chemotherapie (ja/nee)

<sup>2</sup> DFS-evenementen: lokaal en regionaal recidief, metastasen op afstand, invasieve heterolaterale borstkanker, tweede primaire kanker (buiten borsten), totale sterfte zonder een voorafgaan kankerevenement

<sup>3</sup> Observaties in de tamoxifengroep zijn gecensureerd op de datum van selectieve overschakeling op letrozol

#### *Analyse van sequentiële behandeling*

Bij analyse van een sequentiële behandeling werd de tweede primaire vraag van BIG 1-98 onderzocht, meer bepaald of een sequentiële behandeling met tamoxifen en letrozol beter is dan een monotherapie. Er waren geen significante verschillen in DFS, OS, SDFS of DDFS na overschakeling in vergelijking met de monotherapie (tabel 6).

**Tabel 6 Analyse van de ziektevrije overleving bij een sequentiële behandeling met letrozol als eerste endocrien middel (STA-overschakelingspopulatie)**

	N	Aantal evenementen <sup>1</sup>	Hazard ratio <sup>2</sup>	(97,5% betrouwbaarheidsinterval )	Coxmodel p-waarde
[Letrozol→]Tamoxifen	1.460	254	1,03	(0,84 - 1,26)	0,72
Letrozol	1.464	249			

<sup>1</sup> Protocoldefinitie met inbegrip van tweede primaire kanker buiten borsten na overschakeling/na twee jaar

<sup>2</sup> Gecorrigeerd voor gebruik van chemotherapie

Er waren geen significante verschillen in DFS, OS, SDFS of DDFS bij de paarsgewijze vergelijkingen na randomisatie bij analyse van de sequentiële behandeling (tabel 7).

**Tabel 7 Analyse van sequentiële behandeling (STA): ziektevrije overleving vanaf randomisatie (STA-R) (ITT-STA-R-populatie)**

	Letrozol → Tamoxifen	Letrozol
Aantal patiënten	1.540	1.546
Aantal patiënten met DFS-evenementen (protocoldefinitie)	330	319
Hazard ratio <sup>1</sup> (99% BI)	1,04 (0,85 - 1,27)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen <sup>2</sup>
Aantal patiënten	1.540	1.548
Aantal patiënten met DFS-evenementen (protocoldefinitie)	330	353
Hazard ratio <sup>1</sup> (99% BI)	0,92 (0,75 - 1,12)	

<sup>1</sup> Gecorrigeerd voor gebruik van chemotherapie (ja/nee)

<sup>2</sup> 626 (40%) patiënten werden selectief overgeschakeld op letrozol na opheffing van het blinde karakter van de tamoxifengroep in 2005

### Studie D2407

Studie D2407 is een open, 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 enkele patiënte met een normale BMD bij de start van de studie werd osteoporotisch tijdens 2 jaar behandeling en slechts 1 patiënte die bij de start van de studie een osteopenie vertoonde (T-score: -1,9), ontwikkelde osteoporose tijdens de behandelingsperiode (evaluatie door centrale review).

De resultaten van de BMD van de totale heup waren vergelijkbaar met die van de lumbale wervelkolom, maar minder uitgesproken. Er was geen significant verschil in de frequentie van fracturen tussen de behandelingen: 15% in de letrozolgroep en 17% in de tamoxifengroep.

De mediane totale cholesterolconcentratie in de tamoxifengroep daalde met 16% na 6 maanden in vergelijking met de beginwaarde en die daling bleef bij de volgende visites tot 24 maanden gehandhaafd. In de letrozolgroep waren de totale cholesterolconcentraties metertijd relatief stabiel, waardoor er op elk tijdstip een statistisch significant verschil was in het voordeel van tamoxifen.

#### Uitgebreide adjuvante behandeling (MA-17)

In een multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (MA-17) werden meer dan 5.100 postmenopauzale vrouwen met een receptorpositieve borstkanker of een primaire borstkanker waarvan de receptorstatus niet bekend was, die een adjuvante behandeling met tamoxifen (4,5 tot 6 jaar) hadden voltooid, gerandomiseerd naar letrozol of een placebo gedurende 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 heterolaterale 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 dan ook opgeheven en werd de studie open voortgezet. De patiënten in de placebogroep mochten dan overschakelen op letrozol gedurende tot 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 31 maanden (mediane waarde, 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.

Bij de finale analyse, die werd uitgevoerd na een mediane follow-up van 62 maanden, werd de significante daling van het risico op recidief van borstkanker met letrozol bevestigd.

**Tabel 8 Ziektevrije en totale overleving (gewijzigde ITT-populatie)**

	Mediane follow-up 28 maanden			Mediane follow-up 62 maanden		
	Letrozol N=2.582	Placebo N=2.586	HR (95% BI)* <i>p-waarde</i>	Letrozol N=2.582	Placebo N=2.586	HR (95% BI) <sup>2</sup> <i>p-waarde</i>
<b>Ziektevrije overleving<sup>3</sup></b>						
Evenementen	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)
DFS na 4 jaar	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
<b>Ziektevrije overleving<sup>3</sup>, met inbegrip van totale sterfte</b>						
Evenementen	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49 - 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77 -

DFS na 5 jaar	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	1,03)
Metastasen op afstand						
Evenementen	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44 - 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70 - 1,10)
<b>Totale overleving</b>						
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 <sup>4</sup>	--	--	--	236 <sup>5</sup> (9,1%)	170 <sup>6</sup> (6,6%)	0,78 (0,64 - 0,96)

HR = Hazard ratio; BI = betrouwbaarheidsinterval

<sup>1</sup> Toen het blinde karakter van de studie in 2003 werd opgeheven, schakelden 1.551 patiënten in de gerandomiseerde placebogroep (60% van de patiënten die in aanmerking kwamen voor een overschakeling, d.w.z. die ziektevrij waren) over op letrozol 31 maanden (mediane waarde) na randomisatie. Bij de hier gepresenteerde analyses wordt geen rekening gehouden met de selectieve crossover.

<sup>2</sup> Gestratificeerd volgens receptorstatus, de toestand van de lymfeklieren en vroegere adjuvante chemotherapie.

<sup>3</sup> Protocoldefinitie van evenementen van ziektevrije overleving: lokaal en regionaal recidief, metastasen op afstand of heterolaterale borstkanker.

<sup>4</sup> Explorerende analyse, censoring van follow-upduur op de datum van overschakeling (in voorkomend geval) in de placebogroep.

<sup>5</sup> Mediane follow-up 62 maanden.

<sup>6</sup> Mediane follow-up tot overschakeling (in voorkomend geval) 37 maanden.

In de botsstudie van MA-17, waarin concomitant calcium en vitamine D werden gegeven, daalde de BMD ten opzichte van de beginwaarde sterker met letrozol dan met de placebo. Het enige statistisch significante verschil vond plaats na 2 jaar en betrof de BMD van de totale heup (letrozol mediane daling met 3,8% vs. placebo mediane stijging met 2,0%).

In de lipidestudie van MA-17 waren er geen significante verschillen in de totale cholesterol of de lipidenfracties tussen letrozol en de placebo.

Bij de geüpdatete studie van de levenskwaliteit waren er geen significante verschillen in de samenvattende score van de lichamelijke componenten, de samenvattende score van de mentale componenten of de score op een of ander domein van de SF-36-schaal tussen de behandelingen. Op de MENQOL-schaal was het aantal vrouwen dat veel last had van symptomen van oestrogendeprivatie, warmteopwellingen en droge vagina (doorgaans tijdens het eerste jaar van de behandeling) significant hoger in de letrozolgroep dan in de placebogroep. Het symptoom waarvan de meeste patiënten in beide behandelingsgroepen last hadden, was spierpijn, met een statistisch significant verschil in het voordeel van de placebo.

#### Neo-adjuvante behandeling

Er werd een dubbelblinde studie (P024) uitgevoerd bij 337 postmenopauzale patiënten met borstkanker die werden gerandomiseerd naar letrozol 2,5 mg gedurende 4 maanden of tamoxifen gedurende 4

maanden. Bij de start van de studie hadden alle patiënten een ER- en/of PgR-positieve tumor stadium T2-T4c, N0-2, M0 en geen enkele patiënte kwam in aanmerking voor borstsparende chirurgie. Bij klinische evaluatie was het percentage objectieve respons 55% in de letrozolgroep en 36% in de tamoxifengroep ( $p < 0,001$ ). Die bevinding werd altijd bevestigd bij echografie (letrozol 35% vs. tamoxifen 25%,  $p = 0,04$ ) en mammografie (letrozol 34% vs. tamoxifen 16%,  $p < 0,001$ ). In het totaal hebben 45% van de patiënten in de letrozolgroep en 35% van de patiënten in de tamoxifengroep ( $p = 0,02$ ) een borstsparende behandeling gekregen. Tijdens de preoperatieve behandelingsperiode van 4 maanden vertoonden 12% van de patiënten die werden behandeld met letrozol, en 17% van de patiënten die werden behandeld met tamoxifen, ziekteprogressie bij klinische evaluatie.

#### Eerstelijnsbehandeling:

Er is één gecontroleerde, dubbelblinde studie uitgevoerd waarbij 2,5 mg letrozol vergeleken werd met 20 mg tamoxifen 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 klinische voordeel.

De resultaten worden samengevat in Tabel 9:

**Tabel 9 Resultaten na een mediane follow-up van 32 maanden**

Variabele	Statistiek	Letrozol N=453	Tamoxifen N=454
<b>Tijd tot progressie</b>	Mediane (95% BI van mediane waarde)	9,4 maanden (8,9 - 11,6 maanden)	6.0 maanden (5.4 - 6.3 maanden)
<b>Percentage objectieve respons (ORR)</b>	Hazard ratio (HR) (95% BI van HR) <i>P</i>	0,72 (0,62 - 0,83) < 0,0001	
	CR+PR (95% BI van percentage)	145 (32%) (28 - 36%)	95 (21%) (17 - 25%)
	Odds ratio (95% BI van odds ratio) <i>P</i>	1,78 (1,32 - 2,40) 0,0002	

Tijd tot progressie was significant langer en het percentage voor de respons was significant hoger voor letrozol, ongeacht of een adjuvante antioestrogene therapie wel of niet was gegeven. Tijd tot progressie was significant langer voor letrozol, ongeacht de dominante plaats van de aandoening.

De mediane tijd tot progressie was 12,1 maanden met letrozol en 6,4 maanden met tamoxifen bij patiënten met alleen wekedelenziekte en 8,3 maanden met letrozol en 4,6 maanden met tamoxifen bij patiënten met viscerale metastasen.

De opzet van de studie voorzag erin 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 behandelingsgroep en deze overschakeling was zo goed als volledig na 36 maanden. De mediane tijd tot overstappen bedroeg 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 (log-rangorde-toets  $P=0,53$ , niet significant). De afwezigheid van een voordeel op algehele overleving voor

letrozol kon worden verklaard door de overstap-opzet van de studie.

#### Tweedelijnsbehandeling:

Twee goed gecontroleerde klinische studies werden uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker, die eerder behandeld waren 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 2,5 mg letrozol en megestrolacetaat ( $P=0,07$ ). In vergelijking met megestrolacetaat werden statistisch significante verschillen waargenomen in het voordeel van 2,5 mg letrozol voor wat betreft het algehele percentage voor objectieve tumorrespons (16% versus 24%,  $P=0,04$ ) en de tijd tot behandelingsfalen ( $P=0,04$ ). Tussen de twee behandelingsgroepen bestond geen significant verschil wat betreft de algehele overleving ( $P=0,2$ ).

In de tweede studie was er geen significant verschil tussen 2,5 mg letrozol en aminoglutethimide wat betreft het percentage voor de respons ( $P=0,06$ ). 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 maag-darmstelsel geabsorbeerd (gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid: 99,9%). De absorptiesnelheid daalt lichtjes door de aanwezigheid van voedsel (mediane  $t_{max}$  1 uur in nuchtere staat tegenover 2 uur na voedselinname; en 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) verandert echter niet. Het geringe effect op de absorptiesnelheid wordt niet van klinisch belang geacht; letrozol kan bijgevolg onafhankelijk van de maaltijden worden ingenomen.

### Distributie

De plasma-eiwitbinding van letrozol bedraagt ongeveer 60%; letrozol wordt hoofdzakelijk aan albumine gebonden (55%). De letrozolconcentratie in erythrocyten bedraagt ongeveer 80% van de concentratie in plasma. Na toediening van 2,5 mg  $^{14}C$ -gelabeld letrozol was ongeveer 82% van de radioactiviteit in ongewijzigde vorm in het plasma aanwezig. De systemische blootstelling aan metabolieten is dus gering. Letrozol verdeelt zich snel en volledig over de weefsels. Tijdens de steady-state bedraagt het schijnbare verdelingsvolume ongeveer  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

### Biotransformatie

Letrozol wordt hoofdzakelijk metabool geklaard in de vorm van een farmacologisch onwerkzame carbinolmetabool ( $Cl_m = 2,1$  l/uur); vergeleken met de doorbloeding van de lever (ongeveer 90 l/uur) verloopt dit proces relatief traag. Letrozol blijkt in deze metabool te worden omgezet door de isoenzymen 3A4 en 2A6 van cytochroom P450. In de totale uitscheiding van letrozol speelt de vorming van kleine hoeveelheden niet-geïdentificeerde metabolieten, en directe renale uitscheiding en uitscheiding met de feces slechts een kleine rol. Binnen twee weken na toediening van 2,5 mg  $^{14}C$ -gelabeld letrozol bij gezonde postmenopauzale vrijwilligers werd  $88,2 \pm 7,6\%$  van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en  $3,8 \pm 0,9\%$  in de feces. Tenminste 75% van de radioactiviteit die tot 216 uur na toediening in de urine kon worden teruggevonden ( $84,7 \pm 7,8\%$  van de dosis), was aanwezig in het glucuronide van de carbinolmetabool, ongeveer 9% in twee niet-geïdentificeerde metabolieten en 6% in onveranderd letrozol.

### Eliminatie

De schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd in plasma bedraagt 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 enkelvoudige dosis van 2,5 mg, en 1 tot 2 maal hoger dan de steady-state-waarden die op basis van de na een enkelvoudige dosis gemeten waarden worden voorspeld. Hieruit blijkt dat de farmacokinetiek van letrozol na dagelijkse toediening van 2 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 dosisafhankelijk na enkelvoudige 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 overproportionele toename in de AUC-waarde. De overproportionaliteit is waarschijnlijk het gevolg van verzadiging van metabole eliminatieprocessen. Na 1 tot 2 maanden werden voor alle geteste doseringsschema's (0,1-5,0 mg dagelijks) stabiele spiegels bereikt.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

De farmacokinetiek van letrozol werd niet door leeftijd beïnvloed.

#### *Nierinsufficiëntie*

In een studie met 19 vrijwilligers met een uiteenlopende nierfunctie (24-uurs creatinineklaring tussen 9 en 116 ml/min.) bleek een enkelvoudige dosis letrozol van 2,5 mg geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van letrozol.

Naast bovengenoemd onderzoek, waarin de invloed van nierinsufficiëntie op letrozol werd geevalueerd, werd een covariantieanalyse uitgevoerd op de gegevens van twee kernonderzoeken (onderzoek AR/BC2 en onderzoek AR/BC3). De berekende creatinineklaring (CL<sub>cr</sub>) [bereik onderzoek AR/BC2: 19 tot 187 ml/min; bereik onderzoek AR/BC3: 10 tot 180 ml/min] vertoonde geen statistisch significant verband tussen dalconcentraties van letrozol in plasma bij steady-state (C<sub>min</sub>). Bovendien vertoonden de gegevens van onderzoek AR/BC2 en onderzoek AR/BC3 in tweedelijns metastatische borstkanker geen bewijs van een bijwerking van letrozol op de CL<sub>cr</sub> of een vermindering van de nierfunctie.

Daarom hoeft de dosis niet te worden aangepast voor patiënten met nierfunctiestoornis (CL<sub>cr</sub> ≥ 10 ml/min). Weinig informatie is beschikbaar over patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (CL<sub>cr</sub> < 10 ml/min).

#### *Leverinsufficiëntie*

In een gelijksoortige studie bij personen met een uiteenlopende mate van de leverfunctie lagen de gemiddelde AUC-waarden van de vrijwilligers met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score B) 37% hoger dan die van deelnemers met een normale leverfunctie; de waarden vielen echter nog binnen het gebied, zoals vastgesteld voor personen zonder leverfunctiestoornis. 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 score C) en anderzijds bij gezonde vrijwilligers (N=8), namen de AUC en de t<sub>1/2</sub> toe met respectievelijk 95 en 187%. Voorzichtigheid is dus geboden bij toediening van letrozol aan patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie en een voorafgaande evaluatie van de risico-batenverhouding is bij elke patiënte afzonderlijk vereist.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**



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

Bij knaagdieren, blootgesteld aan doses tot 2000 mg/kg, had letrozol een geringe acute toxiciteit. Bij honden had letrozol bij doses van 100 mg/kg een matige toxiciteit.

In onderzoeken naar de toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en honden met een duur tot 12 maanden kunnen de belangrijkste waargenomen effecten worden toegeschreven aan de farmacologische werking van de verbinding. Bij beide diersoorten lag de dosis waarbij geen bijwerkingen werden waargenomen op 0,3 mg/kg.

Orale toediening van letrozol aan vrouwelijke ratten leidde tot afname in de parings- en zwangerschapspercentages en een toename in het aantal pre-innestelingsverliezen.

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

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

In een carcinogeniteitsonderzoek van 104 weken bij muizen werden geen aan de behandeling gerelateerde tumoren waargenomen bij mannelijke muizen. Bij vrouwelijke muizen werd een over het geheel genomen dosisgerelateerde toename in de incidentie van goedaardige ovariele granulosa-thecaceltumoren waargenomen voor alle geteste letrozol-doses. Van deze tumoren werd gedacht dat ze verband hielden met de farmacologische remming van de oestrogeensynthese en het gevolg kunnen zijn van een toename in LH door de afname in circulerend oestrogeen.

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**

#### Tablettenkern:

Lactosemonohydraat

Microkristallijn cellulose (E460)

Maïszetmeel

Natriumzetmeelglycolaat

Magnesiumstearaat (E572)  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551).

Filmomhulling:

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

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

5 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen en 10 blisterverpakkingen met 10 tabletten: doos van 100.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

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

BE382383

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14/12/2010

Datum van hernieuwing van de vergunning:

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

11/2019

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2019