

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Letrozole EG 2,5 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg letrozol.

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 62,0 mg lactosemonohydraat en tot 0,40 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.  
Geel, rond, biconvex.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

De werkzaamheid bij patiënten met hormoonreceptor-negatieve borstkanker werd niet aangetoond.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Volwassenen en ouderen*

De aanbevolen dosering van Letrozole EG is 2,5 mg eenmaal daags. Voor ouderen hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde borstkanker dient de behandeling met Letrozole EG te worden voortgezet totdat progressie van de tumor duidelijk is.

In de adjuvante behandeling en verlengde adjuvante behandeling wordt aanbevolen om 5 jaar met Letrozole EG te behandelen of totdat er opnieuw recidief van de tumor optreedt, afhankelijk van welke als eerste optreedt.

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

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### *Nierinsufficiëntie*

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

#### *Leverinsufficiëntie*

Voor patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score A of B) hoeft de dosering van Letrozole EG 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

Letrozole EG dient oraal te worden ingenomen en mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

Een gemiste dosis moet worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt. Als het echter bijna tijd is voor de volgende dosis (binnen 2 à 3 uur), moet de gemiste dosis worden overgeslagen en moet de patiënt daarna weer het normale doseringsschema volgen. 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 één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- premenopauzale endocriene status
- zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- borstvoeding (zie rubriek 4.6)

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Menopauzale status

Bij patiënten van wie de postmenopauzale status onduidelijk is, moeten de concentraties van luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en/of oestradiol gemeten worden voordat de behandeling met letrozol wordt ingesteld. Alleen vrouwen met een endocriene postmenopauzale status mogen letrozol krijgen.

### Nierinsufficiëntie

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 afgewogen worden vóór toediening van letrozol.

### Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score C) was de systemische blootstelling en terminale halfwaardetijd ongeveer verdubbeld in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Deze patiënten moeten daarom nauwgezet worden gevolgd (zie rubriek 5.2).

### Effecten op het bot

Letrozol is een sterk oestrogeen-verlagende stof. Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van osteoporose en/of fracturen, of vrouwen met een verhoogd risico op osteoporose, dient de botmineraaldichtheid vóór aanvang van de adjuvante en voortgezette adjuvante behandeling formeel beoordeeld te worden en deze patiënten moeten worden gecontroleerd tijdens en na de behandeling met letrozol. Behandeling of profylaxe van osteoporose dient gestart te worden indien nodig en dient zorgvuldig gecontroleerd te worden. 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).

### Andere waarschuwingen

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

### Hulpstoffen

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

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

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

Het metabolisme van letrozol komt gedeeltelijk tot stand via CYP2A6 en CYP3A4. Cimetidine, een zwakke, niet-specifieke remmer van CYP450-enzymen, had geen 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 werking 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 ervan is niet bekend. Daarom is voorzichtigheid geboden als letrozol gelijktijdig

wordt gegeven met geneesmiddelen waarvan de eliminatie voornamelijk afhankelijk is van deze isoenzymen en waarvan de therapeutische index klein is (bv. fenytoïne, clopidrogel).

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

##### Perimenopauzale vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Letrozol mag alleen gebruikt worden door vrouwen met een duidelijk vastgestelde postmenopauzale status (zie rubriek 4.4). Aangezien er meldingen zijn van vrouwen bij wie de ovaria weer gingen werken tijdens de behandeling met letrozol, ook al hadden ze een duidelijk postmenopauzale status bij aanvang van de behandeling, dient de arts zo nodig gepaste anticonceptie te bespreken.

##### Zwangerschap

Afgaande op ervaringen bij de mens waarbij geïsoleerde gevallen van aangeboren afwijkingen (labiale fusie, ambigue genitaliën) optraden, kan letrozol aangeboren afwijkingen veroorzaken wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of letrozol/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Letrozol is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

##### Vruchtbaarheid

De farmacologische werking 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 tot ovulatie leiden.

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

Letrozol heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens het gebruik van letrozol zijn vermoeidheid en duizeligheid waargenomen en zijn enkele gevallen van 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 voornamelijk gebaseerd op gegevens uit klinische studies.

Tot 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: skeletgerelateerde voorvallen zoals osteoporose en/of botbreuken en cardiovasculaire voorvallen (inclusief cerebrovasculaire

en trombo-embolische voorvallen). De frequentie categorie voor deze bijwerkingen wordt beschreven in Tabel 1.

#### Getabuleerde lijst met bijwerkingen

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

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

#### **Tabel 1**

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie van optreden, 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: Urineweginfectie

##### **Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)**

Soms: Tumorpijn<sup>1</sup>

##### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Soms: Leukopenie

##### **Immuunsysteemaandoeningen**

Niet bekend: Anafylactische reactie

##### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Zeer vaak: Hypercholesterolemie

Vaak: Anorexia, toegenomen eetlust

##### **Psychische stoornissen**

Vaak: Depressie

Soms: Angst (inclusief nervositeit), prikkelbaarheid

##### **Zenuwstelselaandoeningen**

Vaak: Hoofdpijn, duizeligheid

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

##### **Oogaandoeningen**

Soms: Cataract, oogirritatie, wazig zicht

##### **Hartaandoeningen**

Vaak: Palpitaties<sup>1</sup>

Soms: Tachycardie, ischemische cardiale voorvallen (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: Dyspneu, hoest

##### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Vaak: Misselijkheid, dyspepsie<sup>1</sup>, constipatie, buikpijn, diarree, braken

Soms: Droge mond, stomatitis<sup>1</sup>

**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: Jeuk, urticaria

Niet bekend: Angio-oedeem, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme

**Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

Zeer vaak: Artralgie

Vaak: Myalgie, botpijn<sup>1</sup>, osteoporose, botbreuken, artritis

Soms: Tendinitis

Zelden: Peesruptuur

Niet bekend: Trigger finger (knipmesvinger)

**Nier- en urinewegaandoeningen**

Soms: Verhoogde frequentie van urinelozing

**Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Vaak: Vaginale bloeding

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

<sup>1</sup> 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 tamoxifen als monotherapie en in de opeenvolgende behandelings therapie met letrozol-tamoxifen:

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

	Letrozol, incidentiepercentage		Tamoxifen, incidentiepercentage	
	N = 2448		N = 2447	
	Tijdens de behandeling (mediaan 5 jaar)	Eender wanneer na randomisatie (mediaan 8 jaar)	Tijdens de behandeling (mediaan 5 jaar)	Eender wanneer na randomisatie (mediaan 8 jaar)
Botbreuken	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%

Opmerking: "Tijdens de behandeling" omvat 30 dagen na de laatste dosis. "Eender wanneer" omvat de follow-upperiode na voltooiing of stopzetting van de studiebehandeling.

Verschillen waren gebaseerd op de risicoratio's en 95% betrouwbaarheidsintervallen.

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

	<b>Monotherapie met letrozol</b>	<b>Letrozol tamoxifen</b> →	<b>Tamoxifen letrozol</b> →
	<b>N = 1535</b>	<b>N = 1527</b>	<b>N = 1541</b>
	<b>5 jaar</b>	<b>2 jaar → 3 jaar</b>	<b>2 jaar → 3 jaar</b>
Botbreuken	10,0%	7,7%*	9,7%
Endometrische proliferatieve stoornissen	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hypercholesterolemie	52,5%	44,2%*	40,8%*
Opvliegers	37,6%	41,7%**	43,9%**
Vaginale bloeding	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Significant minder dan bij monotherapie met letrozol ** Significant meer dan bij monotherapie met letrozol Opmerking: de meldingsperiode is tijdens de behandeling of binnen 30 dagen na het stopzetten van de behandeling			

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Cardiale bijwerkingen*

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

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

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

##### *Skeletbijwerkingen*

Zie Tabel 2 voor gegevens over de veiligheid van het skelet bij adjuvante behandeling.

Bij de uitgebreide adjuvante behandeling hadden significant meer patiënten behandeld met letrozol last van botbreuken of osteoporose (botbreuken, 10,4% en osteoporose, 12,2%) dan patiënten in de placebogroep (respectievelijk 5,8% en 6,4%). De mediane duur van de behandeling was 5 jaar voor letrozol, in vergelijking met 3 jaar voor placebo.

#### 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via FAGG – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be).

## 4.9 Overdosering

Er zijn geïsoleerde gevallen van overdosering met letrozol gemeld.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Endocriene therapie. Hormoonantagonisten en gerelateerde 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 het enzym aromatase, dat androgenen uit de bijnieren – vooral androsteendion en testosteron – omzet in oestron en oestradiol. Onderdrukking van de biosynthese van oestrogenen in perifere weefsels en in het tumorweefsel zelf kan dan ook worden gerealiseerd door specifieke remming van het enzym aromatase.

Letrozol is een niet-steroïde aromataseremmer. Het remt het enzym aromatase door een competitieve binding aan te gaan met de haemgroep van het aromatase-cytochroom P450, wat resulteert in een reductie van de oestrogenbiosynthese in alle weefsels waar die aanwezig is.

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 verlaagden 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 lagen veel van de waarden voor oestron en oestransulfaat onder de detectiegrens van de bepalingen, waaruit blijkt dat met deze doses een sterkere oestrogensuppressie wordt bereikt. Gedurende de volledige behandelperiode bleef bij deze patiënten de oestrogensuppressie gehandhaafd.

Letrozol is een zeer specifieke remmer van de aromatase-activiteit. Er werd geen ontregeling van de aanmaak van steroïden in de bijnieren geobserveerd. 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-desoxycortisol, 17-hydroxyprogesteron en ACTH, of van de plasmarenine-activiteit. Uit de resultaten van ACTH-stimulatietests, 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 glucocorticoïden en mineralocorticoïden is derhalve niet nodig.

Bij gezonde postmenopauzale vrouwen werden geen veranderingen waargenomen in de plasmaconcentraties van androgenen (androsteendion en testosteron), na eenmalige doses letrozol van 0,1 mg, 0,5 mg en 2,5 mg; bij postmenopauzale patiënten, behandeld met dagelijkse doses van 0,1 mg tot 5 mg bleven ook de plasmaconcentraties van androsteendion onveranderd. Hieruit blijkt dat blokkade van



de biosynthese van oestrogenen niet leidt tot stapeling van de voorlopers in de androgeensynthese. De LH- en FSH-plasmaspiegels worden niet beïnvloed door letrozol, evenmin als de schildklierfunctie, bepaald aan de hand van de opname van TSH, T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>.

### Adjuvante behandeling

#### Studie BIG 1-98

BIG 1-98 was een multicentrische, dubbelblinde studie waarin meer dan 8.000 postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve borstkanker in een vroeg stadium, gerandomiseerd werden naar één van de volgende behandelingen:

A. 5 jaar tamoxifen B. 5 jaar letrozol C. 2 jaar tamoxifen gevolgd door 3 jaar letrozol D. 2 jaar letrozol gevolgd door 3 jaar tamoxifen.

Het primaire eindpunt was de ziektevrije overleving (Disease Free Survival (DFS)). Secundaire eindpunten waren de tijd tot het optreden van afstandsmetastasen (time to distant metastasis (TDM)), de afstandsmetastasevrije overleving (distant disease-free survival (DDFS)), de algehele overleving (overall survival (OS)), de systemische ziektevrije overleving (systemic disease-free survival (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 mediane opvolging van 26 maanden, en bij een mediane behandelingsduur van 32 maanden en een mediane opvolging van 60 maanden.

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

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

	Primary Core Analysis					
	Mediane opvolging 26 maanden			Mediane opvolging 60 maanden		
	Letrozol N=4003	Tamoxifen N = 4007	HR <sup>1</sup> (95% BI) P	Letrozol N = 4003	Tamoxife n N = 4007	HR <sup>1</sup> (95% BI) P
Ziektevrije overleving (primair) - gevallen (protocoldefinitie <sup>2</sup> )	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Algehele overleving (secundair) Aantal sterfgevallen	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

HR = Hazard ratio; BI = betrouwbaarheidsinterval

<sup>1</sup> Log-ranktest, gestratificeerd naar randomisatieoptie en het gebruik van chemotherapie (ja/nee)

<sup>2</sup> DFS-gevallen: locoregionaal recidief, metastasen op afstand, invasieve contralaterale borstkanker, de tweede (niet-borst) primaire maligniteit, sterfte door eender welke oorzaak, zonder een voorafgaand kankervoorval.

#### *Resultaten bij een mediane opvolging van 96 maanden (alleen monotherapiegroepen)*

De analyse van de gegevens van de monotherapiegroepen (Monotherapy Arms Analysis, MAA), levert de langetermijn-herziening van de werkzaamheid van letrozol als monotherapie in vergelijking met

tamoxifen als monotherapie (mediane duur van adjuvante behandeling: 5 jaar). Deze is weergegeven in Tabel 5.

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

	<b>Letrozol N = 2463</b>	<b>Tamoxifen N = 2459</b>	<b>Hazard ratio<sup>1</sup> (95% BI)</b>	<b>P- waarde</b>
Ziektevrije overleving (primair) <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
Algehele overleving (secundair) - sterfgevallen	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Gecensureerde analyse van DFS <sup>3</sup>	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Gecensureerde analyse van OS <sup>3</sup>	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

<sup>1</sup> Log-ranktest, gestratificeerd naar randomisatieoptie en het gebruik van chemotherapie (ja/nee)

<sup>2</sup> DFS-gevallen: locoregionaal recidief, metastasen op afstand, invasieve contralaterale borstkanker, de tweede (niet-borst) primaire maligniteit, sterfte door eender welke oorzaak, zonder een voorafgaand kankervoorval.

<sup>3</sup> Observaties in de tamoxifenarm gecensureerd op de datum van selectief overschakelen op letrozol

#### *Sequential Treatments Analysis (STA)*

De analyse van opeenvolgende behandelingen (Sequential Treatments Analysis, STA) beantwoordt de tweede primaire vraag van BIG 1-98, namelijk of een opeenvolging van tamoxifen en letrozol superieur zou zijn aan monotherapie. Er waren geen significante verschillen in DFS, OS, SDFS, of DDFS bij het overschakelen ten opzichte van de monotherapie (Tabel 6).

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

	<b>N</b>	<b>Aantal gevallen<sup>1</sup></b>	<b>Hazard ratio<sup>2</sup></b>	<b>(97,5% betrouwbaarheidsinterval )</b>	<b>Cox model P-waarde</b>
<b>[Letrozol →] tamoxifen</b>	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
<b>Letrozol</b>	1464	249			

<sup>1</sup> Protocoldefinitie, inclusief tweede niet-borst primaire maligniteiten, na het overschakelen/later dan twee jaar

<sup>2</sup> Gecorrigeerd voor chemotherapiegebruik

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

**Tabel 7 Sequential Treatments Analyses from randomization (STA-R) van ziektevrije overleving (ITT STA-R-populatie)**

	<b>Letrozol → tamoxifen</b>	<b>Letrozol</b>
Aantal patiënten	1540	1546
Aantal patiënten met DFS (protocoldefinitie)	330	319
Hazard ratio <sup>1</sup> (99% BI)	1,04 (0,85, 1,27)	
	<b>Letrozol → tamoxifen</b>	<b>Tamoxifen<sup>2</sup></b>
Aantal patiënten	1540	1548
Aantal patiënten met DFS	330	353

(protocoldefinitie)	
Hazard ratio <sup>1</sup> (99% BI)	0,92 (0,75, 1,12)

<sup>1</sup> Gecorrigeerd voor chemotherapiegebruik (ja/nee)

<sup>2</sup> 626 (40%) patiënten selectief overgezet op letrozol na deblinding van de tamoxifen-arm in 2005

### Studie D2407

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

Na 24 maanden was er een statistisch significant verschil in het primaire eindpunt: de BMD in de lumbale wervels (L2-L4) toonde een mediane afname van 4,1% in de letrozolarm in vergelijking met een mediane toename van 0,3% in de tamoxifenarm.

Geen enkele patiënt met een normale BMD bij aanvang kreeg osteoporose tijdens de 2 jaar durende behandeling en slechts 1 patiënt met osteopenie bij aanvang (T-score: -1,9) kreeg osteoporose tijdens de behandelingsperiode (evaluatie door centrale bespreking).

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

Er was geen significant verschil tussen de behandelingen in het aantal fractures: 15% in de letrozolarm en 17% in de tamoxifenarm.

De mediane totale cholesterolwaarden in de tamoxifenarm namen na 6 maanden af met 16% vergeleken met de aanvangswaarde, en deze afname hield bij de volgende bezoeken aan tot 24 maanden. In de letrozolarm bleven de totale cholesterolwaarden na verloop van tijd relatief stabiel, en dit leverde op elk tijdstip een statistisch significant verschil op in het voordeel van tamoxifen.

### Voortgezette adjuvante behandeling (MA-17)

In een multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (MA-17), uitgevoerd bij meer dan 5100 postmenopauzale vrouwen met primaire borstkanker met positieve of onbekende hormoonreceptorstatus, 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 DFS, gedefinieerd als de tijd tot het optreden van een eerste geval van locoregionaal recidief, afstandsmetastase of contralaterale borstkanker.

De eerste interimanalyse die uitgevoerd is bij een mediane opvolging van ongeveer 28 maanden (25% van de patiënten werd ten minste 38 maanden gevolgd) toonde aan dat letrozol het risico op een recidief significant verminderde met 42% vergeleken met placebo (HR 0,58; 95% BI 0,45, 0,76;  $P=0,00003$ ). Het voordeel ten gunste van letrozol werd waargenomen onafhankelijk van de lymfeknoopstatus. Er was geen significant verschil in algehele overleving: (letrozol 51 sterfgevallen; placebo 62; HR 0,82; 95% BI 0,56; 1,19).

Vervolgens werd de studie na de eerste interimanalyse gedeblindeerd en vervolgd als open-label studie, waarbij de patiënten in de placebogroep konden overstappen naar letrozol voor een periode van maximaal 5 jaar. Meer dan 60% van de geschikte patiënten (ziektevrij bij de deblinding) koos ervoor om over te stappen naar letrozol. De eindanalyse omvatte 1551 vrouwen die van placebo naar letrozol zijn overgestapt op een mediaan tijdstip van 31 maanden (12 tot 106 maanden), na voltooiing van de adjuvante

behandeling met tamoxifen. De mediane duur van behandeling met letrozol na het overschakelen bedroeg 40 maanden.

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

**Tabel 8 Ziektevrije en algehele overleving (aangepaste ITT-populatie)**

	Mediane opvolging 28 maanden <sup>1</sup>			Mediane opvolging 62 maanden		
	Letrozol N = 2582	Placebo N = 2586	HR (95% BI) <sup>2</sup> P-waarde	Letrozol N = 2582	Placebo N = 2586	HR (95% BI) <sup>2</sup> P-waarde
<b>Ziektevrije overleving<sup>3</sup></b>						
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)
Ziektevrije overleving na 4 jaar	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
<b>Ziektevrije overleving<sup>3</sup>, inclusief sterfte door eender welke oorzaak</b>						
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)
Ziektevrije overleving na 5 jaar	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
<b>Afstandsmetastasen</b>						
Gevallen	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
<b>Algehele overleving</b>						
Sterfgevallen	51 (2%)	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> Bij het deblinderen van de studie in 2003 schakelden 1551 patiënten uit de gerandomiseerde placebo-arm (60% van de patiënten die in aanmerking kwamen voor overschakeling, d.w.z. die ziektevrije waren) over naar letrozol op een mediaan tijdstip van 31 maanden na randomisatie. De hier voorgestelde analyses houden geen rekening met de selectieve overschakeling.						
<sup>2</sup> Gestratificeerd naar receptorstatus, lymfeknoopstatus en voorafgaande adjuvante chemotherapie.						
<sup>3</sup> Protocoldefinitie van ziektevrije overleving: locoregionaal recidief, afstandsmetastasen of contralaterale borstkanker.						
<sup>4</sup> Verkennende analyse met gecensureerde opvolgingstijd op het tijdstip van de overschakeling (indien deze plaatsvond) in de placebogroep.						
<sup>5</sup> Mediane opvolging 62 maanden.						
<sup>6</sup> 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 aanvangswaarde plaats met letrozol dan met placebo. Het enige statistisch significante verschil deed zich voor na 2 jaar, namelijk in de totale heup-BMD (mediane afname van 3,8% met letrozol versus mediane afname van 2,0% met 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 letrozolarm dan in de placeboarm die het meeste last hadden (doorgaans 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 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. In het begin waren alle patiënten in tumorstadium T2-T4c, N0-2, M0, ER en/of PgR-positief en geen enkele van hen zou in aanmerking zijn gekomen voor borstsparende chirurgie. Op grond van de klinische beoordeling bedroeg het objectieve responspercentage 55% in de letrozolarm versus 36% in de tamoxifenarm ( $P < 0,001$ ). Deze bevinding werd consequent bevestigd door echografie (letrozol 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 letrozolgroep versus 35% van de patiënten in de tamoxifengroep ( $P = 0,02$ ) 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
<b>Tijd tot progressie</b>	Mediaan	9,4 maanden	6,0 maanden
	(95% BI voor mediaan)	(8,9, 11,6 maanden)	(5,4, 6,3 maanden)
	Hazard ratio (HR)	0,72	
	(95% BI voor HR)	(0,62, 0,83)	
		$P < 0,0001$	
<b>Objectieve respons ratio (ORR)</b>	CR + PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% BI voor ratio)	(28; 36%)	(17; 25%)
	Odds ratio	1,78	
	(95% BI voor odds ratio)	(1,32, 2,40)	
		$P = 0,0002$	

De tijd tot progressie was significant langer en de response ratio significant hoger voor letrozol, ongeacht of er adjuvante anti-oestrogeentherapie was gegeven of niet. De tijd tot progressie was significant langer voor letrozol, onafhankelijk van de dominante plaats van de aandoening. De mediane tijd tot progressie was 12,1 maanden voor letrozol en 6,4 maanden voor tamoxifen bij patiënten met alleen aandoening van de weke delen en mediaan 8,3 maanden voor letrozol en 4,6 maanden voor tamoxifen bij patiënten met viscerale metastasen.

Het ontwerp van de studie voorzag erin dat patiënten bij progressie konden overstappen naar de andere behandeling of konden stoppen met de studie. Ongeveer 50% van de patiënten stapte over naar de andere studiearm en deze overstap was zo goed als volledig na 36 maanden. De mediane tijd tot de overstap (cross-over) was 17 maanden (letrozol naar tamoxifen) en 13 maanden (tamoxifen naar letrozol).

Behandeling met letrozol in de eerstelijns therapie van gevorderde borstkanker resulteerde in een mediane algehele overleving van 34 maanden vergeleken met 30 maanden voor tamoxifen (log-rangtest  $P=0,53$ , niet significant). Het gebrek aan voordeel voor letrozol op de algehele overleving zou verklaard kunnen worden door de gekruiste (cross-over) opzet van het onderzoek.

### 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 bestudeerd.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Letrozol wordt snel en volledig uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd (gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid: 99,9%). De absorptiesnelheid daalt lichtjes door de aanwezigheid van voedsel (mediane  $t_{max}$ : 1 uur in nuchtere toestand tegenover 2 uur na voedselinname; gemiddelde  $C_{max}$   $129 \pm 20,3$  nmol/l in nuchtere toestand 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 letrozolconcentratie in erythrocyten is ongeveer 80% van de concentratie in plasma. Na toediening van 2,5 mg  $^{14}C$ -gelabeld letrozol was ca. 82% van de radioactiviteit in ongewijzigde vorm in het plasma aanwezig. De systemische blootstelling aan metabolieten is dus gering. Letrozol verdeelt zich snel en volledig over de verschillende lichaamsweefsels. Bij steady-state is het schijnbare verdelingsvolume ongeveer  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

### Biotransformatie

Letrozol wordt vooral metabool geklaard in de vorm van een onwerkzame carbinolmetaboliet ( $CL_m = 2,1$  l/uur); vergeleken met de doorbloeding van de lever (ca. 90 l/uur) verloopt dit proces relatief traag. Letrozol blijkt in deze metaboliet te worden omgezet door de iso-enzymen 3A4 en 2A6 van cytochroom P450. 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 kleine

rol. Binnen twee weken na toediening van 2,5 mg <sup>14</sup>C-gelabeld letrozol aan gezonde postmenopauzale vrijwilligers werd 88,2 ± 7,6% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine, en 3,8 ± 0,9% in de 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 carbinolmetabooliet, ongeveer 9% in twee niet-geïdentificeerde metaboliëten en 6% in onveranderd letrozol.

### Eliminatie

De schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd in plasma bedraagt ongeveer 2 tot 4 dagen. Na dagelijkse toediening van 2,5 mg worden binnen 2 tot 6 weken steady-state-spiegels bereikt. Tijdens de steady-state zijn de plasmaconcentraties ongeveer 7 maal hoger dan de concentraties gemeten na een eenmalige dosis van 2,5 mg, en 1,5 tot 2 maal hoger dan de steady-state-waarden die op basis van de na een eenmalige dosis gemeten waarden worden voorspeld. Hieruit blijkt dat de farmacokinetiek van letrozol na dagelijkse toediening van 2,5 mg niet geheel lineair verloopt. Aangezien de steady-state-spiegels in de loop der tijd niet veranderen, kan worden geconcludeerd dat er geen verdere stapeling van letrozol optreedt.

### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van letrozol was dosisafhankelijk na eenmalige orale doses tot 10 mg (dosisbereik: 0,01 tot 30 mg) en na dagelijkse doses tot 1,0 mg (dosisbereik: 0,1 tot 5 mg). Na één 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 werd voor alle geteste doseringsschema's (0,1-5,0 mg dagelijks) een stabiele spiegel bereikt.

### Bijzondere populaties

#### *Ouderen*

De farmacokinetiek van letrozol werd niet door leeftijd beïnvloed.

#### *Nierinsufficiëntie*

In een studie bij 19 vrijwilligers met een uiteenlopende nierfunctie (24-uurs creatinineklaring 9 - 116 ml/min) bleek een eenmalige dosis letrozol van 2,5 mg geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van letrozol. Naast bovengenoemde studie, waarin de invloed van nierinsufficiëntie op letrozol werd geëvalueerd, werd een covariantieanalyse uitgevoerd op de gegevens van twee kernstudies (studie AR/BC2 en studie AR/BC3). De berekende creatinineklaring (CL<sub>cr</sub>) [bereik studie AR/BC2: 19 tot 187 ml/min; bereik studie 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 studie AR/BC2 en studie AR/BC3 in tweedelijns metastatische borstkanker geen bewijs van een ongewenst effect 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 een 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 vergelijkbare studie bij personen met een uiteenlopende leverfunctie lagen de AUC-waarden van de vrijwilligers met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh score B) 37% hoger dan die van deelnemers met een normale leverfunctie; de waarden vielen echter nog binnen het gebied vastgesteld voor mensen zonder leverinsufficiëntie. In een studie waarbij na een eenmalige 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>½</sub> toe met respectievelijk 95% en 187%. Letrozol dient daarom met voorzichtigheid, en na afweging van de risico's versus voordelen voor de individuele patiënt, te worden toegediend aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

In toxiciteitsstudies met herhaalde toediening aan ratten en honden 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 bij ratten werden bij de mannelijke ratten geen tumoren geobserveerd te wijten aan de behandeling. Bij vrouwelijke ratten observeerde men bij alle doses letrozol een verminderde incidentie van benigne en maligne mammaire tumoren.

In een 104 weken durende carcinogeniciteitsstudie met 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 ovariële granulosa-thecaceltumoren waargenomen voor alle geteste doses letrozol. Van deze tumoren werd gedacht dat ze verband hielden met de farmacologische remming van de oestrogensynthese en het gevolg kunnen zijn van een toename in LH door de afname in circulerend oestrogeen.

Letrozol was embryotoxisch en foetotoxisch bij drachtige ratten en konijnen na orale toediening van klinisch relevante doses. Bij ratten met levende foetussen was er een toename in de incidentie van foetale misvormingen, waaronder een koepelvormige schedel en fusie van de cervicale en centrale vertebrae. Bij het konijn werd er geen verhoogde incidentie van foetale misvormingen waargenomen. Het is niet bekend of dit een indirect gevolg was van de farmacologische eigenschappen (remming van de oestrogenbiosynthese) of van een direct effect van het geneesmiddel zelf (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

Lactosemonohydraat  
Maïszetmeel  
Microkristallijne cellulose  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Hypromellose (6 mPa.s)  
Hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearaat  
Talk



Katoenzaadolie  
Geel ijzeroxide (E172)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Titaandioxide (E171)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

48 maanden

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/Aluminium blisterverpakking

Verpakkingsgrootten:

10 filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten

100 filmomhulde tabletten (10 x 10) filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

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

BE371673

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24/06/2010

Datum van laatste hernieuwing: 05/11/2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2019  
Datum van herziening van de tekst: 09/2019