

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Letrozole Teva 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 60,42 mg lactose en 0,02 mg tartrazine aluminiumlak (E102).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Donkergele, standaard convex ronde filmomhulde tabletten gegraveerd met "93" aan de ene zijde en "B1" aan de andere zijde.

## 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 in een vroeg stadium bij postmenopauzale vrouwen die eerder standaard adjuvante tamoxifentherapie gedurende 5 jaar 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 endocriene status van postmenopauzale fase, die eerder zijn behandeld met antioestrogenen.
- Neo-adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve, HER-2-negatieve borstkanker waarvoor chemotherapie niet aangewezen is en een onmiddellijke operatie niet geïndiceerd.

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Volwassenen en oudere patiënten*

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

Bij patiënten met gevorderde borstkanker moet de behandeling met letrozol volgehouden worden tot er duidelijke progressie van de tumor optreedt.

In de adjuvante en de verlengde adjuvante opzet voor toediening moet de behandeling met letrozol nog 5 jaar voortgezet worden, of tot tumorrecidief, wat het eerst voorvalt.

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

In de neoadjuvante opzet kan de behandeling met letrozol 4 tot 8 maanden worden voortgezet om een optimale tumorreductie te bereiken. Bij onvoldoende respons moet de behandeling met letrozol stopgezet en een operatie gepland en/of verdere behandelingsmogelijkheden besproken worden met de patiënt.

#### *Pediatrische patiënten*

Letrozole Teva is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten. De veiligheid en werkzaamheid van letrozol bij kinderen en adolescenten tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. De beschikbare gegevens zijn beperkt en er kan geen aanbeveling gemaakt worden over de dosering.

#### *Nierinsufficiëntie*

Voor patiënten met nierinsufficiëntie met een creatinineklaring  $\geq 10$  ml/min hoeft de dosering van letrozol niet te worden aangepast.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over gevallen van nierinsufficiëntie met een creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing van letrozol vereist voor patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A of B). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor patiënten met ernstig leverfalen. Patiënten met ernstig leverfalen (Child-Pugh C) vereisen nauwlettend toezicht (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### Wijze van toediening

Letrozole Teva moet oraal ingenomen worden en mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

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 het werkzame bestanddeel of 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**

### Postmenopauzale 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 voor het begin van de behandeling letrozol. Alleen vrouwen met een endocriene postmenopauzale status mogen letrozol krijgen.

### Nierinsufficiëntie

Letrozol is niet onderzocht bij een voldoende aantal patiënten met een creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min. De potentiële baten en risico's voor deze patiënten moeten zorgvuldig in beschouwing worden genomen vóór toediening van letrozol.

### Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C) waren de systemische blootstelling en terminale halfwaardetijd ongeveer verdubbeld vergeleken met gezonde vrijwilligers. Deze patiënten moeten daarom onder nauwlettend toezicht gehouden worden (zie rubriek 5.2).

### Effecten op het bot

Letrozole Teva is een sterk oestrogeenverlagende stof. Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van osteoporose en/of fracturen of met een verhoogd risico op osteoporose, moet de botdichtheid vóór de start van de adjuvante en voortgezette adjuvante behandeling formeel beoordeeld worden en deze patiënten moeten worden gecontroleerd op ontwikkeling van osteoporose tijdens en na de behandeling met Letrozole Teva. Behandeling of profylaxe van osteoporose dient op toepasselijke wijze te worden gestart en nauwkeurig te worden gevolgd. In de adjuvante toedieningsopzet kan ook een sequentieel behandelingsschema overwogen worden (letrozol 2 jaar gevolgd door tamoxifen 3 jaar), 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 met tamoxifen, andere anti-oestrogenen of oestrogeenhoudende therapieën moet vermeden worden, omdat deze stoffen de farmacologische werking van letrozol kunnen verminderen (zie rubriek 4.5).

### Hulpstof(fen)

#### *Lactose*

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

#### *Tartrazine aluminiumlak*

Dit geneesmiddel bevat tartrazine aluminiumlak (E102) en kan een allergische reactie veroorzaken.

#### *Natrium*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde 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 verloopt gedeeltelijk via CYP2A6 en CYP3A4. Cimetidine, een zwakke, onspecifieke remmer van CYP450-enzymen, had geen invloed op de plasmaconcentraties van letrozol. 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 therapieën kunnen de farmacologische werking van letrozol verzwakken. Bovendien is gebleken dat gelijktijdige toediening van tamoxifen met letrozol de plasmaconcentratie van letrozol aanzienlijk verlaagt. Gelijktijdige toediening van letrozol met tamoxifen, andere anti-oestrogenen of oestrogenen moet vermeden worden.

*In vitro* remt letrozol de isozymen 2A6 en in mindere mate 2C19 van cytochroom P450, maar de klinische relevantie daarvan is onbekend. Voorzichtigheid is daarom geboden bij gelijktijdige toediening van letrozol met geneesmiddelen die voornamelijk geëlimineerd worden via deze isozymen en met een nauwe therapeutische index (bv. fenytoïne, clopidogrel).

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

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

Letrozole Teva mag alleen gebruikt worden door vrouwen met een eenduidig vastgestelde postmenopauzale status (zie rubriek 4.4). Aangezien er meldingen zijn van vrouwen bij wie de ovaria opnieuw begonnen te functioneren tijdens de behandeling met letrozol ondanks een eenduidige postmenopauzale status in het begin van de therapie, moet de arts zo nodig een adequate contraceptie bespreken.

##### Zwangerschap

Op basis van ervaring bij mensen met geïsoleerde gevallen van geboortefwijkingen (labiale fusie, tweeslachtigheid), kan letrozol congenitale misvormingen veroorzaken als het wordt toegediend tijdens de zwangerschap. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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

##### Borstvoeding

Het is onbekend of letrozol en de metabolieten uitgescheiden worden in de menselijke melk. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet uitgesloten worden.

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

##### Vruchtbaarheid

De farmacologische werking van letrozol resulteert in een verminderde oestrogeenproductie door remming van het aromatasen. Bij premenopauzale vrouwen verhoogt de remming van de oestrogeensynthese door een terugkoppelingsmechanisme de concentratie van gonadotropine (LH, FSH). De verhoogde FSH-concentratie stimuleert op haar beurt de follikelgroei en kan zo een ovulatie op gang brengen.

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

Letrozole Teva heeft een kleine invloed op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken. Aangezien vermoeidheid en duizeligheid zijn waargenomen bij gebruik van letrozol en incidenteel somnolentie is gemeld, is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequenties van de bijwerkingen voor letrozol zijn voornamelijk gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek.

Tot ongeveer één derde van de patiënten behandeld met letrozol voor de behandeling van metastasen en ongeveer 80% van de patiënten in de adjuvante toedieningsopzet en in de verlengde adjuvante toediening kreeg bijwerkingen. De meeste bijwerkingen traden op tijdens de eerste paar weken van de behandeling.

De vaakst gemelde bijwerkingen in klinisch onderzoek waren opvliegers, hypercholesterolemie, gewrichtspijn, vermoeidheid, versterkt transpireren en misselijkheid.

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

### Overzichtstabel van de bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen voor letrozol zijn voornamelijk gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek.

De volgende bijwerkingen in tabel 1 werden gemeld in klinisch onderzoek en de ervaring na het in de handel brengen met letrozol:

#### **Tabel 1**

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

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	
Soms:	Urineweginfecties
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	
Soms:	Tumorpijn <sup>1</sup>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Niet bekend:	Anafylactische reactie
Soms:	Leukopenie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
Zeer vaak:	Hypercholesterolemie
Vaak	Verminderde eetlust, toegenomen eetlust
<i>Psychische stoornissen</i>	

Vaak:	Depressie
Soms:	Angst (inclusief nervositeit), geïrriteerdheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid
Soms:	Somnolentie, insomnia, geheugenverlies, dysesthesie (inclusief paresthesie en hypo-esthesie), dysgeusie, cerebrovasculair accident, carpaal tunnelsyndroom
<i>Oogaandoeningen</i>	
Soms:	Cataract, oogirritatie, troebel zicht
<i>Hartaandoeningen</i>	
Vaak:	Hartkloppingen <sup>1</sup>
Soms:	Tachycardie, ischemische hartincidenten (inclusief nieuwe of verergering van angina pectoris, angina pectoris die een operatie vereist, myocardinfarct en myocardischemie)
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Zeer vaak:	Opvliegers
Vaak:	Hypertensie
Soms:	Tromboflebitis (inclusief oppervlakkige en diep-veneuze tromboflebitis),
Zelden:	Longembolie, arteriële trombose, herseninfarct
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Soms:	Dyspneu, hoesten
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Vaak:	Misselijkheid, dyspepsie <sup>1</sup> , constipatie, buikpijn, diarree, braken
Soms:	Droge mond, stomatitis <sup>1</sup>
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
Soms:	Verhoogde leverenzymwaarden, hyperbilirubinemie, geelzucht
Niet bekend:	Hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	Hyperhidrose
Vaak:	Alopecia, uitslag (inclusief erythemateus, maculopapulair, psoriatiform, en vesiculair exantheem), droge huid
Soms:	Pruritus, urticaria
Niet bekend:	Angio-oedeem, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Zeer vaak:	Artralgie
Vaak:	Myalgie, botpijn <sup>1</sup> , osteoporose, botfracturen, artritis
Soms:	Tendinitis
Zelden	Peesruptuur
Niet bekend:	Springvinger
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Soms:	Pollakisurie
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
Vaak:	Vaginale hemorrhagie
Soms:	Vaginale afscheiding, vulvovaginale droogheid, borstpijn
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Zeer vaak:	Vermoeidheid (inclusief asthenie, malaise)
Vaak:	Perifeer oedeem, pijn op de borst
Soms:	Algemeen oedeem, droge mucosa, dorst, pyrexie

<i>Onderzoeken</i>	
Vaak:	Gewicht toegenomen
Soms:	Gewicht afgenomen

<sup>1</sup> Bijwerkingen alleen gemeld bij de behandeling van metastasen

Sommige bijwerkingen werden gemeld met sterk verschillende frequenties in de adjuvante behandelingsopzet. De volgende tabellen bieden informatie over aanzienlijke verschillen in letrozol t.o.v. tamoxifen als monotherapie en het sequentiële behandelingschema met letrozol -tamoxifen:

**Tabel 2 Adjuvant letrozol als monotherapie t.o.v. tamoxifen als monotherapie – bijwerkingen die significant 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 followupperiode na voltooiing of discontinuering van de onderzoeksbehandeling. Verschillen waren gebaseerd op risicoratio's en 95%-betrouwbaarheidsintervallen.

**Tabel 3 Sequentiële behandeling t.o.v. letrozol als monotherapie – bijwerkingen die significant verschillen**

	Letrozol als monotherapie	Letrozol → tamoxifen	Tamoxifen → letrozol
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 jaar	2 jaar → 3 jaar	2 jaar → 3 jaar
Botfracturen	10,0%	7,7%*	9,7%
Proliferatieve endometriumstoornissen	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 met letrozol als monotherapie  
\*\* Significant meer dan met letrozol monotherapie  
Opmerking: De rapporteringsperiode is tijdens de behandeling of binnen 30 dagen na het einde van de behandeling

## Beschrijving van specifieke bijwerkingen

### *Bijwerkingen op het hart*

In de adjuvante toedieningsopzet werden naast de gegevens in tabel 2 de volgende bijwerkingen gemeld voor respectievelijk letrozol en tamoxifen (bij een mediane behandelingsduur van 60 maanden plus 30 dagen): angina pectoris die een operatie vereiste (1,0% t.o.v. 1,0%); hartfalen (1,1% t.o.v. 0,6%); hypertensie (5,6% t.o.v. 5,7%); cerebrovasculaire accidenten/voorbijgaand ischemische aanval (2,1% t.o.v. 1,9%).

Bij verlengde adjuvante toediening voor respectievelijk letrozol (mediane behandelingsduur 5 jaar) en placebo (mediane behandelingsduur 3 jaar) werden gemeld: angina pectoris die een operatie vereiste (0,8% t.o.v. 0,6%); nieuwe of verergering van angina pectoris (1,4% t.o.v. 1,0%); myocardinfarct (1,0% t.o.v. 0,7%); trombo-embolisch voorval\* (0,9% t.o.v. 0,3%); beroerte/voorbijgaande ischemie-aanval\* (1,5% t.o.v. 0,8%).

Voorvallen met een \* waren statistisch significant verschillend in de twee behandelingsarmen.

### *Bijwerkingen op het skelet*

Voor veiligheidsgegevens voor het skelet in de adjuvante toediening verwijzen we naar tabel 2.

In de verlengde adjuvante toedieningsopzet ondervonden significant meer patiënten behandeld met letrozol botfracturen of osteoporose (botfracturen, 10,4% en osteoporose, 12,2%) dan patiënten in de placeboarm (respectievelijk 5,8% en 6,4%). De mediane behandelingsduur was 5 jaar voor Letrozole Teva, vergeleken met 3 jaar voor placebo.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden

- **in België** via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/40 - B-1060 Brussel - Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be) - e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be),
- **in Luxemburg** via Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg - Website: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>.

## **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 groep: Endocriene therapie. Hormoonantagonisten en verwante verbindingen: aromataseremmer, ATC-code: L02B G04.

#### Farmacodynamische effecten

Een eerste vereiste voor een gunstige tumorrespons, in gevallen waarbij de groei van het tumorweefsel afhankelijk is van de aanwezigheid van oestrogenen en of endocriene therapie is gebruikt, is het uitschakelen van door oestrogenen teweeggebrachte stimulatie van de groei. Bij postmenopauzale vrouwen worden oestrogenen hoofdzakelijk gevormd onder invloed van het enzym aromatase, dat androgenen uit de bijnieren - vooral androsteendion en testosteron - omzet in oestron en oestradiol. Onderdrukking van de biosynthese van oestrogenen in perifere weefsels en in het tumorweefsel zelf kan dan ook worden gerealiseerd door specifieke remming van het enzym aromatase.

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

Bij gezonde postmenopauzale vrouwen veroorzaken eenmalige doses van 0,1 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 bereikt na 48-78 uur.

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

Letrozol is een zeer specifieke remmer van de aromatase-activiteit. Er is geen remming van de steroïdproductie in de bijnieren waargenomen. Bij postmenopauzale patiënten die werden behandeld met een dagelijkse dosis letrozol van 0,1 mg tot 5 mg zijn geen klinisch relevante veranderingen gevonden in de plasmaconcentraties van cortisol, aldosteron, 11- desoxyhydrocortison, 17-hydroxyprogesteron en ACTH, of van de plasmarenine-activiteit. Uit de resultaten van ACTH-stimulatietests, uitgevoerd na 6 en na 12 weken behandeling met 0,1 mg; 0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg; 2,5 mg en 5 mg bleek de productie van aldosteron of hydrocortison niet te zijn verminderd. Suppletie van glucocorticoïden en mineralocorticoïden is dan ook 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, wat aangeeft dat de blokkade van de oestrogeenbiosynthese niet leidt tot opeenhoping van androgene precursors. De LH- en FSH-plasmaspiegels worden niet beïnvloed door letrozol, evenmin als de schildklierfunctie, zoals bepaald aan de hand van de opname van TSH, T4 en T3.

#### Adjuvante behandeling

Onderzoek BIG 1-98

BIG 1-98 was een multicentrisch, dubbelblind onderzoek waarin meer dan 8.000 postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve vroege borstkanker werden gerandomiseerd in één van de volgende behandelingen:

A. tamoxifen gedurende 5 jaar; B. letrozol gedurende 5 jaar; C. Tamoxifen gedurende 2 jaar, gevolgd door letrozol gedurende 3 jaar; D. letrozol gedurende 2 jaar gevolgd door tamoxifen gedurende 3 jaar.

Het primaire eindpunt was de ziektevrije overleving (DFS). Secundaire eindpunten voor werkzaamheid waren de tijd tot een metastase op afstand (TDM, distant metastasis), metastasevrije overleving (DDFS, distant disease-free survival), algemene overleving (OS, overall survival), systemische ziektevrije overleving (SDFS), invasieve contralaterale borstkanker en tijd tot borstkankerrecidief.

*Werkzaamheidsresultaten voor een mediane opvolging van 26 en 60 maanden*

De gegevens in tabel 4 weerspiegelen de resultaten van de primaire kernanalyse (Primary Core Analysis, PCA) op basis van de gegevens van de armen op monotherapie (A en B) en de twee overgeschakelde armen (C en D) met een mediane behandelingsduur van 24 maanden en een mediane opvolging van 26 maanden en met een mediane behandelingsduur van 32 maanden en een mediane opvolging van 60 maanden.

De 5-jaars DFS bedroeg 84% voor letrozol en 81,4% voor tamoxifen.

**Tabel 4 Primaire kernanalyse: ziektevrije en totale overleving bij een mediane opvolging van 26 maanden en een mediane opvolging van 60 maanden (ITT-populatie)**

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

HR = Risicoverhouding (hazard ratio); BI = betrouwbaarheidsinterval

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

<sup>2</sup> DFS voorvallen: locoregionaal recidief, metastase op afstand, invasieve contralaterale borstkanker, tweede primaire maligniteit niet in de borst, dood door alle mogelijke oorzaken zonder een voorafgaand kankervoorval.

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

Tabel 5 toont de herziening na lange termijn van de analyse van de armen op monotherapie (MAA) voor de werkzaamheid van letrozol als monotherapie vergeleken met tamoxifen als monotherapie (mediane

**Tabel 5 Analyse van de armen op monotherapie: ziektevrije en totale overleving bij een mediane opvolging van 96 maanden (ITT-populatie)**

	Letrozol N=2463	Tamoxifen N=2459	Hazard ratio (risicoverhouding) <sup>1</sup> (95% BI)	p- waarde
Ziektevrije overlevingsvoorvallen (primair) <sup>2</sup>	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Tijd tot metastase 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
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-rangtest, gestratificeerd naar randomisatieoptie en gebruik van chemotherapie (ja /nee)

<sup>2</sup> DFS voorvallen: locoregionaal recidief, metastase op afstand, invasieve contralaterale borstkanker, tweede primaire maligniteit niet in de borst, dood door alle mogelijke oorzaken zonder een voorafgaand kankervoorval.

<sup>3</sup> Observaties in de tamoxifenarm gecensureerd op de datum van selectieve overschakeling naar letrozol.

#### Analyse van de sequentiële behandelingen (STA)

De analyse van de sequentiële behandelingen (Sequential Treatments Analysis) 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 voor de sequentiële behandelingen van ziektevrije overleving met letrozol als initieel endocrien middel (STA overgeschakelde populatie)**

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

<sup>1</sup> Protocoldefinitie, inclusief secundaire primaire maligniteiten niet in de borst, na overschakelen / na langer dan twee jaar

<sup>2</sup> Aangepast naar gebruik van chemotherapie

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

**Tabel 7 Analyses van de sequentiële behandelingen vanaf randomisatie (STA-R) van de ziektevrije overleving (ITT STA-R populatie)**

	Letrozol → Tamoxifen	Letrozol
Aantal patiënten	1540	1546
Aantal patiënten met DFS voorvallen (protocoldefinitie)	330	319
Hazard-ratio (risicoverhouding) <sup>1</sup> (99% BI)	1,04 (0,85, 1,27)	

	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen <sup>2</sup>
Aantal patiënten	1540	1548
Aantal patiënten met DFS voorvallen (protocoldefinitie)	330	353
Hazard-ratio (risicoverhouding) <sup>1</sup> (99% BI)	0,92 (0,75, 1,12)	

<sup>1</sup> Aangepast naar gebruik van chemotherapie (ja /nee)

<sup>2</sup> 626 (40%) van de patiënten stapten selectief over op letrozol na opheffing van de blinde opzet in de tamoxifenarm in 2005

### Onderzoek D2407

Onderzoek D2407 is een open, gerandomiseerd, multicentrisch veiligheidsonderzoek na de verlening van de vergunning om de effecten te vergelijken van adjuvante behandeling met letrozol en tamoxifen op de botmineraaldichtheid (BMD) en serumlipideprofielen. 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) vertoonde een mediane afname met 4,1% bij letrozol vergeleken met een mediane toename van 0,3% voor tamoxifen.

Geen enkele patiënt met een normale BMD in het begin kreeg osteoporose tijdens de 2 jaar durende behandeling en slechts 1 patiënt met osteopenie in het begin (T-score -1,9) kreeg osteoporose tijdens de behandelingsperiode (evaluatie door centrale commissie).

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

Er was geen significant verschil tussen de behandelingen in het percentage fracturen – 15% in de letrozolarm, 17% in de tamoxifenarm.

De mediane totale cholesterolspiegel in de tamoxifenarm daalde met 16% na 6 maanden t.o.v. de uitgangswaarden en deze daling hield bij de volgende bezoeken aan tot 24 maanden. In de letrozolarm waren de totale cholesterolspiegels vrij stabiel met de tijd, met een statistisch significant verschil ten gunste van tamoxifen op elk tijdstip.

### Verlengde adjuvante behandeling (MA-17)

In een multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek (MA-17) waren 5.100 postmenopauzale vrouwen met receptorpositieve of onbekende primaire borstkanker die de adjuvante behandeling met tamoxifen tot het einde hadden ondergaan (4,5 tot 6 jaar) gerandomiseerd op ofwel letrozol ofwel placebo voor 5 jaar.

Het primaire eindpunt was de ziektevrije overleving, gedefinieerd als het interval tussen randomisatie en wat zich het eerste voordoet van locoregionaal recidief, metastase op afstand, of contralaterale borstkanker.

De eerste geplande tussentijdse analyse in een mediane opvolging van rond 28 maanden (25% van de patiënten ten minste 38 maanden gevolgd), toonde dat letrozol significant het risico op borstkankerrecidief verlaagde: 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 ongeacht de klierstatus. Er was geen significant verschil in de totale overleving (letrozol 51 sterfgevallen; placebo 62; HR 0,82; 95% BI 0,56, 1,19).

Na de eerste tussentijdse analyse werd de blinde opzet van het onderzoek dan ook opgeheven en werd het met een open opzet voortgezet. De patiënten in de placeboarm mochten overschakelen op letrozol voor een periode tot 5 jaar. Meer dan 60% van de patiënten die in aanmerking kwamen (ziektevrij bij opheffen blinde opzet) kozen om over te schakelen op letrozol 2,5 mg filmomhulde tabletten. De eindanalyse omvatte 1.551 vrouwen die overschakelden van placebo naar letrozol op een mediaan tijdstip van 31 maanden (spreiding 12 tot 106 maanden) na afloop van de adjuvante therapie met tamoxifen. De mediane duur voor letrozol na het overschakelen was 40 maanden.

De eindanalyse verricht na een mediane opvolging van 62 maanden bevestigde de significante daling in het risico op borstkankerrecidief met letrozol.

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

	Mediane opvolging 28 maanden			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>						
Voorvallen	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-cijfer 4 jaar	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
<b>Ziektevrije overleving<sup>3</sup>, inclusief sterfte door alle oorzaken</b>						
Voorvallen	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77, 1,03)
DFS-cijfer 5 jaar	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
<b>Metastasen op afstand</b>						
Voorvallen	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 = Risicoverhouding (hazard ratio); BI = betrouwbaarheidsinterval

<sup>1</sup> Bij het opheffen van de blinde opzet in 2003 schakelden 1551 patiënten in de gerandomiseerde placeboarm (60% van degenen die daarvoor in aanmerking kwamen, dus die vrij van ziekte waren) over op letrozol op een mediaan tijdstip van 31 maanden na randomisatie. De hier weergegeven analyses houden geen rekening met de selectieve overstap.

<sup>2</sup> Gestratificeerd naar receptorstatus, klierstatus en voorafgaande adjuvante chemotherapie.

<sup>3</sup> Protocoldefinitie van de ziektevrije overlevingsvoorvallen: locoregionaal recidief, metastase op afstand of contralaterale borstkanker.

<sup>4</sup> Verkennende analyse, gecensureerde controletijdstippen op de datum van de (eventuele) overstap in de placeboarm.

<sup>5</sup> Mediane opvolging 62 maanden.

<sup>6</sup> Mediane opvolging tot (eventuele) overstap 37 maanden.

In het botsonderzoek MA-17 waarin gelijktijdig calcium en vitamine D werd gegeven, daalde de BMD

sterker ten opzichte van de uitgangswaarde met letrozol dan bij placebo. Het enige statistisch significante verschil trad op na 2 jaar en wel in de BMD van de totale heup (letrozol: mediane afname met 3,8% t.o.v. placebo mediane afname met 2,0%).

In lipidesubonderzoek MA-17 waren er geen significante verschillen tussen letrozol en placebo in totaal cholesterol of in de lipidefracties.

In het geactualiseerde subonderzoek naar levenskwaliteit waren er geen significante verschillen tussen de behandelingen in de samenvattende score van de fysieke of geestelijke component, of scores op andere gebieden op de SF-36 schaal. Op de MENQOL-schaal hadden significant meer vrouwen in de arm op letrozol dan in de placeboarm het meeste last van de symptomen als gevolg van oestrogeendeprivatie – opvliegers en vaginale droogte (over het algemeen in de eerste jaar van behandeling). Het symptoom waar de meeste patiënten last van hadden in beide behandelingsarmen was pijnlijke spieren, met een statistisch significant verschil ten gunste van placebo.

#### Neoadjuvante behandeling

Een dubbelblind onderzoek (P024) werd verricht met 337 postmenopauzale borstkankerpatiënten die gedurende 4 maanden willekeurig letrozol 2,5 mg filmomhulde tabletten 2,5 mg of tamoxifen kregen. In het begin waren alle patiënten in tumorstadium T2-T4c, N0-2, M0, ER en/of PgR-positief en geen enkele van hen kwam in aanmerking voor borstsparende chirurgie. Op basis van de klinische evaluatie bedroeg het objectieve responspercentage 55% in de arm op Letrozol t.o.v. 36% voor de tamoxifenarm ( $P < 0,001$ ). Deze bevinding werd consequent bevestigd door echografie (Letrozol 35% t.o.v. tamoxifen 25%,  $P = 0,04$ ) en mammografie (Letrozol 34% t.o.v. tamoxifen 16%,  $P < 0,001$ ). In totaal onderging 45% van de patiënten in de groep op Letrozol t.o.v. 35% patiënten in de tamoxifengroep ( $P = 0,02$ ) een borstsparende therapie. Tijdens de 4 maanden durende behandelingsperiode vóór de operatie vertoonde de aandoening progressie bij de klinische evaluatie bij 12% van de patiënten behandeld met letrozol en 17% van de patiënten behandeld met tamoxifen.

#### 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 zijn samengevat in tabel 9:

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

Variabele	Statistiek	Letrozol n=453	Tamoxifen n=454
Tijd tot progressie	Mediaan	9,4 maanden	6,0 maanden
	(95% CI voor mediaan)	(8,9; 11,6 maanden)	(5,4; 6,3 maanden)
	Risicoratio (RR)	0,72	
	(95% CI voor RR)	(0,62; 0,83)	
	P	<0,0001	
Objectieve respons ratio (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI voor ratio)	(28, 36%)	(17, 25%)

	Odds-ratio	1,78
	(95% CI voor odds-ratio)	(1,32; 2,40)
	<i>P</i>	0,0002

De duur tot progressie was significant langer, en het responspercentage significant hoger voor letrozol, ongeacht of er adjuvante anti-oestrogeentherapie was gegeven of niet. De tijd tot progressie was significant langer voor letrozol, ongeacht het dominante centrum 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 weefsels en mediaan 8,3 maanden voor Letrozol en 4,6 maanden voor tamoxifen bij patiënten met viscerale metastasen.

De studie was zodanig ingericht dat patiënten een cross over werd toegestaan naar de andere behandeling bij progressie of om uit de studie te stappen. Ongeveer 50% van de patiënten stapte over naar de andere onderzoeksgroep en deze cross over was zo goed als volledig na 36 maanden. De mediane tijd tot aan cross over was 17 maanden (van Letrozol naar tamoxifen) en 13 maanden (tamoxifen naar Letrozol).

Behandeling met Letrozol in de eerstelijns therapie van gevorderde borstkanker resulteerde in een mediane totale 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 totale overleving zou verklaard kunnen worden door de gekruiste opzet van het onderzoek.

#### Tweedelijnsbehandeling

Er werden twee goed gecontroleerde klinische studies uitgevoerd bij postmenopauzale vrouwen met gevorderde borstkanker, die eerder behandeld waren met antioestrogenen, waarbij twee doses letrozol (0,5 mg en 2,5 mg) werden vergeleken met respectievelijk megestrolacetaat en aminoglutethimide.

Er was geen significant verschil in tijd tot progressie 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% vs. 16%,  $P=0,04$ ) 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 letrozol 2,5 mg en aminoglutethimide wat betreft de responsnelheid ( $P=0,06$ ). 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 maagdarmkanaal geabsorbeerd (gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid: 99,9%). De absorptiesnelheid daalt licht door de aanwezigheid van voedsel (mediane  $t_{max}$ : 1 uur in nuchtere staat tegenover 2 uur na voedselinname; gemiddelde  $C_{max}$ :  $129 \pm 20,3$  nmol/l in nuchtere staat tegenover  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l na voedselinname), maar de mate van de absorptie (AUC) 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 <sup>14</sup>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 lichaamsweefsels. Tijdens de 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 carbinol-metabooliet ( $C_{Lm} = 2,1$  L/uur); vergeleken met de doorbloeding van de lever (ca. 90 l/uur) verloopt dit proces relatief traag. Letrozol blijkt in deze metabooliet te worden omgezet door de cytochroom-P450-iso-enzymen 3A4 en 2A6.

In de totale uitscheiding van letrozol speelt de vorming van kleine hoeveelheden niet-geïdentificeerde metabolieten en directe renale eliminatie en uitscheiding met de feces slechts een onbelangrijke rol. Binnen twee weken na toediening van 2,5 mg <sup>14</sup>Cgelabeld letrozol aan 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. Ten minste 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 carbinol-metabooliet, ongeveer 9% in twee niet-geïdentificeerde metabolieten en 6% in onveranderd letrozol.

### Eliminatie

De schijnbare halfwaardetijd van de laatste eliminatiefase uit plasma is ongeveer 2 tot 4 dagen. Na dagelijkse toediening van 2,5 mg worden binnen 2 tot 6 weken steady-state spiegels bereikt. Tijdens de steady-state zijn de plasmaconcentraties ongeveer 7 maal hoger dan de concentraties gemeten na een eenmalige dosis van 2,5 mg en 1,5 tot 2 maal hoger dan de steady-state waarden die op basis van de na een eenmalige dosis gemeten waarden worden voorspeld. 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 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 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

#### Bejaarden

De leeftijd had geen effect op de farmacokinetiek van letrozol.

#### 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 bovengenoemd onderzoek, waarin de invloed van nierinsufficiëntie op letrozol werd geëvalueerd, werd een covariantieanalyse uitgevoerd op de gegevens van twee kernonderzoeken (onderzoek AR/BC2 en onderzoek AR/BC3). De berekende creatinineklaring (CLcr) [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 ( $C_{min}$ ). 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 CLcr of een vermindering van de nierfunctie. Daarom hoeft de dosis niet te worden aangepast voor patiënten met nierfunctiestoornis ( $CLcr \geq 10$  ml/min). Weinig informatie is beschikbaar over patiënten met ernstige nierfunctiestoornis ( $CLcr < 10$  ml/min).

#### Leverinsufficiëntie

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

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

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

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

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

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

Bij zowel *in vitro* als *in vivo* onderzoeken naar mogelijke mutagene effecten van letrozol werden geen aanwijzingen gevonden voor genotoxiciteit.

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

In een 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 ovariële

granulosathecaceltumoren 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 drachtige ratten en konijnen na orale toediening in klinisch relevant doses. Bij ratten met levende foetussen was er een toename in de incidentie van foetale misvormingen, waaronder gewelfde kop en cervicaal/centrale vertebrale fusie. Een toegenomen incidentie van foetale misvormingen werd niet waargenomen bij konijnen. Het is niet bekend of dit een indirect gevolg was van de farmacologische eigenschappen (inhibitie van oestrogeenbiosynthese) of een rechtstreeks geneesmiddeleffect (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern

Microkristallijne cellulose  
Maïszetmeel  
Magnesiumstearaat  
Lactosemonohydraat  
Colloïdaal siliciumanhydraat  
Natriumzetmeelglycolaat (type A)

#### Filmomhulling

Opadry II 85F32723 Geel bevattende:  
IJzeroxide geel (E172)  
Macrogol 3350  
Titaandioxide (E171)  
Talk  
Indigokarmijn-aluminiumlak (E132)  
Poly(vinylalcohol)  
Tartrazine-aluminiumlak (E102)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Transparante PVC/PVdC-Aluminium-blisterverpakkingen.

Verpakkingsgroottes: 1, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten, ziekenhuisverpakking met 50 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**

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

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

BE366755

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

12/04/2010

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

11/2019