

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Femara, filmomhulde tabletten 2,5 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel: letrozol.

Eén filmomhulde tablet bevat 2,5 mg letrozol.

Eén tablet bevat 61,5 mg lactose. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Adjuvant behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoon-receptor positieve borstkanker in een vroeg stadium.
- Voortgezette adjuvant behandeling van hormoon-afhankelijke borstkanker in een vroeg stadium bij postmenopauzale vrouwen die eerder standaard adjuvant tamoxifen therapie gedurende 5 jaar hebben gehad.
- Eerstelijnsbehandeling bij postmenopauzale vrouwen met hormoon-afhankelijke borstkanker in een gevorderd stadium.
- Borstkanker in een gevorderd stadium bij vrouwen in de natuurlijke of kunstmatig teweeggebrachte postmenopauzale fase, na een terugval of verslechtering van de aandoening, die voorafgaand zijn behandeld met anti-oestrogenen.

De effectiviteit bij patiënten met hormoon-receptor negatieve borstkanker is niet aangetoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en oudere patiënten

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

In de adjuvant behandeling wordt aanbevolen om 5 jaar te behandelen met de Femara monotherapie of totdat er opnieuw recidief van de tumor optreedt, afhankelijk van welke als eerste optreedt.

Bij de adjuvante behandeling tijdens de hoofdstudie, was ongeveer 50% van de patiënten in de Femara arm tenminste 5 jaar behandeld (zie rubriek 5.1)

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

Bij de verlengde adjuvante behandeling tijdens de hoofdstudie, werd 44% van de patiënten in de Femara arm 5 jaar behandeld.

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

Pediatrische patiënten

Niet van toepassing.

Patiënten met verminderde lever- en/of nierfunctie

Voor patiënten met nierinsufficiëntie met een creatinineklaring groter dan 30 ml/min hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar in gevallen van nierinsufficiëntie met een creatinineklaring kleiner dan 30 ml/min of bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Premenopauzale endocriene status; zwangerschap; lactatie (zie rubrieken 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding en 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten bij wie de postmenopauzale status onduidelijk lijkt te zijn, moet eerst een beoordeling van de LH-, FSH- en/of oestradiolspiegels plaatsvinden om de menopauzale status duidelijk vast te stellen voordat behandeling wordt ingesteld.

Nierfunctiestoornissen

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

Leverfunctiestoornissen

Femara is alleen onderzocht bij een beperkt aantal niet-gemetastaseerde patiënten met verschillende gradaties van leverfunctie: milde tot matige, en ernstige leverinsufficiëntie. Bij mannelijke vrijwilligers zonder kanker met een ernstige leverfunctiestoornis (levercirrose en Child-Pugh score C) was de systemische blootstelling en terminale halfwaardetijd 2- tot 3-voudig verhoogd in vergelijking tot gezonde vrijwilligers. Daarom dient Femara met voorzichtigheid te worden toegediend en na zorgvuldige overweging van de eventuele risico's en voordelen voor dergelijke patiënten (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Effecten op het bot

Femara is een sterk oestrogeen-verlagende stof. In de adjuvant en voortgezette adjuvant setting is de mediane follow-up duur van respectievelijk 73 en 62 maanden nu voldoende om het risico op fracturen, geassocieerd met het lange-termijn gebruik van Femara, volledig te beoordelen. Bij vrouwen met een geschiedenis van osteoporose en/of fracturen of die een verhoogd risico op osteoporose hebben, dient de botdichtheid vóór de start van de adjuvant en voortgezette adjuvant behandeling formeel beoordeeld te worden door middel van botdensitometrie en dient te worden gecontroleerd op ontwikkeling van osteoporose tijdens en na de behandeling met letrozol. Behandeling of profylaxe van osteoporose dient te worden gestart zoals aangewezen en nauwkeurig te

worden gecontroleerd. Bij de adjuvante behandeling kan een opeenvolgend behandelingsschema (2 jaar letrozol gevolgd door 3 jaar tamoxifen) ook worden overwogen afhankelijk van het veiligheidsprofiel van de patiënt (zie rubrieken 4.2 Dosering en wijze van toediening 4.8 Bijwerkingen en 5.1 Farmacodynamische eigenschappen).

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Uit klinische studies naar interacties met cimetidine en warfarine is gebleken dat gelijktijdig gebruik van Femara met deze geneesmiddelen niet tot klinisch significante geneesmiddeleninteracties leidt.

Evaluatie van de klinische studie database leverde geen bewijs van andere klinisch relevante interacties met andere veel voorgeschreven geneesmiddelen.

Tot nu toe is er geen klinische ervaring met het gebruik van Femara in combinatie met andere oncolytica.

In vitro remt letrozol de cytochroom P450 iso-enzymen 2A6 en, in geringere mate, 2C19. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met geneesmiddelen waarvan de dispositie voornamelijk afhankelijk is van deze iso-enzymen en waarvan de therapeutische index klein is.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Perimenopauzale vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd

De arts moet de noodzaak van een zwangerschapstest vóór de start van Femara en van adequate anticonceptie bespreken met vrouwen die zwanger kunnen worden (d.w.z. perimenopauzale vrouwen of vrouwen die onlangs in de postmenopauzale fase zijn gekomen) totdat hun postmenopauzale status geheel is vastgesteld (zie rubrieken 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en 5.3 Gegevens uit preklinisch onderzoek).

Zwangerschap

Femara is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties). Er zijn meldingen gedaan van geïsoleerde gevallen van aangeboren afwijkingen (labiale fusie, ambigue genitaliën) bij zwangere vrouwen die blootgesteld waren aan Femara (zie ook rubriek 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

Borstvoeding

Femara is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

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

Tijdens gebruik van Femara 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 Femara zijn voornamelijk gebaseerd op gegevens uit klinische studies. Ten hoogste ongeveer een derde van de patiënten die werden behandeld met Femara als gemetastaseerde behandeling, ongeveer 80% van de patiënten in de adjuvant setting (zowel in de

Femara als in de tamoxifen arm, met een mediane behandelingsduur van 60 maanden) en in de voortgezette adjuvant setting (zowel in de Femara als in de placebo arm, met een mediane behandelingsduur van 60 maanden voor Femara) 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 Femara zijn: skelet gerelateerde gevallen zoals osteoporose en/of botbreuken en cardiovasculaire gevallen (inclusief cerebrovasculaire en trombo-embolische voorvallen). De frequentie categorie voor deze bijwerkingen is beschreven in Tabel 1.

Bij de adjuvante behandeling, werd op elk moment na randomisatie (mediane follow-up 73 maanden), ongeacht de relatie met geneesmiddelen, een significant hogere incidentie gezien bij Femara in vergelijking met tamoxifen met betrekking tot botbreuken (13,8% vs 10,5%), osteoporose (5,1% vs 2,7%), terwijl trombo-embolische voorvallen en endometriumhyperplasie/kanker significant vaker voorkwamen in de tamoxifen monotherapie arm vergeleken met de Femara arm (trombo-embolische voorvallen 3,6% vs 2,1%; endometriumhyperplasie/kanker 2,9% vs 0,4%). Er werden geen andere significante verschillen gemeld met betrekking tot andere cardiovasculaire/cerebrovasculaire bijwerkingen, hoewel een hogere incidentie van myocardinfarct werd gezien voor Femara in vergelijking met tamoxifen (1,5% vs 1,0%)

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

Tabel 1: Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie van optreden, waarbij als frequentieschatting wordt gehanteerd: 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 ($1/10.000$, inclusief geïsoleerde gevallen), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Urineweginfecties
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Soms	Tumorpijn ¹
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms	Leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend ² :	Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Hypercholesterolemie
Vaak	Anorexie, toegenomen eetlust
Psychische stoornissen	
Vaak	Depressie
Soms	Angst (inclusief nervositeit), geïrriteerdheid
Zenuwstelselaandoeningen	

Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Soms	Slaperigheid, slapeloosheid, geheugenverlies, dysesthesie (inclusief paresthesie en hypo-esthesie), smaakstoornissen, cerebrovasculair accident, carpaaltunnelsyndroom
Oogaandoeningen	
Soms	Cataract, oogirritatie, troebel zicht
Hartaandoeningen	
Soms	Palpataties ¹ , tachycardie, , ischemische cardiale gevallen (met inbegrip van nieuwe of verergering van angina pectoris, angina pectoris waarvoor een operatie vereist is, myocardinfarct en myocardischemie)
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Opvliegers
Vaak	Hypertensie
Soms	Tromboflebitis (inclusief oppervlakkige en diepe veneuze tromboflebitis)
Zelden	Longembolie, arteriële trombose, cerebrovasculair infarct
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Dyspnoe, hoest
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Misselijkheid, dyspepsie ¹ , constipatie, abdominale pijn, diarree, braken
Soms	Stomatitis ¹ , droge mond
Lever- en galaandoeningen	
Soms	Verhoogde leverenzymen
Niet bekend	Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Toegenomen transpiratie
Vaak	Alopecia, exantheem (inclusief erythemateus, maculopapulair, psoriatiform en vesiculair exantheem)
Soms	Pruritus, droge huid, urticaria
Niet bekend	Anafylactische reactie, angio-oedeem, toxische epidermale necrolyse, Erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	Artralgie
Vaak	Myalgie, botpijn ¹ , osteoporose, botfracturen
Soms	Artritis
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Verhoogde frequentie van urinelozing
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak	Vaginaal bloedverlies
Soms	Vaginale uitvloeiing, vaginale droogheid, borstpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vermoeidheid (inclusief asthenie en malaise)
Vaak	Perifeer oedeem
Soms	Algemeen oedeem, droge mucosa, dorst, pyrexie
Onderzoeken	
Vaak	Gewichtstoename
Soms	Gewichtsverlies

Opmerking "adjuvante behandeling omvat adjuvante en uitgebreide adjuvante behandeling"

¹ Bijwerkingen alleen gemeld in de gemetastaseerde setting

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cardiale bijwerkingen

Bij de adjuvante behandeling, ongeacht de causaliteit, werden de volgende bijwerkingen gemeld tijdens de behandeling of binnen 30 dagen na het stopzetten van de behandeling (mediane duur van de behandeling, 5 jaar) met Femara en tamoxifen, respectievelijk: myocardinfarct* (1,0% vs 0,5%), angina pectoris waarvoor een operatie vereist is (1,0% vs 1,0%), hartfalen (1,1% vs 0,6%), hypertensie (5,6% vs 5,7%), trombo-embolische geval* (2,1% vs 3,6%), cerebrovasculair accident / transient ischaemic attack (2,1% vs 1,9%). Gevallen gemarkeerd met een * waren statistisch significant verschillend in de twee behandelingsgroepen.

Bij de uitgebreide adjuvante behandeling, ongeacht de causaliteit, werden de volgende bijwerkingen gemeld tijdens de behandeling of binnen 30 dagen na het stopzetten van de behandeling met Femara (mediane duur van de behandeling, 5 jaar) en placebo (mediane duur van de behandeling, 3 jaar), respectievelijk: angina pectoris waarvoor een operatie vereist is (0,8% vs 0,6%), nieuwe of verergering van angina pectoris (1,4% vs 1,0%), myocardinfarct (1,0% vs 0,7%), trombo-embolische geval * (0,9% vs 0,3%); beroerte/transient ischemic attack* (1,5% vs 0,8%). Gevallen gemarkeerd met een * waren statistisch significant verschillend in de twee behandelingsgroepen.

Skelet bijwerkingen

Bij de adjuvante behandeling, kwamen botbreuken en osteoporose significant vaker voor bij patiënten behandeld met Femara (botbreuken, 10,2% en osteoporose, 5,1%) dan bij patiënten behandeld met tamoxifen (respectievelijk 7,2% en 2,7%). De mediane duur van de behandeling was 5 jaar. Onafhankelijk van de behandeling, kwamen botbreuken en osteoporose vaker voor bij patiënten met een leeftijd ≥ 65 jaar bij inschrijving en bij patiënten met een voorgeschiedenis van botbreuken en/of osteoporose.

Bij de uitgebreide adjuvante behandeling, hadden significant meer patiënten behandeld met Femara last van botbreuken of osteoporose (botbreuken, 10,4% en osteoporose, 12,2%) dan patiënten in de placebogroep (respectievelijk 5,8% en 6,4%) tijdens de behandeling of binnen 30 dagen na het stopzetten van de behandeling. De mediane duur van de behandeling was 5 jaar voor Femara, in vergelijking met 3 jaar voor placebo. Onafhankelijk van de behandeling, kwamen botbreuken en osteoporose vaker voor bij patiënten met een leeftijd ≥ 65 jaar bij inschrijving en bij patiënten met een voorgeschiedenis van botbreuken en/of osteoporose.

4.9 Overdosering

Er zijn geïsoleerde gevallen van overdosering met Femara 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: Enzymremmer. Niet-steroïde aromataseremmer (remmer van de biosynthese van oestrogenen); anti-neoplastisch middel, ATC code: L02B G04

Farmacodynamische effecten

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

Letrozol is een niet-steroïde aromataseremmer. Het remt het 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, 0,5 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 tot 5 mg verlagen bij postmenopauzale patiënten met gevorderde borstkanker in alle gevallen de plasmaconcentraties van oestradiol, oestron en oestransulfaat met 75-95% van de uitgangswaarden. Bij doses van 0,5 mg of hoger, liggen veel van de waarden voor oestron en oestransulfaat onder de detectiegrens van de bepalingen, waaruit blijkt dat met deze doses een sterkere oestrogensuppressie wordt bereikt. Gedurende de gehele behandelperiode bleef bij deze patiënten de oestrogensuppressie gehandhaafd.

Letrozol is een zeer specifieke remmer van de aromatase-activiteit. Er is geen remming van de steroidproductie in de bijnieren waargenomen. Bij postmenopauzale patiënten die werden behandeld met een dagelijkse dosis letrozol van 0,1 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, 0,25, 0,5, 1, 2,5 en 5 mg bleek de productie van aldosteron of hydrocortison niet te zijn verminderd. Suppletie van glucocorticoïden en mineralocorticoïden is derhalve niet nodig.

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

Adjuvant behandeling

Studie BIG 1-98

BIG 1-98 was een multicenter, dubbelblinde studie waarin meer dan 8000 postmenopauzale patiënten met hormoonreceptorpositieveborstkanker in een vroeg stadium, gerandomiseerd werden naar één van de volgende behandelingen:

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

Het doel van deze studie was het onderzoeken van twee primaire vragen: of behandeling met Femara gedurende 5 jaar superieur was aan behandeling met tamoxifen gedurende 5 jaar (*Primary Core Analysis (PCA) en Monotherapy Arms Analysis (MAA)*) en of overschakeling van de ene naar de andere endocriene behandeling na 2 jaar superieur was aan het voortzetten van hetzelfde geneesmiddel gedurende een totaal van 5 jaar (*Sequential Treatments Analysis*).

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

Werkzaamheidsresultaten bij een mediane opvolging van 26 maanden

De gegevens in tabel 2 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) tot 30 dagen na de overschakeling. De oorspronkelijke analyse werd uitgevoerd bij een mediane behandelingsduur van 24 maanden en een mediane follow-up van 26 maanden

Tabel 2 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		
	Femara N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% BI) P	Femara N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% BI) P
Ziektevrije overleving (primaire) - gevallen (protocol definitie ²)	351	428	0,81 (0,70,0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77,0,96) 0,008
Algehele overleving (secondaire) Aantal sterfgevallen	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

HR = Hazard ratio; BI = betrouwbaarheidsinterval

¹ Logrank test, gestratificeerd naar randomisatie optie en het gebruik van chemotherapie (ja/nee)

² DFS gevallen: loco-regionaal recidief, metastasen op afstand, invasieve contralaterale borstkanker, de tweede (niet-borst) primaire maligniteit, overlijden onafhankelijk van oorzaak, zonder een voorafgaande kanker geval.

MAA werkzaamheidsresultaten bij een mediane opvolging van 73 maanden

De Monotherapy Arms Analysis (MAA) die gegevens omvat voor de monotherapiegroepen, levert de klinisch relevante langetermijn-herziening van de werkzaamheid van Femara monotherapie in vergelijking met tamoxifen-monotherapie (mediane duur van adjuvant behandeling: 5 jaar) (Tabel 3).

Bij een mediane opvolging van 73 maanden en een mediane behandelingsduur van 60 maanden, was het risico op een ziektevrije-overleving (*DFS event*) significant gereduceerd met Femara.

Tabel 3 Monotherapy Arms Analysis: ziekte-en algehele overleving bij een mediane follow-up van 73 maanden (ITT populatie)

	Femara N=2463	Tamoxifen N=2459	Hazard Ratio ¹ (95 % BI)	P waarde
Ziektevrije-overleving(prim.)	509	565	0,88 (0,78, 0,99)	0,03

Tijd tot metastasen op afstand (sec.)	257	298	0,85 (0,72, 1,00)
Algehele overleving (sec.) - sterfgevallen	303	343	0,87 (0,75, 1,02)
Gecensureerde analyse van DFS ³	509	543	0,85 (0,75, 0,96)
Gecensureerde analyse van OS ³	303	338	0,82 (0,70, 0,96)

¹ Logrank test, gestratificeerd naar randomisatie optie en het gebruik van chemotherapie (ja/nee)

² DFS gevallen: loco-regionaal recidief, metastasen op afstand, invasieve contralaterale borstkanker tweede (niet-borst) primaire maligniteit, overlijden door welke oorzaak, zonder voorafgaand kanker

³ Observaties in de tamoxifen arm gecensureerd op de datum van selectief overschakelen op letrozol

Analyse van opeenvolgende behandelingen (*Sequential Treatment Analysis*)

De analyse van opeenvolgende behandelingen (*Sequential Treatment Analysis* (STA)) heeft betrekking op de tweede primaire vraag van BIG 1-98, namelijk of opeenvolging van tamoxifen en letrozol superieur is aan monotherapie. De primaire analyse voor de STA was de analyse van opeenvolgende behandelingen na overschakeling (STA-S) die werd uitgevoerd bij een mediane follow-up van 43 maanden vanaf overschakeling (of gelijkwaardig tijdstip) (tabel 4).

Tabel 4 Analyse van opeenvolgende behandelingen van ziektevrije-overleving met letrozol als initieel endocrien middel (STA overschakelingpopulatie)

	N	Aantal gevallen ¹	Hazard ratio ²	(97,5% betrouwbaarheids interval)	Cox model P-waarde
[Let->]Tam	1460	160	0,92	(0,72, 1,17)	0,42
Let	1463	178			

¹ Protocol definitie, inclusief tweede niet-borst primaire maligniteiten, na het overschakelen/later dan twee jaar

² Gecorrigeerd met chemotherapie gebruik

Verkennde analyses voor de STA uitgevoerd bij een mediane follow-up van 67 maanden na randomisatie werden aangeduid als *Sequential Treatments Analyses from randomization* (STA-R) (tabel 5)

Tabel 5 *Sequential Treatments Analyses from randomization* (STA-R) van ziektevrije-overleving (ITT STA-R-populatie)

	Let->Tam	Letrozol
Aantal patiënten	1540	1546
Aantal patiënten met DFS (protocol definitie)	236	248
Hazard ratio ¹ (99% BI)	0,96 (0,76, 1,21)	
	Let->Tam	Tamoxifen ²
Aantal patiënten	1540	1548
Aantal patiënten met DFS (protocol definitie)	236	269
Hazard ratio ¹ (99% BI)	0,87 (0,69, 1,09)	

¹ Gecorrigeerd met chemotherapie gebruik (ja/nee)

² 624 (40%) patiënten selectief overgezet op letrozol na de tamoxifen arm, gedeblinderd in 2005

Veiligheidsgegevens bij een mediane behandelingsduur van 60 maanden (MAA veiligheidsanalyse)

Bij een mediane behandelingsduur van 60 maanden, waren de bijwerkingen in overeenstemming met het gevestigde veiligheidsprofiel van letrozol. De meeste bijwerkingen waren van graad 1 of graad 2 volgens de Common Toxicity Criteria versie 2.0/Common Terminology Criteria voor bijwerkingen versie 3.0. Een significant hogere incidentie van bijwerkingen werd gezien bij Femara in vergelijking

met tamoxifen met betrekking tot hypercholesterolemie (52% vs 29%), fracturen (10,1% vs 7,1%), myocardinfarct (1,0% vs 0,5%), osteoporose (5,1% vs 2,7%) en artralgie (25,2% vs 20,4%). Een significant lagere incidentie werd gezien voor Femara in vergelijking met tamoxifen ten aanzien van opvliegers, nachtelijk zweten, vaginaal bloedverlies, constipatie, trombo-embolische gevallen, endometriumhyperplasie/kanker en proliferatieve endometrium aandoeningen.

Veiligheidsinformatie uit de analyse van opeenvolgende behandelingen

Tijdens de studiebehandeling, maar ook op elk moment van randomisatie, kwamen botbreuken significant vaker voor in de Femara monotherapie arm in vergelijking met de reeks Femara-> tamoxifen, terwijl endometrium proliferatieve stoornissen/kanker significant vaker werd gemeld bij de sequentie Femara-> tamoxifen en tamoxifen-> Femara in vergelijking met Femara monotherapie. Hypercholesterolemie was significant minder vaak gemeld bij beide sequenties dan met Femara monotherapie, terwijl de opvliegers en vaginaal bloeden significant vaker werden gemeld bij beide sequenties in vergelijking met Femara monotherapie. Het sequentiële behandelingschema moet worden afgewogen volgens het veiligheidsprofiel van de patiënt.

Studie D2407

Studie D2407 is een fase II, open-label, gerandomiseerde, multicenter-studie om de effecten te vergelijken van adjuvante behandeling met letrozol en tamoxifen op de minerale botdichtheid (Bone Mineral Density (BMD)), de botmarkers en de nuchterwaarde van het serumlipidenprofiel. 262 postmenopausale vrouwen met hormoongevoelige, operatief verwijderde primaire borstkanker kregen willekeurig ofwel letrozol 2,5 mg per dag gedurende 5 jaar ofwel tamoxifen 20 mg per dag gedurende 2 jaar gevolgd door letrozol 2,5 mg per dag gedurende 3 jaar.

Na 24 maanden was er een statistisch significant verschil in het primaire eindpunt: de lumbale wervelkolom toonde een mediane afname van 4,1% in de letrozol arm in vergelijking met een gemiddelde stijging van 0,3% in de tamoxifen arm. Geen van de patiënten met een normale BMD bij aanvang werd osteoporotisch tijdens de behandeling van 2 jaar en slechts 1 patiënt met osteopenie bij baseline (T score van -1,9) ontwikkelde osteoporose tijdens de behandelingsperiode (beoordeling door centrale bespreking). De resultaten voor de totale heup BMD waren vergelijkbaar met die voor de lumbale wervelkolom, maar minder uitgesproken. Gedurende de periode van 2 jaar, was er geen significant verschil tussen de behandelingen in het aantal fracturen - 15% in de letrozol arm en 17% in de tamoxifen arm. De verschillen in mediane totale cholesterol waarden waren statistisch significant tussen de twee armen, in het voordeel van tamoxifen, op elk tijdstip-punt tot 24 maanden.

Voortgezette adjuvant behandeling (MA-17)

In een multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie (MA-17), uitgevoerd bij meer dan 5100 postmenopauzale vrouwen met primaire borstkanker met positieve of onbekende hormoonreceptor-status, zijn patiënten die adjuvant behandeling met tamoxifen (4,5 tot 6 jaar) hadden afgerond, gerandomiseerd naar Femara of naar placebo voor 5 jaar.

Het primaire eindpunt was DFS, gedefinieerd als de tijd tot het optreden van een eerste geval van loco-regionaal recidief, afstandsmetastase of contralaterale borstkanker.

De primaire analyse die uitgevoerd is bij een mediane follow-up van ongeveer 28 maanden (25% van de patiënten werden ten minste 38 maanden gevolgd) toonde aan dat Femara het risico op een recidief significant verminderde met 42% vergeleken met placebo (hazard ratio 0,58; $P=0,00003$). Het statistisch significant voordeel in ziektevrije overleving ten gunste van letrozol werd waargenomen onafhankelijk van de lymfeknoop-status (lymfeknoop-negatief, hazard ratio 0,48, $P=0,002$; lymfeknoop-positief, hazard ratio 0,61, $P=0,002$).

Met betrekking tot algehele overleving, het secundaire eindpunt, werd een totaal van 113 sterfgevallen gemeld (51 Femara, 62 placebo en 15 die van placebo naar Femara overstapten). In het algemeen was er geen significant verschil tussen behandeling met betrekking tot algehele overleving (hazard ratio 0,82; P=0,29).

Vervolgens werd de studie ongeblindeerd vervolgd en de patiënten in de placebogroep konden overstappen naar Femara, indien zij dat wensten. Na het deblinderen van de studie koos meer dan 60% van de patiënten in de placebo-arm ervoor om over te stappen naar Femara (d.w.z. “late extended adjuvant” populatie).

De uiteindelijke analyse omvatte 1551 vrouwen die van placebo naar Femara zijn overgestapt bij een mediaan van 31 maanden (12 tot 106 maanden), na voltooiing van de tamoxifen adjuvant behandeling. De mediane duur van behandeling met Femara na het overschakelen was 40 maanden.

De uiteindelijke analyse uitgevoerd bij een mediane follow-up van 62 maanden bevestigde de significante vermindering van het risico op recidief van borstkanker bij behandeling met Femara.

Tabel 6: Ziektevrije en algehele overleving (Aangepaste ITT populatie)

	Mediane opvolging 28 maanden			Mediane opvolging 62 maanden		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% BI) ² P waarde	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% BI) ² P waarde
Ziektevrije overleving (definitie per protocol)³						
Gevallen	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45, 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63, 0,89)
Incidentie ziektvrije overleving na 4 jaar	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Ziektevrije overleving inclusief elk sterfgeval						
Gevallen	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49, 0,78) 0,00003	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77, 1,03) 0,120
Incidentie ziektvrije overleving na 5 jaar	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Afstandsmetastasen						
Gevallen	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84) 0,003	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10) 0,246
Algehele overleving						
Sterfgevallen	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19) 0,291	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36) 0,175
Sterfgevallen ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)
Contralaterale borstkanker						
Invasief (totaal)	15 (0,6%)	25 (1,0%)	0,60 (0,31, 1,14) 0,117	33 (1,3%)	51 (2,0%)	0,64 ⁷ (0,41, 1,00) 0,049

HR=Hazard Ratio ; BI = Betrouwbaarheidsinterval

¹ Bij het deblinderen van de studie in 2003, schakelden 1551 patiënten uit de gerandomiseerde placebo arm (60% van de patiënten die in aanmerking kwamen voor overschakeling – i.e. ziektevrij)

Mediane opvolging 28 maanden			Mediane opvolging 62 maanden		
Letrozol	Placebo	HR (95% BI) ²	Letrozol	Placebo	HR (95% BI) ²
N=2582	N=2586	P waarde	N=2582	N=2586	P waarde

naar letrozol met een mediaan van 31 maanden na randomisatie. De hier voorgestelde analyses houden geen rekening met de selectieve overschakeling.

² Gestratificeerd per receptor-status, lymfeknoop-status en voorafgaande adjuvante chemotherapie

³ Protocoldefinitie van ziektevrije overleving: loco-regionaal recidief, afstandsmetastasen of contralaterale borstkanker

⁴ Verkennende analyse met gecensureerde opvolgingstijd op het tijdstip van de overschakeling (indien deze plaatsvond) in de placebogroep

⁵ Mediane opvolging 62 maanden

⁶ Mediane opvolging tot overschakeling (indien deze plaatsvond) 37 maanden

⁷ Odds ratio en 95% BI voor de odds ratio.

In de uiteindelijke analyse, zoals weergegeven in tabel 6, was er een grensgeval statistisch significante vermindering van de kans op een invasieve contralaterale borstkanker met Femara in vergelijking met placebo, ondanks dat 60% van de patiënten in de placebo-arm waren overgeschakeld op Femara. Er was geen significant verschil in totale overleving.

Herziene resultaten (mediane duur van follow-up was 61 maanden) van de substudie naar botdichtheid (226 patiënten gerecrueteerd) aan dat, na 2 jaar, ten opzichte van de uitgangswaarden, patiënten die letrozol kregen werden geassocieerd met grotere afnames in botdichtheid in de totale heup (mediane afname van 3,8% in heup botdichtheid vergeleken met een mediane afname van 2,0% in de placebogroep (P=0,012, aangepast voor bisfosfonaat gebruik, P=0,018)). Patiënten die letrozol kregen werden geassocieerd met een grotere afname in botdichtheid van de lumbale wervels, hoewel het niet significant verschillend was. Gelijktijdige calcium- en vitamine D-suppletie was verplicht in de botdichtheid substudie.

Herziene resultaten (mediane duur van follow-up was 62 maanden) van de Lipide substudie (347 patiënten gerecrueteerd) toonden geen significante verschillen aan tussen de Femara en placebo armen wat betreft totaal cholesterol of lipide fractie op elk moment.

In de substudie naar de kwaliteit van leven, werden kleine (<0,2 standaarddeviaties), maar statistisch significante verschillen waargenomen in de metingen van fysiek functioneren, lichamelijke pijn, vitaliteit, seksuele en vasomotorische items. Bij beperking van de analyse tot vrouwen die Femara of placebo/geen behandeling hadden gekregen voor minstens 3 jaar, waren er geen significante verschillen tussen behandelingen in *Physical Component Summary score of Mental Component Summary score*, of in elk domein score in de SF-36 schaal. Rekening houdend met alle vrouwen in de substudie en kijkend naar de individuele symptomen van de MENQOL schaal, significant meer vrouwen die Femara dan die placebo kregen hadden het meest last van (meestal in het eerste jaar van de behandeling) klachten die voortvloeien uit het verlies aan oestrogenen - opvliegers en vaginale droogheid. De klacht waar de meeste patiënten in beide behandelingsarmen last van hadden (maar significant vaker in de Femara arm dan in de placebo-arm) was pijnlijke spieren.

Eerstelijnsbehandeling:

Er is één gecontroleerde dubbelblinde studie uitgevoerd waarbij Femara (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 7:

Tabel 7 Resultaten bij een mediane follow-up van 32 maanden

Variabele		Femara n=453	Tamoxifen n=454
Tijd tot progressie	Mediaan	9,4 maanden	6,0 maanden
	(95% CI voor de mediaan)	(8,9 - 11,6 maanden)	(5,4 - 6,3 maanden)
	Hazard ratio (HR)	0,72	
	(95% CI voor HR)	(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)	
	P	0,0002	

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

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

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

Tweedelijnsbehandeling:

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

De tijd tot progressie was niet significant verschillend tussen letrozol 2,5 mg en megestrolacetaat ($P=0,07$). In vergelijking met megestrolacetaat werden statistisch significante verschillen gevonden in het voordeel van 2,5 mg letrozol voor wat betreft de algehele objectieve tumor response ratio (24% versus 16%, $P=0,04$), en de tijd tot behandelingsfalen ($P=0,04$). Tussen de twee behandelingsarmen bestond geen significant verschil wat betreft de algehele overleving ($P=0,2$).

In de tweede studie was er geen significant verschil tussen letrozol 2,5 mg en aminoglutethimide wat betreft de respons snelheid ($P=0,06$). Letrozol 2,5 mg was statistisch superieur ten opzichte van aminoglutethimide wat betreft de tijd tot progressie ($P=0,008$), tijd tot behandelingsfalen ($P=0,003$) en algehele overleving ($P=0,002$).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Letrozol wordt snel en volledig uit het maagdarmkanaal geresorbeerd (gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid: 99,9%). De absorptiesnelheid daalt licht door de aanwezigheid van voedsel (mediane t_{max} : 1 uur in nuchtere staat tegenover 2 uur na voedselinname; gemiddelde C_{max} : $129 \pm 20,3$ nmol/l in nuchtere staat tegenover $98,7 \pm 18,6$ nmol/l na voedselinname); de mate van de absorptie (AUC, oppervlakte onder de curve) verandert niet. Het geringe effect op de absorptiesnelheid wordt niet van klinisch belang geacht; letrozol kan daarom onafhankelijk van de maaltijden worden ingenomen.

Distributie

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

Biotransformatie en eliminatie

Letrozol wordt vooral metabool geklaard in de vorm van een onwerkzame carbinol-metabooliet ($Cl_m = 2,1$ l/uur); vergeleken met de doorbloeding van de lever (ca. 90 l/uur) verloopt dit proces relatief traag. Letrozol blijkt in deze metabooliet te worden omgezet door de iso-enzymen van cytochroom P450, 3A4 en 2A6. In de totale uitscheiding van letrozol speelt de vorming van kleine hoeveelheden niet-geïdentificeerde metabolieten, en directe renale eliminatie en uitscheiding met de faeces slechts een onbelangrijke rol. Binnen twee weken na toediening van 2,5 mg C^{14} -gelabeld 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 faeces. 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.

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

De farmacokinetiek van letrozol werd niet door leeftijd beïnvloed.

Bijzondere populaties

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. In een vergelijkbare studie bij personen met een uiteenlopende mate van leverinsufficiëntie lagen de gemiddelde AUC-waarden van de deelnemers 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, als vastgesteld voor mensen zonder leverinsufficiëntie. In een studie waarbij na een enkelvoudige orale dosis de farmacokinetiek van letrozol vergeleken werd enerzijds bij 8 mannelijke patiënten met levercirrose en een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score C) en anderzijds bij gezonde vrijwilligers (n=8), namen de AUC en de $t_{1/2}$ toe met respectievelijk 95 en 187%. Femara dient daarom met voorzichtigheid, en na afweging van de mogelijke risico's versus voordelen, te worden toegepast bij dergelijke patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

In een studie bij jonge ratten resulteerden de farmacologische effecten van letrozol in skeletale, neuro-endocriene en reproductieve bevindingen. Botgroei en -rijping waren afgenomen vanaf de laagste dosis (0,003 mg/kg/dag) bij mannelijke ratten en toegenomen vanaf de laagste dosis (0,003 mg/kg) bij vrouwelijke ratten. De botmineraaldichtheid (BMD) was bij mannelijke ratten niet aangetast, maar bij vrouwelijke ratten werden reversibele afnames gezien. In dezelfde studie ging verminderde vruchtbaarheid bij alle doses samen met hypertrofie van de hypofyse, testiculaire veranderingen waaronder degeneratie van het epitheel in de tubuli seminiferi en atrofie van het vrouwelijke voortplantingsstelsel. Behalve de effecten van letrozol op de botafmeting bij vrouwelijke ratten en letrozolgerelateerde morfologische veranderingen van de testes, waren alle geobserveerde effecten ten minste gedeeltelijk reversibel.

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

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

Orale toediening van letrozol aan zwangere ratten resulteerde in een lichte toename in de incidentie van een foetale misvorming bij de behandelde dieren. Het was echter niet mogelijk om aan te tonen of dit een indirect gevolg was van de farmacologische eigenschappen (remming van de oestrogeen biosynthese) of van een direct effect van letrozol zelf (zie aanbevelingen in rubrieken 4.3 Contra-indicaties en 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding).

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

Inhoud van de tabletten: lactose monohydraat, cellulose microkristallijn, maïszetmeel, natrium zetmeel glycollaat, magnesiumstearaat, en colloïdaal siliciumdioxide, watervrij.

Coating: hypromellose, talk, macrogol 8000, titaandioxide (E 171) en ijzeroxide geel (E 172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgroottes:

30 tabletten in blisterverpakkingen;

10 blisterverpakkingen van 10 tabletten: een doos van 100.

Mogelijk zijn niet alle verpakkingsgroottes op de markt.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Novartis Pharma B.V.

Raapopseweg 1

6824 DP Arnhem

Telefoon: 026-37 82 555

E-mail: mid-oncology.nlar@novartis.com

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

In het register ingeschreven onder: RVG 20755

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 24 juli 2001

Datum van de hernieuwing van de vergunning: 24 juli 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

15 december 2011