

Femara

Samenvatting van de Productkenmerken

2008-PSB/GLC-0166-s

Release date: 30 juli 2009

Status: Final

Number of pages: 1 + 16

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 een 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 tweegebrachte 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 of totdat tumor recidief optreedt. In de adjuvant behandeling is 2 jaar (mediane behandelingsduur was 25 maanden) klinische ervaring beschikbaar.

In de voortgezette adjuvant behandeling is 4 jaar (mediane behandelingsduur) klinische ervaring beschikbaar.

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

Kinderen

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 één van de hulpstoffen.
- Premenopauzale endocriene status; zwangerschap; lactatie (zie rubrieken 4.6 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 oestrogen-verlagende stof. In de adjuvant en voortgezette adjuvant setting is de mediane follow-up duur van 30 respectievelijk 49 maanden onvoldoende 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 (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

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 geneesmiddelen interacties 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 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 rubrieken 4.3 Contra-indicaties en 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

Lactatie

Femara is gecontraïndiceerd tijdens lactatie (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

Femara werd over het algemeen goed verdragen bij alle studies als eerstelijns- of tweedelijnsbehandeling van borstkanker in een gevorderd stadium en als adjuvant behandeling van borstkanker in een vroeg stadium. Ten hoogste ongeveer een derde van de patiënten die worden behandeld met Femara als gemetastaseerde behandeling, ten hoogste ongeveer 70-75% van de patiënten in de adjuvant setting (zowel in de Femara als in de tamoxifen arm) en ten hoogste ongeveer 40% van de patiënten behandeld in de voortgezette adjuvant setting (zowel in de Femara als in de placebo arm) kregen bijwerkingen. In het algemeen waren de waargenomen bijwerkingen voornamelijk mild of matig van aard. De meeste bijwerkingen kunnen worden toegeschreven aan normale farmacologische gevolgen van oestrogeen-afname (bijvoorbeeld opvliegers).

De meest gerapporteerde bijwerkingen in de klinische studies waren opvliegers, artralgie, misselijkheid en vermoeidheid. Veel bijwerkingen houden verband met de normale farmacologische gevolgen van oestrogeen-afname (bijvoorbeeld opvliegers, dunner worden van het haar en vaginale bloedingen).

Na standaard adjuvant tamoxifen zijn, gebaseerd op een mediane follow-up van 28 maanden, de volgende bijwerkingen, ongeacht hun causaliteit, significant vaker gemeld met Femara dan met placebo: opvliegers (50,7% vs. 44,3%), artralgie/artritis (28,5% vs. 23,2%) en myalgie (10,2% vs. 7,0%). De meerderheid van deze bijwerkingen werd waargenomen tijdens het eerste jaar van de behandeling. Er was een hogere maar niet-significante incidentie van osteoporose en botfracturen bij

patiënten die Femara kregen, in vergelijking met patiënten die placebo kregen (7,5% vs. 6,3% respectievelijk 6,7% vs. 5,9%).

In een herziene analyse van de voortgezette adjuvant behandeling, die is uitgevoerd bij een mediane behandelduur van 47 maanden voor letrozol en 28 maanden voor placebo, zijn de volgende bijwerkingen, ongeacht hun causaliteit, significant vaker waargenomen met Femara dan met placebo: opvliegers (60,3% vs. 52,6%), artralgie/artritis (37,9% vs. 26,8%), myalgie (15,8% vs. 8,9%). De meerderheid van deze bijwerkingen werd waargenomen gedurende het eerste jaar van de behandeling. Bij de patiënten in de placebo-arm, die overgestapt zijn naar Femara, werd een soortgelijk patroon van algemene bijwerkingen waargenomen. Er was een hogere incidentie van osteoporose en botfracturen op elk moment na randomisatie, bij patiënten die Femara kregen dan bij patiënten die placebo kregen (12,3% vs. 7,4%, respectievelijk 10,9% vs. 7,2%). Bij patiënten die overstapten naar Femara was nieuw gediagnosticeerd osteoporose op elk moment na de switch, gemeld bij 3,6% van de patiënten terwijl fracturen waren gemeld bij 5,1% van de patiënten, op elk moment na de switch.

In de adjuvant setting traden de volgende bijwerkingen op, ongeacht hun causaliteit, op elk moment na randomisatie in de Femara respectievelijk tamoxifen groep: trombo-embolische aandoeningen (1,5% vs. 3,2%, $P < 0,001$), angina pectoris (0,8% vs. 0,8%), myocardiinfarct (0,7% vs. 0,4%) en hartfalen (0,9% vs. 0,4%, $P = 0,006$).

De hieronder in Tabel 1 vermelde bijwerkingen zijn gemeld in klinische studies en post marketing ervaringen met Femara:

Tabel 1

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).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms urineweginfecties

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

Soms tumorpijn (niet van toepassing bij adjuvant en voortgezette adjuvant behandeling)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms leukopenie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak anorexie, toegenomen eetlust, hypercholesterolemie

Soms gegeneraliseerd oedeem

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

Oogaandoeningen

Soms cataract, oogirritatie, troebel zicht

Hartaandoeningen

Soms	palpataties, tachycardie
Bloedvataandoeningen	
Soms	tromboflebitis (inclusief oppervlakkige en diepe tromboflebitis), hypertensie, ischemische hartziekten
Zelden	longembolie, arteriële trombose, cerebrovasculair infarct
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	dyspnoe, hoest
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	misselijkheid, braken, dyspepsie, constipatie, diarree
Soms	abdominale pijn, stomatitis, 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, osteoporose, botfracturen
Soms	artritis
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	verhoogde frequentie van urinelozing
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	vaginale bloedingen, leukorroe, vaginale droogheid, borstpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	opvliegers, vermoeidheid inclusief asthenie
Vaak	malaise, perifeer oedeem
Soms	pyrexie, droge mucosa, dorst
Onderzoeken	
Vaak	gewichtstoename
Soms	gewichtsverlies

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

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

Bij gezonde postmenopauzale vrouwen veroorzaken eenmalige doses van 0,1, 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 steroïdproductie in de bijniere 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

In een multicenter, dubbelblinde studie werden meer dan 8000 postmenopauzale patiënten met geresecteerde receptor-positieve borstkanker in een vroeg stadium, gerandomiseerd naar één van de volgende armen:

Optie 1:

- 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

Optie 2:

- A. 5 jaar tamoxifen
- B. 5 jaar Femara

Tabel 2 laat de resultaten zien van de monotherapie armen in beide randomisatie opties en gegevens van de twee armen met switch tot maximaal 30 dagen na de switchdatum. De analyse van monotherapie versus sequentiële endocriene behandelingen zal worden uitgevoerd wanneer het vereiste aantal gebeurtenissen is bereikt.

Patiënten zijn gevolgd gedurende een mediane duur van 26 maanden, 76% van de patiënten langer dan 2 jaar en 16% (1252 patiënten) 5 jaar of langer.

Het primaire eindpunt van de studie was ziektevrije overleving, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het optreden van een loco-regionale recidief of recidief op afstand (metastasen) van de primaire aandoening, ontwikkeling van invasieve contralaterale borstkanker, optreden van een tweede primaire tumor elders dan de borst of overlijden door andere oorzaken zonder voorafgaand optreden van kanker. In vergelijking met tamoxifen verlaagt Femara het risico op recidief met 19% (hazard ratio 0,81; $P=0,003$). De 5 jaars ziektevrije overleving was 84,0% voor Femara en 81,4% voor tamoxifen. De verbetering in ziektevrije overleving met Femara werd al na 12 maanden gezien en bleef langer dan 5 jaar gehandhaafd. Femara geeft ook een significante verlaging van het risico op recidief, zowel met als zonder eerdere adjuvant chemotherapie (hazard ratio 0,72; $P=0,018$) resp. (hazard ratio 0,84; $P=0,044$).

Met betrekking tot de algehele overleving, het secundaire eindpunt, was een totaal van 358 sterfgevallen gerapporteerd (166 op Femara en 192 op tamoxifen). Er was geen significant verschil tussen de behandelingen in algehele overleving (hazard ratio 0,86; $P=0,15$). Ziektevrije overleving op afstand (metastasen op afstand), een surrogaat voor algehele overleving, verschilde significant in de gehele studie (hazard ratio 0,73; $P=0,001$) en in vooraf gespecificeerde stratificatie subgroepen. In vergelijking met tamoxifen verlaagde Femara het risico op systemisch falen significant met 17% (hazard ratio 0,82; $P=0,02$).

Echter, in contralaterale borstkanker was er een niet significant verschil behaald in het voordeel van letrozol (hazard ratio 0,61; $P=0,09$). Een verkennende analyse van de ziektevrije overleving op basis van de lymfeklierstatus liet zien dat letrozol significant superieur was aan tamoxifen in het verlagen van het recidief risico bij patiënten met lymfeklier-positieve ziekte (HR 0,71; 95% CI 0,59, 0,85; $P=0,0002$), terwijl er geen significant verschil was tussen de behandelingen bij patiënten met lymfeklier-negatieve ziekte (HR 0,98; 95% CI 0,77, 1,25; $P=0,89$). Dit verminderde voordeel bij lymfeklier-negatieve patiënten werd bevestigd door een verkennende interactie analyse ($P=0,03$).

In vergelijking met patiënten die tamoxifen kregen, hadden patiënten die Femara kregen minder secundaire maligniteiten (1,9% vs. 2,4%). Met name de incidentie van endometriumkanker was lager met Femara in vergelijking met tamoxifen (0,2% vs. 0,4%).

Zie hiervoor tabellen 2 en 3 waarin de resultaten zijn samengevat. In tabel 4 zijn de analyses samengevat waarbij de 2 sequentiële armen uit randomisatie optie 1 zijn weggelaten, d.w.z. alleen de monotherapie armen zijn in beschouwing genomen:

Tabel 2 Ziektevrije en algehele overleving (ITT populatie)

	Femara n=4003	Tamoxifen n=4007	Hazard Ratio (95 % CI)	P-waarde¹
Ziektevrije overleving (primair)				
- gebeurtenissen (protocol definitie, totaal)	351	428	0,81 (0,70, 0,93)	0,0030
Metastase vrije overleving (secundair)	184	249	0,73 (0,60, 0,88)	0,0012
Algehele overleving (secundair)				
- aantal sterfgevallen (totaal)	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	0,1546
Systemische ziektevrije overleving (secundair)	323	383	0,83 (0,72, 0,97)	0,0172
Contralaterale borstkanker (invasief) (secundair)	19	31	0,61 (0,35, 1,08)	0,0910

CI = betrouwbaarheidsinterval

¹ Logrank test, gestratificeerd naar randomisatie optie en eerder gebruik van adjuvant chemotherapie

Tabel 3 Ziektevrije en algehele overleving naar lymfeklier status en eerdere adjuvant chemotherapie (ITT populatie)

	Hazard Ratio, 95% CI voor hazard ratio	P-waarde¹
Ziektevrije overleving		
Lymfeklier status		
- Positief	0,71 (0,59, 0,85)	0,0002
- Negatief	0,98 (0,77, 1,25)	0,8875
Eerder adjuvant chemotherapie		
- Ja	0,72 (0,55, 0,95)	0,0178
- Nee	0,84 (0,71, 1,00)	0,0435
Algehele overleving		
Lymfeklier status		
- Positief	0,81 (0,63, 1,05)	0,1127
- Negatief	0,88 (0,59, 1,30)	0,5070
Eerder adjuvant chemotherapie		
- Ja	0,76 (0,51, 1,14)	0,1848
- Nee	0,90 (0,71, 1,15)	0,3951
Metastase vrije overleving		
Lymfeklier status		
- Positief	0,67 (0,54, 0,84)	0,0005
- Negatief	0,90 (0,60, 1,34)	0,5973
Eerder adjuvant chemotherapie		
- Ja	0,69 (0,50, 0,95)	0,0242
- Nee	0,75 (0,60, 0,95)	0,0184

CI = betrouwbaarheidsinterval

¹ Cox model significantie niveau

Tabel 4 “Primary Core Analysis”: Effectiviteitseindpunten volgens randomisatie optie monotherapie armen (ITT populatie)

Eindpunt	Option	Statistiek	Letrozol	Tamoxifen	
Ziektevrije overleving (primair, protocol definitie)	1	Gebeurtenissen / n HR (95% CI), <i>P</i>	100 / 1546 0,73 (0,56, 0,94), 0,0159	137 / 1548	
	2	Gebeurtenissen / n HR (95% CI), <i>P</i>	177 / 917 0,85 (0,69, 1,04), 0,1128	202 / 911	
	Overall	Gebeurtenissen / n HR (95% CI), <i>P</i>	277 / 2463 0,80 (0,68, 0,94), 0,0061	339 / 2459	
	Ziektevrije overleving (uitgezonderd secundaire maligniteiten)	1	Gebeurtenissen / n HR (95% CI), <i>P</i>	80 / 1546 0,73 (0,54, 0,97), 0,0285	110 / 1548
		2	Gebeurtenissen / n HR (95% CI), <i>P</i>	159 / 917 0,82 (0,67, 1,02), 0,0753	187 / 911
		Overall	Gebeurtenissen / n HR (95% CI), <i>P</i>	239 / 2463 0,79 (0,66, 0,93), 0,0063	297 / 2459
Metastasevrije overleving (secundair)		1	Gebeurtenissen / n HR (95% CI), <i>P</i>	57 / 1546 0,79 (0,56, 1,12), 0,1913	72 / 1548
	2	Gebeurtenissen / n HR (95% CI), <i>P</i>	98 / 917 0,77 (0,59, 1,00), 0,0532	124 / 911	
	Overall	Gebeurtenissen / n HR (95% CI), <i>P</i>	155 / 2463 0,78 (0,63, 0,96), 0,0195	196 / 2459	
	Algehele overleving (secundair)	1	Gebeurtenissen / n HR (95% CI), <i>P</i>	41 / 1546 0,86 (0,56, 1,30), 0,4617	48 / 1548
2		Gebeurtenissen / n HR (95% CI), <i>P</i>	98 / 917 0,84 (0,64, 1,10), 0,1907	116 / 911	
Overall		Gebeurtenissen / n HR (95% CI), <i>P</i>	139 / 2463 0,84 (0,67, 1,06), 0,1340	164 / 2459	

Gegeven *P*-waarde is gebaseerd op logrank test, gestratificeerd naar adjuvant chemotherapie voor elke randomisatie optie, en naar randomisatie optie en adjuvant chemotherapie voor algehele analyse.

De mediane behandelingsduur (veiligheidspopulatie) was 25 maanden, 73% van de patiënten werden langer dan 2 jaar behandeld, 22% van de patiënten langer dan 4 jaar. De mediane follow-up duur was 30 maanden voor zowel letrozol als tamoxifen.

Bijwerkingen waarvan wordt vermoed dat er een relatie is met de studiemedicatie, werden gerapporteerd bij 78% van de patiënten behandeld met letrozol vergeleken met 73% van degenen die werden behandeld met tamoxifen. De meest voorkomende bijwerkingen met Femara waren opvliegers, nachtelijk zweten, artralgie, gewichtstoename en misselijkheid. Van deze bijwerkingen kwam alleen artralgie significant vaker voor met Femara dan met tamoxifen (20% vs. 13%). Behandeling met Femara werd in verband gebracht met een hoger risico voor osteoporose (2,2% vs. 1,2% voor tamoxifen). In totaal werden cardiovasculaire/cerebrovasculaire bijwerkingen, ongeacht hun causaliteit, gemeld op elk tijdstip na randomisatie voor vergelijkbare patiëntenaantallen in beide behandelingsarmen (10,8% voor letrozol en 12,2% voor tamoxifen). Daaronder werden trombo-embolische bijwerkingen significant minder gemeld met Femara (1,5%) dan met tamoxifen (3,2%)

($P < 0,001$), terwijl hartfalen significant vaker werd gemeld met Femara (0,9%) dan met tamoxifen (0,4%) ($P = 0,006$). Onder patiënten met totaal cholesterol uitgangswaarden die binnen de normaalwaarden lagen, werd toename in totaal serumcholesterol boven 1,5 keer de bovengrens van de normaalwaarden waargenomen bij 5,4% van de patiënten in de Femara arm, vergeleken met 1,1% in de tamoxifen arm.

Voortgezette adjuvant behandeling

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

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 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 lymfeklier-status (lymfeklier-negatief, hazard ratio 0,48, $P = 0,002$; lymfeklier-positief, hazard ratio 0,61, $P = 0,002$).

Met betrekking tot algehele overleving, het secundaire eindpunt, werd een totaal van 113 doden 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). Patiënten die overstapten van placebo naar Femara hadden de adjuvant tamoxifen behandeling gestaakt gedurende een mediane periode van 31 maanden (14 tot 79 maanden).

Herziene intent-to-treat analyses werden uitgevoerd bij een mediane follow-up van 49 maanden. In de Femara-arm had ten minste 30% van de patiënten 5 jaar afgerond en 59% had ten minste 4 jaar follow-up afgerond. In de herziene analyse van ziektevrije overleving verminderde Femara het risico van borstkankerrecidief significant vergeleken met placebo (hazard ratio 0,68; 95% CI 0,55 – 0,83; $P = 0,0001$). Tevens verminderde Femara de “odds” van een nieuwe invasieve contralaterale tumor met 41%, vergeleken met placebo (odds ratio 0,59 ; 95% CI 0,36 – 0,96 ; $P = 0,03$). Er was geen significant verschil in ziektevrije overleving op afstand of algehele overleving.

Herziene resultaten (mediane duur van follow-up was 40 maanden) van de substudie naar botdichtheid (226 patiënten gerecruteerd) 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 50 maanden) van de Lipide substudie (347 patiënten gerecruteerd) toonden geen significante verschillen aan tussen de Femara en placebo armen wat betreft totaal cholesterol of lipide fractie.

In de herziene analyse van de hoofdstudie werden cardiovasculaire bijwerkingen tijdens de behandeling gemeld bij 11,1% van de patiënten in de Femara arm, vergeleken met 8,6% in de placebo

arm tot de switch. Deze bijwerkingen waren myocardinfarct (Femara 1,3%, placebo 0,9%); angina pectoris waarbij chirurgische ingreep noodzakelijk was (1,0%; placebo 0,8%), nieuw optredend of verergering van angina pectoris (Femara 1,7% vs. placebo 1,2%), trombo-embolische bijwerkingen (Femara 1,0%, placebo 0,6%) en cerebrovasculair accident (Femara 1,7% vs. placebo 1,3%).

Er waren geen significante verschillen waargenomen in de algemene fysische en mentale “summary scores”, hetgeen suggereert dat, in het algemeen, letrozol de kwaliteit van leven niet verslechtert ten opzichte van placebo. Behandelingsverschillen ten gunste van placebo werden waargenomen in beoordeling door patiënten, met name met betrekking tot lichamelijk functioneren, lichaamspijn, vitaliteit, seksuele en vasomotorische onderdelen. Hoewel deze verschillen statistisch significant waren, worden ze niet klinisch relevant geacht.

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 5:

Tabel 5 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 responsratio (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	
Mate van algeheel klinisch voordeel	CR+PR+NC ≥ 24 weken	226 (50%)	173 (38%)
	Odds ratio	1,62	
	(95% CI voor odds ratio)	(1,24 – 2,11)	
	P	0,0004	
Tijd tot behandelingsfalen	Mediaan	9,1 maanden	5,7 maanden
	(95% CI voor de mediaan)	(8,6 – 9,7 maanden)	(3,7 - 6,1 maanden)
	Hazard ratio (HR)	0,73	
	(95% CI voor HR)	(0,64 – 0,84)	
	P	< 0,0001	

Tijd tot progressie was significant langer en de response ratio was significant hoger voor letrozol dan voor tamoxifen bij patiënten met tumoren met een onbekende receptor status alsmede met een positieve receptor status. Ook was de tijd tot progressie 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 bijna twee maal langer voor Femara bij patiënten met kanker in alleen de zachte weefsels (mediaan 12,1 maanden voor Femara en 6,4 maanden voor tamoxifen), en bij patiënten met viscerale metastasen (mediaan 8,3 maanden voor Femara en 4,6 maanden voor tamoxifen). De response ratio was significant hoger voor Femara bij patiënten met kanker in alleen de zachte weefsels (50% voor Femara en 34% voor tamoxifen), en bij patiënten met viscerale metastasen (28% voor Femara en 17% 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). Femara is in verband gebracht met een betere kans op overleving tot ten minste 24 maanden. Na 24 maanden was de overlevingskans 64% voor de Femara behandelingsgroep tegen 58% voor de tamoxifengroep. De afwezigheid van een voordeel op overleving voor Femara kon worden verklaard door het “cross-over” ontwerp van de studie.

De totale duur van endocriene therapie (tijd tot chemotherapie) was significant langer bij Femara (mediaan 16,3 maanden, 95% CI 15 tot 18 maanden) dan bij tamoxifen (mediaan 9,3 maanden, 95% CI 8 tot 12 maanden) (logrank $P=0,0047$).

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.

Verdeling

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 lichaamssweefsels. Tijdens de steady state is het schijnbare verdelingsvolume ongeveer $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Metabolisering en uitscheiding

Letrozol wordt vooral metabool geklaard in de vorm van een onwerkzame carbinol-metaboliet ($Cl_m = 2,1$ l/uur); vergeleken met de doorbloeding van de lever (ca. 90 l/uur) verloopt dit proces relatief traag. Letrozol blijkt in deze metaboliet te worden omgezet door de iso-enzymen 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-metaboliet, 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 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 systemische toxiciteit of toxiciteit voor het doelorgaan.

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

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

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

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

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 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 blister verpakkingen.

Verpakkingsgroottes:

30 tabletten in blister verpakkingen;

10 blister verpakkingen 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.

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

Novartis Pharma B.V.

Raapopseweg 1

6824 DP Arnhem

Telefoon: 026-37 82 111

E-mail: mid.phnlar@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

Datum van herziening betreffende rubrieken 4.8 en 7: 30 juli 2009.