1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Femara 2,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg letrozol.

Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 61,5 mg lactose (monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Donkergeel, rond, enigszins biconvex met schuine randen. Eén zijde draagt de inscriptie “FV”, de andere “CG”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve invasieve borstkanker in een vroeg stadium.
- Voortgezette adjuvante behandeling van hormoonafhankelijke invasieve borstkanker bij postmenopauzale vrouwen die eerder standaard adjuvante tamoxifen therapie 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 postmenopauzale fase, die voorafgaand zijn behandeld met anti-oestrogenen.
- Neo-adjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve, HER-2-negatieve borstkanker voor wie chemotherapie niet geschikt is en onmiddellijk opereren niet geïndiceerd is.

De werkzaamheid bij patiënten met hormoonreceptornegatieve borstkanker is niet aangetoond.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Volwassenen en oudere patiënten
De aanbevolen dosis van Femara is 2,5 mg eenmaal per dag. Bij oudere patiënten hoeft de dosis niet te worden aangepast.

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

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

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

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

Pediatrische patiënten
Het gebruik van Femara wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten. De veiligheid en werkzaamheid van Femara bij kinderen en adolescenten tot 17 jaar oud is nog niet vastgesteld. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar en er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis
Voor patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score A of B) hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh score C) dienen nauwlettend te worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening
Femara dient oraal te worden ingenomen, met of zonder voedsel.
Een gemiste dosis moet worden genomen zodra de patiënt eraan denkt. Als het echter bijna tijd is voor de volgende dosis (binnen 2 of 3 uur), moet de gemiste dosis worden overgeslagen en moet de patiënt terugkeren naar haar normale doseringsschema. Doses mogen niet verdubbeld worden, omdat met dagelijkse doses die hoger zijn dan de aanbevolen dosis van 2,5 mg overproportionaliteit in de systemische blootstelling werd waargenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Premenopauzale endocriene status
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Menopauzale status
Bij patiënten bij wie de menopauzale status onduidelijk is, moet eerst een beoordeling van de LH-, FSH- en/of oestradiolspiegels plaatsvinden om de menopauzale status duidelijk vast te stellen voordat behandeling met Femara wordt ingesteld. Femara dient alleen aan vrouwen met een postmenopauzale endocriene status te worden gegeven.

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

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (levercirrose en Child-Pugh score C) was de systemische blootstelling en terminale halfwaardetijd 2-voudig verhoogd in vergelijking met gezonde vrijwilligers. Deze patiënten moeten daarom onder strikt toezicht gehouden worden (zie rubriek 5.2).

Effecten op het bot
Femara is een sterk oestrogeenverlagend middel. Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van osteoporose en/of fracturen, of vrouwen met een verhoogd risico op osteoporose, moet de botdichtheid vóór aanvang van de adjuvante en voortgezette adjuvante behandeling formeel beoordeeld worden en deze patiënten moeten worden gecontroleerd tijdens en na de behandeling met letrozol. Behandeling of profylaxe van osteoporose moet worden gestart zoals aangewezen en nauwkeurig gecontroleerd worden. In de adjuvante setting kan een sequentieel behandelingsschema (2 jaar letrozol gevolgd door 3 jaar tamoxifen) ook overwogen worden 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).

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het metabolisme van letrozol komt gedeeltelijk tot stand via CYP2A6 en CYP3A4. Cimetidine, een zwakke, niet-specifieke remmer van CYP450-enzymen, was niet van invloed op de concentraties van letrozol in plasma. Het effect van krachtige CYP450-remmers is onbekend.

Tot nu toe is er geen klinische ervaring met het gebruik van Femara in combinatie met oestrogenen of andere oncolytica dan tamoxifen. Tamoxifen, andere anti-oestrogenen of oestrogeenhoudende behandelingen kunnen de farmacologische actie van letrozol verminderen. Daarnaast is gebleken dat gelijktijdige toediening van tamoxifen en letrozol de concentraties van letrozol in plasma aanzienlijk verlaagt. Gelijktijdige toediening van letrozol en tamoxifen, andere anti-oestrogenen of oestrogenen dient vermeden te worden.

In vitro remt letrozol de cytochroom P450 iso-enzymen 2A6 en in geringere mate 2C19, maar de klinische betekenis is niet bekend. Voorzichtigheid is daarom geboden wanneer letrozol gelijktijdig toegediend wordt met geneesmiddelen waarvan de eliminatie voornamelijk afhankelijk is van deze iso-enzymen en waarvan de therapeutische index klein is (bv. fenytoïne, clopidogrel).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

Zwangerschap
Afgaande op ervaringen bij mensen waarbij geïsoleerde gevallen van aangeboren afwijkingen (labiale fusie, ambigue genitaliën) optraden, kan Femara aangeboren afwijkingen veroorzaken wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).
Femara is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

Borstvoeding
Het is niet bekend of letrozol/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.
Femara is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid
De farmacologische actie van letrozol is het verminderen van de oestrogeenproductie door aromataseremming. Bij premenopauzale vrouwen leidt de remming van de oestrogeensynthese tot verhoging van de feedback in de gonadotropine (LH-, FSH)-spiegels. Op hun beurt stimuleren de verhoogde FSH-spiegels de groei van follikels en kunnen ze leiden tot ovulatie.

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

Femara heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien vermoeidheid en duizeligheid zijn waargenomen en er enkele gevallen van slaperigheid zijn 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 Femara zijn hoofdzakelijk gebaseerd op gegevens verzameld uit klinische onderzoeken.

Maximaal ongeveer een derde van de patiënten die met Femara werden behandeld voor metastasen en zowel ongeveer 80% van de patiënten in de adjuvante setting als in de voortgezette adjuvante setting kregen bijwerkingen. Het merendeel van de bijwerkingen deed zich voor gedurende de eerste weken van de behandeling.

De vaakst gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken waren opvliegers, hypercholesterolemie, arthralgie, vermoeidheid, meer zweten en misselijkheid.

Belangrijke bijkomende bijwerkingen die kunnen voorkomen met Femara zijn: skeletgerelateerde voorvallen zoals osteoporose en/of botfracturen en cardiovasculaire voorvallen (met in begrip van cerebrovasculaire en trombo-embolische voorvallen). De frequentiecategorie voor deze bijwerkingen wordt beschreven in Tabel 1.

Getabuleerde lijst met bijwerkingen
De frequenties van de bijwerkingen voor Femara zijn hoofdzakelijk gebaseerd op gegevens die verzameld zijn uit klinische onderzoeken.

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

Tabel 1 Bijwerkingen
Bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie, waarbij de meest frequente eerst worden vermeld volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10000 tot < 1/1000); zeer zelden (< 1/10000), niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms:	Infectie van de urinewegen

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

Soms: Tumorpijn[1]

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: Leukopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Anafylactische reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: Hypercholesterolemie

Vaak: Verminderde eetlust, toegenomen eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: Depressie

Soms: Angst (met inbegrip van nervositeit), geïrriteerdheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn, duizeligheid

Soms: Slaperigheid, slapeloosheid, geheugenverlies, dysesthesie (met inbegrip van paresthesie, hypo-esthesie), dysgeusie, cerebrovasculair accident, carpaal tunnelsyndroom

Oogaandoeningen

Soms: Cataract, oogirritatie, wazig zicht

Hartaandoeningen

Vaak: Hartkloppingen[1]

Soms: Tachycardie, ischemische hartaandoeningen (met inbegrip van nieuwe of erger wordende angina, angina waarvoor een chirurgische ingreep nodig is, myocardinfarct en myocardischemie)

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: Opvliegers

Vaak: Hypertensie

Soms: Tromboflebitis (met inbegrip van oppervlakkige en diepe veneuze tromboflebitis),

Zelden: Longembolie, arteriële trombose, herseninfarct

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspneu, hoest

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid, dyspepsie[1], constipatie, abdominale pijn, diarree, braken

Soms: Droge mond, stomatitis[1]

Lever- en galaandoeningen

Soms: Verhoogde leverenzymen, hyperbilirubinemie, geelzucht
Niet bekend: Hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak: Hyperhidrose

Vaak: Alopecia, exantheem (met inbegrip van erythemateus, maculopapulair, psoriatiform en vesiculair exantheem), droge huid

Soms:	Pruritus, urticaria
Niet bekend:	Angio-oedeem, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak:	Artralgie
Vaak:	Myalgie, botpijn[1], osteoporose, botfracturen, artritis
Soms:	Tendinitis
Zelden:	Peesruptuur
Niet bekend:	Springvinger
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms:	Pollakisurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak:	Vaginale hemorragie
Soms:	Leukorroe, vulvovaginale droogheid, borstpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vermoeidheid (met inbegrip van asthenie, malaise)
Vaak:	Perifeer oedeem, pijn op de borst
Soms:	Algemeen oedeem, droge mucosa, dorst, pyrexie
Onderzoeken	
Vaak:	Gewicht toegenomen
Soms:	Gewicht afgenomen

[1] Bijwerkingen die enkel gemeld werden in de metastatische setting

Sommige bijwerkingen zijn met aanzienlijk verschillende frequenties gemeld bij adjuvante behandeling. De volgende tabellen bevatten informatie over significante verschillen in Femara versus monotherapie met tamoxifen en in de opeenvolgende behandelingstherapie met Femara-tamoxifen:

Tabel 2 Adjuvante monotherapie met Femara versus monotherapie met tamoxifen – bijwerkingen met significante verschillen

	Femara, incidentiepercentage		Tamoxifen, incidentiepercentage	
	N=2448		N=2447	
	Tijdens de behandeling (mediaan 5 jaar)	Op enig moment na randomisatie (mediaan 8 jaar)	Tijdens de behandeling (mediaan 5 jaar)	Op enig moment na randomisatie (mediaan 8 jaar)
Botbreuk	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Osteoporose	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Trombo-embolische voorvallen	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Myocardinfarct	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Hyperplasie/kanker van het endometrium	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%
N.B. 'Tijdens de behandeling' omvat 30 dagen na de laatste dosis. 'Enig moment' omvat de follow-upperiode na voltooiing of discontinuering van de onderzoeksbehandeling. Verschillen waren gebaseerd op risicoratio's en 95%-betrouwbaarheidsintervallen.				

Tabel 3 Opeenvolgende behandeling versus monotherapie met Femara – bijwerkingen met significante verschillen

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cardiale bijwerkingen

In de adjuvante setting, in aanvulling op de gegevens weergegeven in tabel 2, werden de volgende bijwerkingen gemeld, respectievelijk voor Femara en tamoxifen (bij een gemiddelde behandelingsduur van 60 maanden plus 30 dagen): angina waarvoor een chirurgische ingreep nodig is (1,0% vs. 1,0%); hartfalen (1,1% vs. 0,6%); hypertensie (5,6% vs. 5,7%); cerebrovasculair accident/ transiënte ischemische aanval (2,1% vs. 1,9%).
In de voortgezette adjuvante setting werden respectievelijk voor Femara (mediane duur van de behandeling 5 jaar) en voor placebo (mediane duur van de behandeling 3 jaar): angina waarvoor een chirurgische ingreep nodig is (0,8% vs. 0,6%); nieuwe of erger wordende angina (1,4% vs. 1,0%); myocardinfarct (1,0% vs. 0,7%); trombo-embolisch voorval* (0,9% vs. 0,3%); beroerte/transiënte ischemische aanval* (1,5% vs. 0,8%) gemeld.

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

Skeletgerelateerde bijwerkingen

Zie Tabel 2 voor gegevens over de veiligheid van het skelet bij adjuvante behandeling.
In de voortgezette adjuvante setting ondervonden significant meer patiënten behandeld met Femara botfracturen of osteoporose (botfracturen 10,4% en osteoporose 12,2%) dan patiënten in de placebo-arm (respectievelijk 5,8% en 6,4%). De mediane duur van de behandeling was 5 jaar voor Femara, in vergelijking met 3 jaar voor placebo.

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

Voor België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten www.fagg.be Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be e-mail: adr@fagg-afmps.be

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 categorie: Hormoontherapie. Hormoonantagonist en aanverwante stoffen: aromataseremmer, ATC-code: L02B G04.
Werkingsmechanisme
Letrozol is een niet-steroïde aromataseremmer. Het remt het enzym aromatase door een competitieve binding aan te gaan met de haemgroep van het aromatasecytochroom P450; hierdoor wordt de biosynthese van oestrogenen in alle weefsels, waar aanwezig, geremd.

Farmacodynamische effecten
Een eerste vereiste voor een gunstige tumorrespons, in gevallen waarbij de groei van het tumorweefsel afhankelijk is van de aanwezigheid van oestrogenen en endocriene therapie wordt gebruikt, is het uitschakelen van door oestrogenen teweeggebrachte stimulatie van de groei. Bij postmenopauzale vrouwen worden oestrogenen hoofdzakelijk gevormd onder invloed van de werking van het enzym aromatase, dat androgenen uit de 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.

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

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

Letrozol is een zeer specifieke remmer van de aromataseactiviteit. Er is geen remming van de steroïdproductie in de bijnieren waargenomen. Bij postmenopauzale patiënten die werden behandeld met een dagelijkse dosis letrozol van 0,1 tot 5 mg zijn geen klinisch relevante veranderingen waargenomen in de plasmaconcentraties van cortisol, aldosteron, 11-desoxycortisol, 17-hydroxyprogesteron en ACTH, of van de plasmarenineactiviteit. Uit de resultaten van de ACTH-stimulatietest, uitgevoerd na 6 en na 12 weken behandeling met dagelijkse doses van 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg en 5 mg bleek de productie van aldosteron of cortisol niet te zijn verminderd. Aanvullende toediening van glucocorticoïden en mineralocorticoïden is bijgevolg niet nodig.

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

Adjuvante behandeling
Studie BIG 1-98
BIG 1-98 was een multicenter, dubbelblinde studie waarin meer dan 8.000 postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve borstkanker in

een vroeg stadium, willekeurig één van de volgende behandelingen kregen: 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 primaire eindpunt was de ziektevrije overleving (Disease Free Survival (DFS)). Secundaire eindpunten waren de tijd tot het optreden van metastasen op afstand (TDM), de metastasen-op-afstandsvrije overleving (DDFS), de totale overleving (OS), de systemische ziektevrije overleving (SDFS), invasieve contralaterale borstkanker en de tijd tot herval van borstkanker.

Werkzaamheidsresultaten bij een mediane opvolging van 26 en 60 maanden
De gegevens in tabel 4 weerspiegelen de resultaten van de primaire kernanalyses op basis van gegevens van de monotherapie armen (A en B) en gegevens van de twee armen met overschakeling van de ene naar de andere behandeling (C en D) bij een gemiddelde behandelingsduur van 24 maanden en een gemiddelde opvolging van 26 maanden, en bij een gemiddelde behandelingsduur van 32 maanden en een gemiddelde opvolging van 60 maanden.

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

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

	Primaire Kernanalyse					
	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 (primair) - voorvallen (definitie per protocol [2])	351	428	0.81 (0.70,0.93) 0.003	585	664	0.86 (0.77,0.96) 0.008
Totale overleving (secundair) - aantal sterfgevallen	166	192	0.86 (0.70, 1.06)	330	374	0.87 (0.75, 1.01)

HR = Hazard ratio; BI = Betrouwbaarheidsinterval
[1] Logrank test, gestratificeerd volgens de randomisatie-optie en het gebruik van chemotherapie (ja/nee)
[2] DFS voorvallen: loco-regionaal herval, metastasen op afstand, invasieve contralaterale borstkanker, tweede (niet-borst) primaire maligniteit, overlijden ten gevolge van elke oorzaak zonder een eerder kankervoorval.

Resultaten bij een mediane opvolging van 96 maanden (alleen monotherapiegroepen)
De analyse van de monotherapie-armen van de langetermijn-herziening van de werkzaamheid van Femara monotherapie in vergelijking met tamoxifen-monotherapie (mediane duur van de adjuvante behandeling: 5 jaar) wordt weergegeven in Tabel 5.

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

	Femara N=2463	**Tamoxifen N=2459**	**Relatief risico[1] (95% BI)**	**P-waarde**
Ziektevrije overleving voorvallen (primair)[2]	626	698	0,87 (0,78; 0,97)	0,01
Tijd tot metastasen op afstand (secundair)	301	342	0,86 (0,74; 1,01)	0,06
Totale overleving (secundair) - sterfgevallen	393	436	0,89 (0,77; 1,02)	0,08
Gecensureerde DFS analyse[3]	626	649	0,83 (0,74; 0,92)	
Gecensureerde totale overlevingsanalyse[3]	393	419	0,81 (0,70; 0,93)	

[1] Log-rangorde-toets, gestratificeerd volgens randomisatie-optie en gebruik van chemotherapie (ja/nee)
[2] DFS voorvallen: loco-regionaal herval, metastasen op afstand, invasieve contralaterale borstkanker, tweede (niet-borst) primaire maligniteit, overlijden ten gevolge van elke oorzaak zonder een eerder kankervoorval.
[3] Waarnemingen in de tamoxifen-arm gecensureerd op de datum van de selectieve overschakeling naar letrozol

Analyse van opeenvolgende behandelingen
De analyse van opeenvolgende behandelingen heeft betrekking op de tweede primaire vraag van de studie BIG 1-98, namelijk of de opeenvolging van tamoxifen en letrozol superieur zou zijn ten opzichte van monotherapie.
Er waren geen significante verschillen in DFS, OS, SDFS of DDFS door de omschakeling ten opzichte van de monotherapie (tabel 6).

Tabel 6 Analyse van opeenvolgende behandelingen voor de ziektevrije overleving met letrozol als initieel endocrien agens (populatie van de analyse van opeenvolgende behandelingen vanaf de overschakeling)

	N	Aantal voorvallen [1]	Hazard ratio [2]	(97.5% betrouwbaarheidsinterval)	Cox model *P*-waarde
[Letrozol □] Tamoxifen	1460	254	1,03	(0.84, 1.26)	0.72
Letrozol	1464	249			

[1] Definitie per protocol, met inbegrip van tweede niet-borst primaire maligniteiten, na overschakeling/ voorbij twee jaar

[2] Aangepast volgens chemotherapiegebruik

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

Tabel 7 Analyse van opeenvolgende behandelingen vanaf randomisatie voor ziektevrije overleving (ITT-populatie van de analyse van opeenvolgende behandelingen vanaf de randomisatie)

	Letrozol □Tamoxifen	**Letrozol**
Aantal patiënten	1540	1546
Aantal patiënten met DFS voorvallen (definitie per protocol)	330	319
Hazard ratio [1] (99% BI)	1.04 (0.85, 1.27)	
	Letrozol □Tamoxifen	**Tamoxifen [2]**
Aantal patiënten	1540	1548
Aantal patiënten met DFS voorvallen (definitie per protocol)	330	353
Hazard ratio [1] (99% BI)	0.92 (0.75, 1.12)	

[1] Aangepast volgens gebruik van chemotherapie (ja/nee)
[2] 626 (40%) patiënten schakelden selectief over naar letrozol na tamoxifen arm na de opheffing van de dubbelblindheid in 2005

Studie D2407
Studie D2407 is een post-approval, open-label, gerandomiseerde, multicenter, veiligheidsstudie ontworpen om de effecten van adjuvante behandeling met letrozol en tamoxifen op de minerale botdichtheid (Bone Mineral Density (BMD)) en op het serumlipidenprofiel te vergelijken. Een totaal van 262 patiënten kregen ofwel letrozol gedurende 5 jaar ofwel tamoxifen gedurende 2 jaar gevolgd door letrozol gedurende 3 jaar.

Na 24 maanden was er een statistisch significant verschil in het primaire eindpunt: de BMD van de lumbale wervelkolom (L2-L4) vertoonde een mediane afname van 4,1% voor letrozol in vergelijking met een mediane toename van 0,3% voor tamoxifen.

Geen enkele patiënt met een normale initiële BMD werd osteoporotisch gedurende de 2 jaar behandeling. Slechts 1 patiënt met osteopenie (T-score = -1,9) bij het starten van de behandeling ontwikkelde osteoporose gedurende de behandelingsperiode (evaluatie via een centrale beoordeling).

De resultaten voor de BMD van de totale heup waren gelijkaardig aan deze voor de BMD van de lumbale wervelkolom, maar minder uitgesproken.

Er was geen significant verschil tussen de behandelingsgroepen wat betreft de incidentie van breuken – 15% in de letrozolgroep, 17% in de tamoxifengroep.

De gemiddelde totale cholesterolwaarden in de tamoxifen arm namen na 6 maanden af met 16% vergeleken met de baseline, en deze afname hield

bij de volgende bezoeken aan tot 24 maanden. In de letrozol arm bleven de totale cholesterolwaarden na verloop van tijd relatief stabiel, en dit leverde een statistisch significant verschil op, in het voordeel van tamoxifen, op elk tijdstip.

Voortgezette adjuvante behandeling (MA-17)
In een multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (MA-17) werden meer dan 5.100 postmenopauzale vrouwen met primaire borstkanker met positieve of onbekende receptorstatus, die een adjuvante behandeling met tamoxifen (4,5 tot 6 jaar) hadden afgerond, gerandomiseerd om Femara of placebo te krijgen gedurende 5 jaar.

Het primaire eindpunt was ziektevrije overleving, gedefinieerd als het interval tussen randomisatie en het eerste optreden van loco-regionaal herval, metastasen op afstand of contralaterale borstkanker.

De eerste geplande interim-analyse, bij een mediane opvolging van ongeveer 28 maanden (25% van de patiënten is opgevolgd gedurende ten miste 38 maanden), toonde aan dat Femara het risico op borstkankerherval reduceert met 42% in vergelijking met placebo (HR 0,58; 95% BI 0,45, 0,76; P=0,00003). Het voordeel in het voordeel van letrozol werd waargenomen onafhankelijk van de nodale status. Er was geen significant verschil in de totale overleving (Femara 51 doden; placebo 62; hazard ratio 0,82%; 95% BI 0,56, 1,19).
Bijgevolg werd de blindering na de eerste interim-analyse opgeheven en in een open-label manier voortgezet en de patiënten in de placebo-arm werd toegestaan naar Femara over te schakelen voor 5 jaar. Meer dan 60% van de geschikte patiënten (ziektevrij op moment van opheffing van de blindering) opteerden om over te schakelen naar Femara. De finale analyse omvatte 1551 vrouwen die overschakelden van placebo naar Femara op een mediaan van 31 maanden (bereik van 12 tot 106 maanden) na het afronden van tamoxifen adjuvante therapie. De mediane duur van de behandeling met Femara na de overschakeling was 40 maanden.

De finale analyse uitgevoerd bij een mediane opvolging van 62 maanden bevestigde de significante vermindering van het risico op borstkankerherval met Femara.

Tabel 8 Ziektevrije en totale overleving (Aangepaste ITT populatie)

	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**
Ziektevrije overleving[3]						
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)
Incidentie ziektevrije overleving na 4 jaar	94.4%	89.8%		94.4%	91.4%	
Ziektevrije overleving[3] inclusief elk overlijden						
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)
Incidentie ziektevrije overleving na 5 jaar	90.5%	80.8%		88.8%	86.7%	
Metastasen op afstand						
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)
Totale overleving						
Overlijdens	51 (2.0%)	62 (2.4%)	0.82 (0.56, 1.19)	236 (9.1%)	232 (9.0%)	1.13 (0.95, 1.36)
Overlijdens[4]	--	--	--	236[5] (9.1%)	170[6] (6.6%)	0.78 (0.64, 0.96)

HR = Hazard Ratio; BI = Betrouwbaarheidsinterval
[1] Bij het opheffen van de dubbelblindheid van de studie in 2003, schakelden 1551 patiënten uit de placebogroep (60% van de patiënten die in aanmerking kwamen voor overschakeling – i.e. ziektevrij) over 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, nodale status en voorafgaande adjuvante chemotherapie
[3] Protocoldefinitie van ziektevrije overleving: loco-regionaal herval, metastasen op afstand of contralaterale borstkanker
[4] Verkennende analyse met gecensureerde opvolgingstijd op het ogenblik van de overschakeling (indien deze plaatsvond) in de placebogroep
[5] Mediane opvolging: 62 maanden
[6] Mediane opvolging tot overschakeling (indien deze plaatsvond): 37 maanden

In de MA-17-substudie naar botdichtheid, waarin gelijktijdig calcium en vitamine D werden gegeven, vonden er grotere afnames van de BMD ten opzichte van de baseline plaats met Femara dan met placebo. Het enige statistisch significante verschil deed zich voor na 2 jaar, namelijk bij de totale heup-BMD (gemiddelde afname van 3,8% bij letrozol versus gemiddelde afname van 2,0% bij placebo).

In de MA-17-substudie naar lipiden waren er geen significante verschillen tussen letrozol en placebo in het totale cholesterolgehalte of in enige lipidefractie.

In de bijgewerkte substudie naar de levenskwaliteit waren er geen significante verschillen tussen de behandelingen in de score van de samenvatting van de fysieke componenten of de score van de samenvatting van de mentale componenten, of in welke domeinscore op de SF-36-schaal dan ook. Op de MENQOL-schaal waren er significant meer vrouwen in de Femara arm dan in de placebo arm die het meeste last hadden (meestal in het eerste jaar van de behandeling) van die symptomen die het gevolg zijn van oestrogeenverlies: opvliegingen en vaginale droogheid. Het symptoom waar de meeste patiënten in beide behandelingsarmen het meeste last van hadden was spierpijn, met een statistisch significant verschil in het voordeel van placebo.

Neoadjuvante behandeling
Er vond een dubbelblind onderzoek (PO24) plaats bij 337 postmenopauzale patiënten met borstkanker, die willekeurig werden toegewezen aan ofwel Femara 2,5 mg gedurende 4 maanden ofwel tamoxifen gedurende 4 maanden. Bij de baseline hadden alle patiënten tumoren in het stadium T2-T4c, NO-2, ER en/of PgR-positief, en geen van de patiënten zou in aanmerking zijn gekomen voor een borstsparende operatie. Op grond van de klinische beoordelingen was er een objectieve respons van 55% in de Femara arm versus 36% voor de tamoxifen arm (*P*<0,001). Dit resultaat werd consequent bevestigd door ultrasound (Femara arm 35% vs. tamoxifen 25%, *P*= 0,04) en mammografie (Femara 34% vs. tamoxifen 16%, *P*<0,001). In totaal onderging 45% van de patiënten in de Femara groep versus 35% van de patiënten in de tamoxifen groep (*P*= 0,02) een borstsparende therapie. Tijdens de 4 maanden durende preoperatieve behandelperiode had 12% van de patiënten die met Femara behandeld werden, en 17% van de patiënten die met tamoxifen behandeld werden, ziekteprogressie bij klinische beoordeling.

Eerstelijnsbehandeling
Er is één gecontroleerde, dubbelblinde studie uitgevoerd waarbij 2,5 mg Femara (letrozol) vergeleken werd met 20 mg tamoxifen als eerstelijnsbehandeling bij postmenopauzale vrouwen met borstkanker in een gevorderd stadium. Bij 907 vrouwen was letrozol superieur ten opzichte van tamoxifen wat betreft de tijd tot progressie (primair eindpunt) en de totale objectieve respons, de tijd tot behandelingsfalen en het klinische voordeel.

De resultaten worden samengevat in Tabel 9:

Tabel 9 Resultaten bij een mediane opvolging van 32 maanden

Variabele	Statistiek	Femara N=453	Tamoxifen N=454
Tijd tot progressie	Mediaan	9,4 maanden	6,0 maanden
	(95% BI voor mediaan)	(8,9, 11,6 maanden)	(5,4, 6,3 maanden)
	Relatief risico	0,72	
	(95% BI voor relatief risico)	(0,62, 0,83)	
		P< 0,0001	
Percentage voor objectieve respons	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% BI voor percentage)	(28, 36%)	(17, 25%)
	Kansverhouding	1,78	
	(95% BI voor kansverhouding)	(1,32, 2,40)	
		P=0,0002	

De tijd tot progressie was significant langer en het percentage voor de respons significant hoger voor letrozol, ongeacht of een adjuvante anti-oestrogene therapie was gegeven of niet. De tijd tot progressie was significant langer voor letrozol, ongeacht de dominante plaats van de aandoening. De mediane tijd tot progressie was 12,1 maanden voor Femara en 6,4 maanden voor tamoxifen bij patiënten met enkel een aandoening van de zachte weefsels en mediaan 8,3 maanden voor Femara en 4,6 maanden voor tamoxifen bij patiënten met viscerale metastasen.

De opzet van de studie voorzag erin dat patiënten bij progressie konden overschakelen op de andere therapie of konden stoppen met de studie. Ongeveer 50% van de patiënten schakelede over naar de andere behandelingsgroep en deze overschakeling was zo goed als volledig na 36 maanden. De mediane tijd tot overschakeling bedroeg 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 totale overleving van 34 maanden voor Femara en 30 maanden voor tamoxifen (log-rangorde-toets P=0,53, niet significant). De afwezigheid van een voordeel op totale overleving voor Femara kon worden verklaard door de overstap-opzet van de studie.

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

De tijd tot progressie was niet significant verschillend tussen 2,5 mg letrozol en megestrolacetaat (*P*=0,07). In vergelijking met megestrolacetaat werden statistisch significante verschillen waargenomen in het voordeel van 2,5 mg letrozol voor wat betreft het globale percentage voor objectieve tumorrespons (24% versus 16%, *P*=0,04) en de tijd tot behandelingsfalen (*P*=0,04). Tussen de twee behandelingsgroepen bestond geen significant verschil wat betreft de totale overleving (*P*=0,2).

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

Mannelijke borstkanker
Het gebruik van Femara bij mannen met borstkanker werd niet onderzocht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

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

Eliminatie
De schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd in plasma bedraagt ongeveer 2 tot 4 dagen. Na dagelijkse toediening van 2,5 mg worden binnen 2 tot 6 weken steady-state-spiegels bereikt. Tijdens de steady-state zijn de plasmaconcentraties ongeveer 7 maal hoger dan de concentraties gemeten na een enkelvoudige dosis van 2,5 mg, en 1,5 tot 2 maal hoger dan de steady-state-waarden die op basis van de na een enkelvoudige dosis gemeten waarden worden voorspeld. Hieruit blijkt dat de farmacokinetiek van letrozol na dagelijkse toediening van 2,5 mg niet helemaal 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.

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 was niet van invloed op de farmacokinetiek van letrozol.

Nierfunctiestoornis
In een studie met 19 vrijwilligers met een uiteenlopende nierfunctie (24-uurs creatinineklaring tussen 9 en 116 ml/min.) bleek een enkelvoudige dosis letrozol van 2,5 mg geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van letrozol. Naast bovengenoemd onderzoek, waarin de invloed van nierinsufficiëntie op letrozol werd 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 ≥ 10 ml/min). Weinig informatie is beschikbaar over patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (CLcr < 10 ml/min).

Leverfunctiestoornis
In een gelijksoortige studie bij personen met een uiteenlopende mate van de leverfunctie lagen de gemiddelde AUC-waarden van de vrijwilligers met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) 37% hoger dan die van deelnemers met een normale leverfunctie; de waarden vielen echter nog binnen het gebied, zoals vastgesteld voor personen zonder leverfunctiestoornis. In een studie waarbij na een enkelvoudige orale dosis de farmacokinetiek van letrozol vergeleken werd enerzijds bij 8 mannelijke patiënten met levercirrose en een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh 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 toegediend te worden 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 2.000 mg/kg, had letrozol een geringe acute toxiciteit. Bij honden had letrozol bij doses van 100 mg/kg een matige toxiciteit.

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

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

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

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

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

Letrozol was embryotoxisch en foetotoxisch bij zwangere ratten en konijnen na orale toediening van klinische relevante dosis. Bij ratten die levende foetussen droegen was er een stijging in de incidentie van foetale malformaties waaronder een gewelfd hoofd en fusie van de cervicale en centrale wervels. Een toegenomen incidentie van foetale malformaties werd niet gezien bij konijnen. Het is niet bekend of dit een indirect gevolg was van de farmacologische eigenschappen (inhibitie van de oestrogeen biosynthese) of een direct geneesmiddeleffect (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de tabletten
Lactosemonohydraat
Microkristallijn cellulose
Maïszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide.

Omhulling
Hypromellose (E464)
Talk
Macrogol 8000
Ttaandioxide (E 171)
Ijzeroxide geel (E 172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 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.
Verpakkingen van 10 (1x10), 14 (1x14), 28 (2x14), 30 (3x10), 100 (10x10) tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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 NV
Koutervelds straat 2
B-1831 Diegem (Machelen)

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

BE182926

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 Juni 1997
Datum van laatste verlenging: 08 Oktober 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2026

Goedkeuringsdatum FAGG: 06/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van: www.fagg-afmps.be