sollte, wenn der postmenopausale Status nicht voll etabliert ist.

Andere Abschnitte

Für die restlichen Abschnitte verabschiedete der CHMP eine einheitliche Formulierung im Einklang mit den national zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, obschon geringfügige Korrekturen vorgenommen wurden. Insbesondere wurde für Abschnitt 4.8 - Nebenwirkungen die Formulierung deutlich verkürzt und verdichtet. Die Tabelle mit den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) wurde gemäß der Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angeordnet und mehrere UAW wurden unter geeignete Systemorganklassen eingeordnet. Bezüglich der Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen stimmte der CHMP zu, die metastasierenden, adjuvanten und erweiterten adjuvanten Indikationen zu trennen. Für den Abschnitt 5.1 - Pharmakodynamische Eigenschaften wurde der Wortlaut erheblich verkürzt, um den Schwerpunkt auf Informationen zu legen, die für den verschreibenden Arzt für die zugelassenen Indikationen relevant sind. Eine Erklärung über das Fehlen von Studien über die Anwendung von Femara bei männlichem Brustkrebs wurde ebenfalls hinzugefügt.

Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage

Die Grundlage für dieses Befassungsverfahren war eine Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage. Nach Prüfung der vorgelegten Daten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, der Beurteilungsberichte des Berichterstatters und Mitberichterstatters und der wissenschaftlichen Diskussion im Ausschuss gelangte der CHMP zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Femara und zugehörige Bezeichnungen positiv ist.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Inhalt und Umfang des Befassungsverfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage.
- Die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurden auf der Grundlage der vorgelegten Unterlagen und der wissenschaftlichen Diskussion im Ausschuss bewertet –

Der CHMP empfahl die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für welche die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III für Femara und zugehörige Bezeichnungen dargelegt sind (siehe Anhang I).

Anhang III

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage

Hinweis: Diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage ist die zum Zeitpunkt der Kommissionsentscheidung gültige Fassung.

Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten die Produktinformation in Zusammenarbeit mit dem Referenzmitgliedstaat nach Bedarf aktualisieren. Daher stellen diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage nicht unbedingt den aktuellen Text dar.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{Name (Phantasiebezeichnung)} und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) Stärke
Darreichungsform
[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

[ist national auszufüllen]

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

[ist national auszufüllen]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom.
- Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.
- First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen.
- Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden.
- Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischen Eingriff nicht indiziert ist.

Bei Patientinnen mit hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom ist die Wirksamkeit nicht belegt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patientinnen

Die empfohlene Dosierung von {Name (Phantasiebezeichnung)} beträgt einmal täglich 1 Filmtablette. Bei älteren Patientinnen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

In der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms sollte die Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung festgestellt wird.

In der adjuvanten und der erweiterten adjuvanten Therapie sollte die Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} über 5 Jahre oder je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt, bis zum Tumorrezidiv fortgeführt werden.

In der adjuvanten Therapie kann auch eine sequenzielle Behandlung (2 Jahre Letrozol gefolgt von 3 Jahren Tamoxifen) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

In der neoadjuvanten Therapie sollte die Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} 4 bis 8 Monate fortgeführt werden, um eine optimale Tumorreduktion zu erreichen. Wenn die Wirksamkeit nicht ausreichend ist, sollte die Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} beendet werden und ein chirurgischer Eingriff geplant und/oder andere Behandlungsoptionen mit der Patientin besprochen werden.

Kinder und Jugendliche

{Name (Phantasiebezeichnung)} wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von {Name (Phantasiebezeichnung)} bei Kindern und Jugendlichen bis zu 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es sind nur wenige Daten verfügbar und es kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Niereninsuffizienz

Bei Patientinnen mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 10 ml/min ist keine Dosisanpassung von {Name (Phantasiebezeichnung)} erforderlich. Bei Patientinnen mit einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min sind keine ausreichenden Daten verfügbar (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh A oder B) ist keine Dosisanpassung von {Name (Phantasiebezeichnung)} erforderlich. Bei Patientinnen mit schwerer Leberinsuffizienz sind unzureichende Daten verfügbar. Patientinnen mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) ist eine engmaschige Überwachung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

{Name (Phantasiebezeichnung)} kann mit oder ohne Nahrung oral eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Prämenopausaler Hormonstatus
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Menopausaler Status

Bei Patientinnen, deren postmenopausaler Status unklar erscheint, müssen vor Behandlungsbeginn mit {Name (Phantasiebezeichnung)} das luteinisierende Hormon (LH), das follikelstimulierende Hormon (FSH) und/oder die Östradiol-Spiegel bestimmt werden. Nur Frauen mit einem postmenopausalen Hormonstatus dürfen {Name (Phantasiebezeichnung)} erhalten.

Niereninsuffizienz

{Name (Phantasiebezeichnung)} wurde nicht an einer ausreichenden Anzahl von Patientinnen mit einer Kreatinin-Clearance von < 10 ml/min geprüft. Das mögliche Risiko und der mögliche Nutzen bei solchen Patientinnen sollten vor der Einnahme von {Name (Phantasiebezeichnung)} sorgfältig in Erwägung gezogen werden.

Leberinsuffizienz

Bei Patientinnen mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh C) waren die systemische Exposition und die terminale Halbwertszeit im Vergleich zu gesunden Probanden ungefähr zweifach erhöht. Diese Patientinnen sind daher engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2).

Auswirkungen auf die Knochen

{Name (Phantasiebezeichnung)} bewirkt eine starke Senkung des Östrogen-Spiegels. Bei Frauen mit Osteoporose und/oder Frakturen in der Anamnese oder mit einem erhöhten Osteoporoserisiko sollte vor Beginn der adjuvanten und erweiterten adjuvanten Behandlung die Knochendichte gemessen

werden. Diese Frauen sollten während und nach der Behandlung mit Letrozol im Hinblick auf die Entwicklung einer Osteoporose beobachtet werden. Wenn erforderlich, sollte die Prophylaxe oder Behandlung einer Osteoporose initiiert und sorgfältig überwacht werden. Bei der adjuvanten Therapie kann, abhängig vom Sicherheitsprofil der Patientin, auch ein sequenzielles Behandlungsschema (2 Jahre Letrozol gefolgt von 3 Jahren Tamoxifen) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1).

Weitere Warnhinweise

Die gleichzeitige Gabe von {Name (Phantasiebezeichnung)} mit Tamoxifen, anderen Antiöstrogenen oder östrogenhaltigen Therapien sollte vermieden werden, weil diese Substanzen die pharmakologische Wirkung von Letrozol verringern könnten (siehe Abschnitt 4.5).

{Name (Phantasiebezeichnung)} enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Letrozol wird teilweise über CYP2A6 und CYP3A4 metabolisiert. Cimetidin, ein schwacher, unspezifischer Inhibitor von CYP450-Enzymen beeinflusste die Plasmakonzentrationen von Letrozol nicht. Der Wirkung von starken CYP450-Inhibitoren ist unbekannt.

Zurzeit gibt es, außer für Tamoxifen, keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von {Name (Phantasiebezeichnung)} in Kombination mit Östrogenen oder anderen Antitumormitteln. Tamoxifen, andere Antiöstrogene oder östrogenhaltige Therapien könnten die pharmakologische Wirkung von Letrozol vermindern. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Tamoxifen und Letrozol die Plasmakonzentration von Letrozol deutlich verringert. Die gleichzeitige Gabe von Letrozol mit Tamoxifen, anderen Antiöstrogenen oder Östrogenen sollte vermieden werden.

Letrozol hemmt *in vitro* die Cytochrom-P-450-Isoenzyme 2A6 und, in geringem Maße, 2C19. Die klinische Relevanz hiervon ist aber unbekannt. Daher sollte die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, deren Elimination hauptsächlich von diesen Isoenzymen abhängt und die eine enge therapeutische Breite haben (z. B. Phenytoin, Clopidogrel), mit Vorsicht erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im perimenopausalen Status oder im gebärfähigen Alter

{Name (Phantasiebezeichnung)} darf nur bei Frauen mit eindeutig festgestelltem postmenopausalen Status angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Da Berichte von Frauen vorliegen, die während einer Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} die ovarielle Funktion wiedererlangten, obwohl zu Behandlungsbeginn ein eindeutiger postmenopausaler Status vorgelegen hat, muss der Arzt eine angemessene Kontrazeption diskutieren, wenn dies erforderlich ist.

Schwangerschaft

Aufgrund von Erfahrungen am Menschen, bei denen in isolierten Fällen Geburtsdefekte (zusammengewachsene Lippen, nicht eindeutige Genitalien) auftraten, besteht der Verdacht, dass die Anwendung von {Name (Phantasiebezeichnung)} während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen auslösen könnte. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

{Name (Phantasiebezeichnung)} ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Letrozol und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

{Name (Phantasiebezeichnung)} ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die pharmakologische Wirkung von Letrozol beruht auf einer Reduktion der Östrogenproduktion durch eine Hemmung der Aromatase. Bei prämenopausalen Frauen führt die Hemmung der Östrogensynthese zu einer Zunahme der Gonadotropin-Spiegel (LH, FSH). Erhöhte FSH-Spiegel stimulieren das Follikelwachstum und können eine Ovulation auslösen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

{Name (Phantasiebezeichnung)} hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da unter der Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} Müdigkeit und Schwindel sowie gelegentlich Schläfrigkeit beobachtet wurden, ist Vorsicht angezeigt bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Angabe der Häufigkeit von Nebenwirkungen durch {Name (Phantasiebezeichnung)} basiert vor allem auf Daten aus klinischen Studien.

Bei etwa bis zu einem Drittel der mit {Name (Phantasiebezeichnung)} behandelten Patientinnen im metastasierten Stadium und bei etwa 80% der Patientinnen in der adjuvanten und erweiterten adjuvanten Therapie traten Nebenwirkungen auf. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen trat während der ersten Behandlungswochen auf.

Die am häufigsten in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen, Hypercholesterinämie, Arthralgie, Müdigkeit, verstärktes Schwitzen und Übelkeit.

Wichtige zusätzliche Nebenwirkungen, die unter {Name (Phantasiebezeichnung)} auftreten können, sind: Skelett-Ereignisse wie z. B. Osteoporose und/oder Knochenfrakturen und kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich zerebrovaskuläre und thromboembolische Ereignisse). Die Häufigkeiten dieser Ereignisse sind in Tabelle 1 beschrieben.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Angabe der Häufigkeit von Nebenwirkungen durch {Name (Phantasiebezeichnung)} basiert vor allem auf Daten aus klinischen Studien.

Die folgenden in Tabelle 1 aufgelisteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden in klinischen Studien und im Rahmen der allgemeinen Anwendung von {Name (Phantasiebezeichnung)} nach der Zulassung berichtet:

Tabelle 1

Die unerwünschten Ereignisse sind unter den jeweiligen Überschriften entsprechend ihrer Häufigkeit aufgelistet, beginnend mit der größten Häufigkeit. Die folgende Einteilung wird verwendet: Sehr häufig: $\geq 10\%$; häufig: $\geq 1\% - < 10\%$; gelegentlich: $\geq 0,1\% - < 1\%$; selten: $\geq 0,01\% - < 0,1\%$; sehr selten: $< 0,01\%$, nicht bekannt (kann auf der Grundlage der vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Gelegentlich: Harnwegsinfektionen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)
Gelegentlich: Tumorschmerzen ¹
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Gelegentlich: Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktion

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hypercholesterinämie

Häufig: Appetitlosigkeit, erhöhter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression

Gelegentlich: Angststörungen (einschließlich Nervosität), Reizbarkeit

Erkrankungen des Nervensystem

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

Gelegentlich: Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Gedächtnisstörungen, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesie und Hypästhesie), Geschmacksstörungen, zerebrovaskulärer Insult

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Katarakt, Augenreizung, verschwommenes Sehen

Herzkrankungen

Gelegentlich: Herzklopfen¹, Tachykardie, ischämische kardiale Ereignisse (einschließlich neue oder sich verschlechternde Angina, Angina mit der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention, Herzinfarkt, myokardiale Ischämie)

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hitzewallungen

Häufig: Bluthochdruck

Gelegentlich: Thrombophlebitis (einschließlich oberflächiger und tiefer Venenthrombophlebitis)

Selten: Lungenembolie, arterielle Thrombose, Hirninfarkt

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Atemnot, Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Übelkeit, Dyspepsie¹, Obstipation, abdominale Schmerzen, Diarrhö, Erbrechen

Gelegentlich: Mundtrockenheit, Stomatitis¹

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg der Leberenzymwerte

Nicht bekannt: Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Schweißausbrüche

Häufig: Alopezie, Hautausschlag (einschließlich erythematösem, makulopapulösem, psoriasiformem und vesikulärem Hautausschlag), trockene Haut

Gelegentlich: Pruritus, Urtikaria

Nicht bekannt: Angioödeme, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Arthralgie

Häufig: Myalgie, Knochenschmerzen¹, Osteoporose, Knochenfrakturen

Gelegentlich: Arthritis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Vermehrte Miktion

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Vaginalblutung

Gelegentlich: Vaginaler Ausfluss, trockene Vagina, Brustschmerzen

Allgemeine Erkrankungen

Sehr häufig: Müdigkeit (einschließlich Schwächegefühl, Unwohlsein)

Häufig: Periphere Ödeme

Gelegentlich: Allgemeine Ödeme, trockene Schleimhäute, Durstgefühl, Fieber

Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme

Gelegentlich: Gewichtsverlust

¹ Nebenwirkungen, die nur im metastasierten Stadium berichtet wurden.

Einige Nebenwirkungen wurden in der adjuvanten Therapie mit deutlich unterschiedlichen

Häufigkeiten berichtet. Die folgenden Tabellen geben Informationen zu signifikanten Unterschieden in der Monotherapie von {Name (Phantasiebezeichnung)}- vs. einer Tamoxifen-Monotherapie und in der sequenziellen {Name (Phantasiebezeichnung)}-Tamoxifen-Therapie:

Tabelle 2 Adjuvante {Name (Phantasiebezeichnung)}-Monotherapie vs. Tamoxifen-Monotherapie – Nebenwirkungen mit signifikanten Unterschieden

	Häufigkeit unter {Name (Phantasiebezeichnung)}	Häufigkeit unter Tamoxifen
Knochenbrüche	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporose	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Thromboembolische Ereignisse	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Myokardinfarkt	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Endometriumhyperplasie/Endometriumkrebs	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)

Hinweis: Mediane Behandlungsdauer 60 Monate. Der Berichtszeitraum beinhaltet den Behandlungszeitraum plus 30 Tage Nachbeobachtung.
Die Prozentangabe in der Klammer ist die Häufigkeit des Ereignisses zu jedem Zeitpunkt nach der Randomisierung, einschließlich der Beobachtungszeit nach Beendigung der Studie. Der Follow-up betrug im Median 73 Monate.

Tabelle 3 Sequenztherapie vs. {Name (Phantasiebezeichnung)}-Monotherapie – Nebenwirkungen mit signifikanten Unterschieden

	{Name (Phantasiebezeichnung)}-Monotherapie	{Name (Phantasiebezeichnung)}-> Tamoxifen	Tamoxifen-> {Name (Phantasiebezeichnung)}
Knochenbrüche	9,9%	7,6%*	9,6%
Proliferative Erkrankungen des Endometriums	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hypercholesterinämie	52,5%	44,2%*	40,8%*
Hitzewallungen	37,7%	41,7%**	43,9%**
Vaginalblutungen	6,3%	9,6%**	12,7%**

* Signifikant niedriger als unter einer {Name (Phantasiebezeichnung)}-Monotherapie
** Signifikant höher als unter einer {Name (Phantasiebezeichnung)}-Monotherapie
Hinweis: Berichtszeitraum ist gleich Behandlungszeitraum oder innerhalb von 30 Tagen nach Beendigung der Behandlung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kardiale Nebenwirkungen

Bei der adjuvanten Therapie wurden zusätzlich zu den Angaben in Tabelle 2 die folgenden Nebenwirkungen mit {Name (Phantasiebezeichnung)} bzw. Tamoxifen (mediane Behandlungsdauer: 60 Monate + 30 Tage) berichtet: Angina mit der Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs (1,0% vs. 1,0%); Herzversagen (1,1% vs. 0,6%); Hypertonie (5,6% vs. 5,7%); zerebrovaskulärer Vorfall/TIA (2,1% vs. 1,9%).

Bei der erweiterten adjuvanten Therapie mit {Name (Phantasiebezeichnung)} (mediane Behandlungsdauer: 5 Jahre) bzw. Placebo (mediane Behandlungsdauer: 3 Jahre) wurden berichtet: Angina mit der Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs (0,8% vs. 0,6%); neu auftretende oder Verschlechterung einer Angina (1,4% vs. 1,0%); Herzinfarkt (1,0% vs. 0,7%); thromboembolische Ereignisse* (0,9% vs. 0,3%); Schlaganfall/TIA* (1,5% vs. 0,8%).

Die mit einem * markierten Ereignisse waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen statistisch signifikant unterschiedlich.

Das Skelett betreffende Nebenwirkungen

Zu den das Skelett betreffende Sicherheitsdaten aus der adjuvanten Therapie wird auf Tabelle 2 verwiesen.

Bei der erweiterten adjuvanten Therapie kam es signifikant bei mehr Patientinnen unter {Name (Phantasiebezeichnung)} zu einer Knochenfraktur oder Osteoporose (Knochenfrakturen: 10,4 % und Osteoporose: 12,2 %) als unter Placebo (5,8% bzw. 6,4%). Die mediane Behandlungsdauer betrug 5 Jahre für {Name (Phantasiebezeichnung)} und 3 Jahre für Placebo.

4.9 Überdosierung

Über einzelne Fälle einer Überdosierung von {Name (Phantasiebezeichnung)} ist berichtet worden.

Eine spezifische Behandlung der Überdosierung ist nicht bekannt. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie. Hormonantagonist und Aromatase-Inhibitor, ATC-Code: L02BG04.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Die Ausschaltung der östrogenbedingten Wachstumsstimulation ist eine Voraussetzung dafür, dass eine Tumorerkrankung, bei der das Tumorstadium östrogenabhängig ist und bei der eine endokrine Therapie verwandt wird, auf die Behandlung anspricht. Bei Frauen nach der Menopause wird Östrogen hauptsächlich durch das Enzym Aromatase gebildet, das Androgene aus der Nebenniere, vor allem Androstendion und Testosteron, in Östron und Östradiol umwandelt. Die Unterdrückung der Östrogenbiosynthese in peripheren Geweben und im Tumorgewebe selbst kann daher durch die spezifische Hemmung des Enzyms Aromatase erreicht werden.

Letrozol ist ein nicht steroidaler Aromatase-Inhibitor, der die Aromatase durch kompetitive Bindung an das Häm des Cytochrom-P450 der Aromatase hemmt und dadurch die Östrogenbiosynthese in allen Geweben reduziert, wo sie vorkommt.

Bei gesunden Frauen nach der Menopause verringert Letrozol in Einzeldosen von 0,1 mg, 0,5 mg und 2,5 mg die Serumspiegel von Östron um 75–78% und von Östradiol um 78% gegenüber dem Ausgangswert. Der maximale Effekt wird innerhalb von 48–78 Stunden erreicht.

Bei postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs in fortgeschrittenem Stadium verringern Tagesdosen von 0,1 bis 5 mg die Plasmaspiegel von Östradiol, Östron und Östronsulfat aller behandelten Patientinnen um 75–95% gegenüber dem Ausgangswert. Bei einer Dosierung von 0,5 mg und darüber liegen viele Werte von Östron und Östronsulfat unter der Nachweisgrenze; mit diesen Dosen wurde also eine stärkere Östrogenverminderung erreicht. Die Unterdrückung der Östrogenbiosynthese hielt während der Behandlung in allen Fällen an.

Letrozol ist ein hoch spezifischer Hemmer der Aromatase-Aktivität. Eine Unterdrückung der Steroidproduktion der Nebenniere wurde nicht beobachtet. Bei postmenopausalen Patientinnen, die Letrozol in Tagesdosen von 0,1 bis 5 mg erhielten, wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Cortisol, Aldosteron, 11-Deoxycortisol, 17-Hydroxyprogesteron und ACTH oder der Plasmarenin-Aktivität festgestellt. Der nach 6 und 12 Wochen der Behandlung mit Tagesdosen von 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg und 5 mg durchgeführte ACTH-Stimulationstest ergab keine Abschwächung der Aldosteron- oder Cortisolproduktion. Eine Substitution von Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden ist daher nicht erforderlich.

Bei gesunden postmenopausalen Frauen, die Einzeldosen von 0,1 mg, 0,5 mg und 2,5 mg Letrozol erhielten, wurden keine Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Androgenen (Androstendion und Testosteron) gefunden. Bei postmenopausalen Patientinnen, die mit Tagesdosen von 0,1 bis 5 mg behandelt wurden, wurden keine Veränderungen der Plasmakonzentration von Androstendion gefunden. Daraus geht hervor, dass die Hemmung der Östrogenbiosynthese nicht zu einer Akkumulation der androgenen Vorstufen führt. Die Plasmakonzentrationen von LH und FSH werden bei Patientinnen, die Letrozol erhalten, nicht beeinträchtigt; dies gilt auch für die Schilddrüsenfunktion, wie sich anhand von TSH-, T₄- und T₃-Werten zeigte.

Adjuvante Therapie

Studie BIG 1-98

BIG 1-98 war eine multizentrische, doppelblinde Studie, in der über 8.000 postmenopausale Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom in einen der folgenden Studienarme randomisiert wurden: A. Tamoxifen für 5 Jahre; B. {Name (Phantasiebezeichnung)} für 5 Jahre; C. Tamoxifen für 2 Jahre, gefolgt von {Name (Phantasiebezeichnung)} für 3 Jahre; D. {Name (Phantasiebezeichnung)} für 2 Jahre, gefolgt von Tamoxifen für 3 Jahre.

Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur Fernmetastasierung (TDM), das fernmetastasenfreie Überleben (DDFS), das Gesamtüberleben (OS), das systemerkrankungsfreie Überleben (SDFS), das Auftreten eines invasiven kontralateralen Mammakarzinoms sowie die Zeit bis zur Rezidivierung des Mammakarzinoms.

Ergebnisse zur Wirksamkeit nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 26 und 60 Monaten

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der primären Hauptanalyse (PCA) basierend auf den Daten der Monotherapie-Arme A und B sowie Daten aus den zwei Umstellungsgruppen (C und D) bei einer medianen Behandlungsdauer von 24 Monaten und einem medianen Beobachtungszeitraum von 26 Monaten sowie einer medianen Behandlungsdauer von 32 Monaten und einem medianen Beobachtungszeitraum von 60 Monaten dargestellt.

Die 5-Jahres-DFS-Rate betrug 84% für {Name (Phantasiebezeichnung)} und 81,4% für Tamoxifen.

Tabelle 4 Primäre Hauptanalyse: Krankheitsfreies und Gesamtüberleben bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 26 und 60 Monaten (ITT-Population)

	Primäre Hauptanalyse					
	Beobachtungszeitraum (Median) 26 Monate			Beobachtungszeitraum (Median) 60 Monate		
	{Name (Phantasie- bezeichnung)} n=4003	Tamoxifen n=4007	HR ¹ (95%-KI) p	{Name (Phantasie- bezeichnung)} n=4003	Tamoxifen n=4007	HR ¹ (95%-KI) p
Erkrankungsfreies Überleben (primär) - Ereignisse (Prüfplan- Definition ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Gesamtüberleben (sekundär) Todesfälle	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

HR = Hazard-Ratio; KI = Konfidenzintervall

¹ Log-Rank-Test: Stratifiziert nach Randomisierungsoption und vorangegangener adjuvanter Chemotherapie (ja/nein)

² DFS-Ereignisse: Örtliches Wiederauftreten, Fernmetastasen, invasives kontralaterales Mammakarzinom, weitere (nicht im Bereich der Brust liegende) primäre Tumorerkrankung, Tod jeglicher Ursache ohne vorhergehendes Krebsereignis.

Ergebnisse nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 73 Monaten (nur Monotherapie-Arme)

Die Analyse der Monotherapie-Arme (MAA) zur Langzeitwirksamkeit einer {Name (Phantasiebezeichnung)}-Monotherapie im Vergleich zu Placebo (mediane Behandlungsdauer

5 Jahre) ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5 Analyse der Monotherapie-Arme: Krankheitsfreies und Gesamtüberleben nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 73 Monaten (ITT-Population)

	{Name (Phantasiebezeichnung)} n=2463	Tamoxifen n=2459	Hazard-Ratio ¹ (95%-KI)	p-Wert
Krankheitsfreies Überleben (primär) ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Zeit bis zur Fernmetastasierung (sekundär)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Gesamtüberleben (sekundär) - Todesfälle	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
Zensierte Analyse von DFS ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
Zensierte Analyse des Gesamtüberlebens ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

¹ Log-Rank-Test, stratifiziert nach Randomisierungsoption und vorangegangener adjuvanter Chemotherapie (ja/nein)

² DFS-Ereignisse: Örtliches Wiederauftreten, Fernmetastasen, invasives kontralaterales Mammakarzinom, weitere (nicht im Bereich der Brust liegende) primäre Tumorerkrankung, Tod jeglicher Ursache ohne vorhergehendes Krebsereignis.

³ Beobachtungen im Tamoxifen-Arm. Zensiert zum Zeitpunkt des Wechsels auf Letrozol.

Sequenztherapie-Analyse (STA)

Die Analyse der Sequenztherapie (STA) befasste sich mit der zweiten primären Fragestellung von BIG 1-98, nämlich ob eine alternierende Behandlung von Tamoxifen und Letrozol einer Monotherapie überlegen ist. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich DFS, OS, SDFS, oder DDFS nach der Umstellung im Vergleich zur Monotherapie (Tabelle 6).

Tabelle 6 Analyse der Sequenztherapie hinsichtlich krankheitsfreiem Überleben mit Letrozol als initialer endokriner Therapie (STA-Switch-Population)

	N	Anzahl der Ereignisse ¹	Hazard-Ratio ²	(97,5%-KI)	Cox-Model p-Wert
[Letrozol →]Tamoxifen	1460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
Letrozol	1463	178			

1 Im Protokoll definiert, einschließlich weitere primäre Tumorerkrankung (nicht im Bereich der Brust liegend) nach der Umstellung/nach über 2 Jahren

2 Adjustiert nach vorangegangener Chemotherapie

Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich DFS, OS, SDFS oder DDFS in irgendeiner STA bei den randomisierten paarweisen Vergleichen (Tabelle 7).

Tabelle 7 Sequenztherapie-Analyse nach Randomisierung (STA-R) des krankheitsfreien Überlebens (ITT-STA-R-Population)

	Letrozol → Tamoxifen	Letrozol
Anzahl Patientinnen	1540	1546
Patientinnen mit DFS-Ereignis (laut Prüfplan)	236	248
Hazard-Ratio ¹ (99%-KI)	0,96 (0,76; 1,21)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen²
Anzahl Patientinnen	1540	1548
Patientinnen mit DFS-Ereignis (laut Prüfplan)	236	269
Hazard-Ratio ¹ (99%-KI)	0,87 (0,69; 1,09)	

¹ Adjustiert nach vorhergehender Chemotherapie (ja/nein)

² 624 (40 %) der Patientinnen wechselten zu Letrozol, nachdem der Tamoxifen-Arm 2005 entblindet wurde.

Studie D2407

Studie D2407 ist eine offene, randomisierte, multizentrische Studie nach der Zulassung. Sie wurde geplant, um die Wirkung einer adjuvanten Therapie von Letrozol und Tamoxifen auf die Knochenmineraldichte (BMD) und auf Serum-Lipid-Profile zu vergleichen. Insgesamt wurden 262 Patientinnen entweder auf Letrozol über 5 Jahre oder auf Tamoxifen über 2 Jahre gefolgt von 3 Jahren Letrozol randomisiert.

Nach 24 Monaten bestand ein statistisch signifikanter Unterschied im primären Endpunkt. Die Lendenwirbelsäule zeigte im Median einen Verlust von 4,1% unter {Name (Phantasiebezeichnung)}, während im Tamoxifen-Arm eine Zunahme von 0,3% beobachtet wurde.

Keine Patientin mit einer BMD im Normbereich zu Beginn der Behandlung entwickelte während der 2 Jahre Behandlung eine Osteoporose. Lediglich eine Patientin mit Osteopenie zu Behandlungsbeginn (T-Wert von -1,9) entwickelte während der Behandlung eine Osteoporose (zentrale Bewertung).

Die Ergebnisse für Gesamt-BMD der Hüfte waren ähnlich wie für die Lendenwirbelsäule, aber weniger ausgeprägt.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Frakturrate (15% in der Letrozol-Gruppe und 17% in der Tamoxifen-Gruppe).

Das Gesamt-Cholesterin nahm im Median in der Tamoxifen-Gruppe nach 6 Monaten im Vergleich zu Behandlungsbeginn um 16% ab. Diese Abnahme blieb bei den folgenden Visiten bis zu 24 Monate erhalten. In der Letrozol-Gruppe war der Gesamt-Cholesterin-Spiegel über die Zeit relativ konstant. Daher ergab sich zu jedem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tamoxifen.

Erweiterte adjuvante Therapie (MA-17)

In einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie (MA-17) wurden mehr als 5.100 postmenopausale Frauen mit primärem Mammakarzinom mit rezeptor-positivem oder unbekanntem Rezeptorstatus nach einer 4,5- bis 6-jährigen adjuvanten Tamoxifen-Therapie 5 Jahre entweder mit {Name (Phantasiebezeichnung)} oder Placebo behandelt.

Der primäre Endpunkt war DFS, definiert als die Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Lokales Wiederauftreten, Fernmetastasen oder kontralaterales Mammakarzinom.

Die erste geplante Interimsanalyse wurde nach einer medianen Beobachtungszeit von 28 Monaten

(25% der Patientinnen wurden mindestens 38 Monate beobachtet) durchgeführt. Sie zeigte, dass {Name (Phantasiebezeichnung)} signifikant das Risiko für das Wiederauftreten des Krebses im Vergleich zu Placebo um 42% reduziert (HR 0,58; 95%-KI 0,45; 0,76; $p=0,00003$). Der Vorteil zugunsten von Letrozol war unabhängig vom Nodalstatus. Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich OS: (unter {Name (Phantasiebezeichnung)} 51 Todesfälle; unter Placebo 62; HR 0,82; 95%-KI 0,56; 1,19).

Von daher wurde die Studie nach der ersten Interimsanalyse entblindet und als offene Studie weitergeführt. Patientinnen in der Placebo-Gruppe konnten bis zu 5 Jahre auf {Name (Phantasiebezeichnung)} wechseln. Über 60% der in Frage kommenden Patientinnen (krankheitsfrei zum Zeitpunkt der Entblindung), entschieden sich für einen Wechsel auf {Name (Phantasiebezeichnung)}. Die finale Analyse schloss 1.551 Frauen ein, die im Median 31 Monate (12 bis 106 Monate) nach Beendigung der adjuvanten Therapie mit Tamoxifen von Placebo auf {Name (Phantasiebezeichnung)} wechselten. Im Median betrug die Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} nach dem Wechsel noch 40 Monate.

Die finale Analyse, die nach einer medianen Beobachtungszeit von 62 Monaten durchgeführt wurde, bestätigte die signifikante Reduktion des Risikos zum erneuten Auftreten von Brustkrebs durch {Name (Phantasiebezeichnung)}.

Tabelle 8 Krankheitsfreies und Gesamtüberleben (modifizierte ITT-Population)

	Beobachtungszeit 28 Monate (Median)			Beobachtungszeit 62 Monate (Median)		
	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95%-KI) ² p-Wert	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95%-KI) ² p-Wert
Krankheitsfreies Überleben³						
Ereignisse	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45; 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63; 0,89)
DFS-Rate nach 4 Jahren	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
DFS, einschließlich Tod jeder Ursache						
Ereignisse	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77; 1,03)
DFS-Rate nach 5 Jahren	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Fernmetastasen						
Ereignisse	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70; 1,10)
Gesamtüberleben						
Todesfälle	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Todesfälle ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = Hazard-Ratio; KI = Konfidenzintervall

¹ Als die Studie 2003 entblindet wurde, wechselten, im Median 31 Monate nach der Randomisierung, 1.551 Patienten aus dem Placebo-Arm (60 % der für einen Wechsel in Frage kommenden Patientinnen – d.h. sie waren krankheitsfrei) in den Letrozol-Arm. Die hier gezeigte Analyse ignoriert das selektive Cross-over.

² Stratifiziert nach Rezeptorstatus, Nodalstatus und vorhergehender adjuvanter Chemotherapie.

³ Definition von krankheitsfreiem Überleben nach Studienprotokoll: Wiederauftreten am selben Ort, Fernmetastasen oder kontralateraler Brustkrebs.

⁴ Explorative Analyse, zensierter Follow-up zum Zeitpunkt des Wechsels (falls zutreffend) im Placebo-Arm.

⁵ Beobachtungszeitraum im Median: 62 Monate.

⁶ Beobachtungszeitraum im Median bis zum Wechsel (falls zutreffend): 37 Monate.

In der MA-17-Knochen-Substudie, in der gleichzeitig Kalzium und Vitamin D gegeben wurden, nahm die Knochendichte im Vergleich zum Behandlungsbeginn unter {Name (Phantasiebezeichnung)} im Vergleich zu Placebo stärker ab. Der einzige statistisch signifikante Unterschied trat nach 2 Jahren auf und betraf die Gesamt-Knochendichte der Hüfte (Letrozol: Abnahme im Median um 3,8% vs. Placebo: Abnahme im Median um 2,0%).

In der MA-17-Lipid-Substudie gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Letrozol und Placebo hinsichtlich Gesamt-Cholesterin oder irgendeiner anderen Lipid-Fraktion.

In der aktualisierten Substudie zur Lebensqualität gab es beim „Physical Component Summary Score“, beim „Mental Component Summary Score“ oder bei irgendeinem anderen Score im SF-36 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. In der MENQOL-Skala waren signifikant mehr Frauen im {Name (Phantasiebezeichnung)}-Arm als unter Placebo (im Allgemeinen während des ersten Behandlungsjahres) durch die Symptome einer Östrogensenkung -Hitzewallungen und trockene Scheide- beeinträchtigt. Das Symptom, durch das sich die meisten Patientinnen in beiden Behandlungsgruppen beeinträchtigt fühlten, waren Muskelschmerzen mit einem statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Placebo.

Neoadjuvante Behandlung

Es wurde eine Doppel-blinde Studie (P024) bei 337 postmenopausalen Brustkrebspatientinnen durchgeführt, die für 4 Monate entweder auf 2,5 mg {Name (Phantasiebezeichnung)} oder auf Tamoxifen randomisiert wurden. Zu Behandlungsbeginn hatten alle Patientinnen den Tumorstatus T2-T4c, N0-2, M0, ER- und/oder PgR-positiv und bei keiner war ein brusterhaltender Eingriff möglich. Basierend auf der klinischen Bewertung gab es bei 55% der Patientinnen im {Name (Phantasiebezeichnung)}-Arm und bei 36% der Patientinnen im Tamoxifen-Arm einen objektiven Effekt ($p < 0,001$). Dieser Befund wurde durchgängig mittels Ultraschall ({Name (Phantasiebezeichnung)} 35% vs. Tamoxifen 25%; $p > 0,04$) und Mammographie ({Name (Phantasiebezeichnung)} 34% vs. Tamoxifen 16%; $p < 0,01$) bestätigt. Insgesamt erhielten 45% der Patientinnen in der {Name (Phantasiebezeichnung)}-Gruppe vs. 35% der Patientinnen in der Tamoxifen-Gruppe eine brusterhaltende Therapie ($p = 0,02$). Während der 4-monatigen präoperativen Therapie hatten 12% der mit {Name (Phantasiebezeichnung)} und 17% der mit Tamoxifen behandelten Patientinnen laut klinischer Bewertung eine Krankheitsprogression.

First-Line-Therapie

In einer kontrollierten doppelblinden klinischen Studie wurde {Name (Phantasiebezeichnung)} (Letrozol) 2,5 mg als First-Line-Therapie bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom mit 20 mg Tamoxifen verglichen. Bei 907 Frauen war Letrozol dem Tamoxifen hinsichtlich der Zeit bis zur Progression (primärer Endpunkt) sowie hinsichtlich der objektiven Ansprechrate, der Zeit bis zum Therapieversagen und dem klinischen Nutzen überlegen.

Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 9 wiedergegeben.

Tabelle 9 Ergebnisse nach medianem Follow-up von 32 Monaten

Variable	Statistik	{Name (Phantasiebezeichnung)} (Phantasiebezeichnung) n=453	Tamoxifen n=454
Zeit bis zur Progression	Median	9,4 Monate	6,0 Monate
	(95%-KI)	(8,9; 11,6 Monate)	(5,4; 6,3 Monate)
	Hazard-Ratio (HR)		0,72
	(95%-KI)		(0,62; 0,83)
Ansprechrate	p-Wert		<0,0001
	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95%-KI)	(28; 36%)	(17; 25%)
	Odds-Ratio		1,78
	(95%-KI)		(1,32; 2,40)
	p-Wert		0,0002

Unter Letrozol war, unabhängig davon, ob eine adjuvante Antiöstrogentherapie angewandt wurde, die Zeit bis zur Progression signifikant länger und die Ansprechrate signifikant höher. Die Zeit bis zur Progression war auch, unabhängig von der Hauptlokalisierung der Metastasen, signifikant länger unter Letrozol. Die mediane Zeit bis zur Progression lag bei Patientinnen mit ausschließlich Weichteil-Metastasen unter {Name (Phantasiebezeichnung)} bei 12,1 Monaten und unter Tamoxifen bei 6,4 Monaten und bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen unter {Name (Phantasiebezeichnung)} bei 8,3 Monaten und unter Tamoxifen bei 4,6 Monaten.

Das Studiendesign sah zum Zeitpunkt einer erneuten Progression einen Wechsel auf die jeweils andere Therapie (Cross-over) oder einen Studienabbruch vor. Ca. 50 % aller Patientinnen wechselten in den anderen Behandlungsarm. Dieser Cross-over-Prozess war faktisch nach 36 Monaten abgeschlossen. Die mediane Dauer bis zum Cross-over betrug 17 Monate (von {Name (Phantasiebezeichnung)} auf Tamoxifen) bzw. 13 Monate (von Tamoxifen auf {Name (Phantasiebezeichnung)}).

Das mediane Gesamtüberleben in der First-Line-Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom betrug unter {Name (Phantasiebezeichnung)} 34 Monate verglichen mit 30 Monaten unter Tamoxifen (Log-Rank-Test $p=0,53$, nicht signifikant). Das Fehlen eines Vorteils auf das Gesamtüberleben unter {Name (Phantasiebezeichnung)} kann durch das Cross-over-Design der Studie erklärt werden.

Second-Line Therapie

Es wurden zwei kontrollierte klinische Studien durchgeführt, die zwei Dosierungen von Letrozol (0,5 mg und 2,5 mg) mit Megestrolacetat bzw. mit Aminoglutethimid bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Antiöstrogenen vergleichen.

Die Zeit bis zur Progression der Erkrankung (Time to Progression) war zwischen 2,5 mg Letrozol und Megestrolacetat nicht signifikant verschieden ($p=0,07$). Statistisch signifikante Unterschiede wurden zu Gunsten von 2,5 mg Letrozol gegenüber Megestrolacetat bei der Ansprechrate (24 % versus 16 %, $p=0,04$) und bei der Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure) beobachtet ($p=0,04$). Das Gesamtüberleben war zwischen diesen beiden Therapiearmen nicht signifikant verschieden ($p=0,2$).

In der zweiten Studie war die Ansprechrate zwischen 2,5 mg Letrozol und Aminoglutethimid nicht signifikant verschieden ($p=0,06$). 2,5 mg Letrozol war Aminoglutethimid statistisch signifikant in der Zeit bis zur Progression (Time to Progression, $p=0,008$), der Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure, $p=0,003$) und im Gesamtüberleben ($p=0,002$) überlegen.

Brustkrebs bei Männern

Die Anwendung von {Name (Phantasiebezeichnung)} bei Männern mit Brustkrebs wurde nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Letrozol wird rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit beträgt 99,9%. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert geringfügig die Resorptionsgeschwindigkeit (mediane t_{max} bei Einnahme auf nüchternen Magen 1 Stunde, bei Einnahme mit der Mahlzeit 2 Stunden; mittlere C_{max} bei Einnahme auf nüchternen Magen $12 \pm 20,3$ nmol/l, bei Einnahme mit der Mahlzeit $98,7 \pm 18,6$ nmol/l), doch das Ausmaß der Resorption (AUC) änderte sich nicht. Die geringe Auswirkung auf die Resorptionsgeschwindigkeit wird als klinisch nicht relevant erachtet. Letrozol kann daher vor, mit oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Letrozol beträgt etwa 60%, hauptsächlich an Albumin (55%) gebunden. Die Konzentration von Letrozol in Erythrozyten beträgt etwa 80% der Plasmakonzentration. Nach Verabreichung von 2,5 mg ^{14}C -markiertem Letrozol entfielen etwa 82% der Radioaktivität im Plasma auf die unveränderte Substanz. Die systemische Belastung durch Metaboliten ist daher gering. Letrozol wird rasch und in großem Umfang auf die Gewebe verteilt. Das apparente Verteilungsvolumen beträgt im Steady-State etwa $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformation

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch metabolische Clearance ($Cl_m = 2,1$ l/h) mit Umwandlung in einen pharmakologisch inaktiven Carbinolmetaboliten, ist jedoch im Vergleich zur Leberdurchblutung (ca. 90 l/h) relativ langsam. Es zeigte sich, dass die Cytochrom-P450-Isoenzyme 3A4 und 2A6 in der Lage sind, Letrozol in diesen Metaboliten umzuwandeln. Für die Gesamtelimination von Letrozol sind die Bildung von unbedeutenden, nicht identifizierten Metaboliten und die direkte Ausscheidung über die Niere und in den Fäzes von untergeordneter Bedeutung. Innerhalb von 2 Wochen nach Verabreichung von 2,5 mg ^{14}C -markiertem Letrozol wurden bei gesunden postmenopausalen Frauen $88,2 \pm 7,6\%$ der Radioaktivität im Urin und $3,8 \pm 0,9\%$ in den Fäzes aufgefunden. Mindestens 7 % der nach bis zu 216 Stunden im Urin

aufgefundenen Radioaktivität ($84,7 \pm 7,8\%$ der Dosis) entfielen auf das Glukuronid des Carbinolmetaboliten, etwa 9 % auf 2 nicht identifizierte Metaboliten und 6% auf unverändertes Letrozol.

Die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit im Plasma beträgt etwa 2 Tage. Bei täglicher Verabreichung von 2,5 mg werden innerhalb von 2–6 Wochen Steady-State-Konzentrationen erreicht. Die Plasmakonzentrationen liegen im Steady-State etwa 7-mal höher als nach einer Einzeldosis von 2,5 mg und sind 1,5–2-mal höher als die Werte, die aus den Konzentrationen nach einer Einzeldosis vorhergesagt wurden, was auf eine geringe Nichtlinearität der Pharmakokinetik von Letrozol bei täglicher Einnahme von 2,5 mg verweist. Da sich die Steady-State-Konzentrationen im Verlauf der Zeit nicht verändern, kann geschlossen werden, dass es zu keiner kontinuierlichen Akkumulation von Letrozol kommt.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Das Alter hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Letrozol.

Niereninsuffizienz

In einer Studie an 19 Freiwilligen mit unterschiedlicher Nierenfunktion (24-Stunden-Kreatinin-Clearance 9–116 ml/min) wurde nach Einzeldosen von 2,5 mg keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Letrozol festgestellt.

Leberinsuffizienz

In einer ähnlichen Studie an Freiwilligen mit unterschiedlicher Leberfunktion lagen die mittleren AUC-Werte bei Probanden mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh B) um 37% höher als bei Gesunden; sie blieben jedoch innerhalb des Bereichs, der bei Versuchspersonen ohne Einschränkung der Leberfunktion gefunden wird. Ein Vergleich der Pharmakokinetik von Letrozol nach einmaliger oraler Gabe an 8 männlichen Patienten mit Leberzirrhose und schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) mit derjenigen bei gesunden Freiwilligen ($n = 8$) ergab eine Zunahme der AUC und Halbwertszeit um 95% bzw. 187%. Daher sollte {Name (Phantasiebezeichnung)} bei Patientinnen mit schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht und nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung für die einzelne Patientin angewendet werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In verschiedenen präklinischen Sicherheitsstudien an den üblichen Tierarten wurden keine Hinweise auf lokale Unverträglichkeit, systemische Toxizität oder Organtoxizität festgestellt.

Letrozol zeigte an Nagetieren, die bis zu 2.000 mg/kg Körpergewicht (KG) erhielten, eine geringgradige akute Toxizität. In einer Dosierung von 100 mg/kg KG erzeugte Letrozol bei Hunden Zeichen einer mittelstarken Toxizität.

Die wichtigsten Befunde, die in Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden mit wiederholter Verabreichung während bis zu 12 Monaten festgestellt wurden, konnten der pharmakologischen Wirkung der Substanz zugeschrieben werden. Die Dosierung, bei der keine unerwünschten Effekte zu sehen waren, betrug bei beiden Tierarten 0,3 mg/kg KG.

Weder *in vitro*- noch *in vivo*-Mutagenitätsprüfungen mit Letrozol ergaben Hinweise auf Genotoxizität.

An männlichen Ratten wurden in einer Karzinogenitätsstudie über 104 Wochen keine mit der Behandlung in Beziehung stehenden Tumoren festgestellt. Mit allen Dosierungen von Letrozol wurde bei weiblichen Ratten eine reduzierte Inzidenz benigner und maligner Mammatumoren gefunden.

Letrozol war bei trächtigen Ratten und Kaninchen nach oraler Gabe klinisch relevanter Dosierungen embryotoxisch und fetotoxisch. In Ratten mit lebenden Feten gab es eine Zunahme fetaler Missbildungen einschließlich Missbildungen am Schädel und der Wirbelsäule. Beim Kaninchen wurde keine Zunahme fetaler Missbildungen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob es sich dabei um indirekte

Folgen der pharmakologischen Wirkung (Hemmung der Östrogen-Biosynthese) oder um direkte Effekte des Wirkstoffs handelt (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Die präklinischen Beobachtungen beschränken sich auf solche, die sich auf die anerkannte pharmakologische Wirkung zurückführen lassen. Dies ist das Einzige, das aus den Tierversuchen zur Unbedenklichkeit der Substanz beim Gebrauch am Menschen abgeleitet werden kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[ist national auszufüllen]

6.2 Inkompatibilitäten

[ist national auszufüllen]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[ist national auszufüllen]

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

[ist national auszufüllen]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisse

[ist national auszufüllen]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

[ist national auszufüllen]

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patientinnen

{Name (Phantasiebezeichnung)} und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) Stärke Darreichungsform

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Letrozol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist {Name (Phantasiebezeichnung)} und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von {Name (Phantasiebezeichnung)} beachten?
3. Wie ist {Name (Phantasiebezeichnung)} einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist {Name (Phantasiebezeichnung)} aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist {Name (Phantasiebezeichnung)} und wofür wird es angewendet?

Was ist {Name (Phantasiebezeichnung)} und wie wirkt es?

{Name (Phantasiebezeichnung)} enthält den Wirkstoff Letrozol. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Aromatase-Hemmer genannt werden. Es ist eine hormonelle (oder „endokrine“) Behandlung von Brustkrebs. Das Wachstum von Brustkrebs wird häufig durch Östrogene (weibliche Geschlechtshormone) angeregt. {Name (Phantasiebezeichnung)} vermindert die Menge an Östrogen, indem es ein an der Bildung von Östrogen beteiligtes Enzym (die „Aromatase“) hemmt und somit das Wachstum von Brustkrebs, der Östrogen für sein Wachstum benötigt, blockieren kann. Als Folge hören Tumorzellen auf zu wachsen oder wachsen langsamer und/oder eine Ausbreitung der Tumorzellen in andere Körperbereiche wird verhindert oder verlangsamt.

Wofür wird {Name (Phantasiebezeichnung)} angewendet?

{Name (Phantasiebezeichnung)} wird zur Behandlung von Brustkrebs bei Frauen nach der Menopause (nach dem Aufhören der Monatsblutungen) angewendet.

{Name (Phantasiebezeichnung)} wird angewendet, um ein erneutes Auftreten von Brustkrebs zu verhindern. Es kann dabei entweder als erste Behandlung vor einer Brustoperation, wenn eine unmittelbare Operation nicht angemessen ist, als erste Behandlung nach einer Brustoperation oder nach einer fünfjährigen Behandlung mit dem Arzneimittel Tamoxifen eingesetzt werden. {Name (Phantasiebezeichnung)} wird außerdem angewendet, um bei Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung die Ausbreitung von Brustkrebs in andere Körperbereiche zu verhindern.

Wenn Sie Fragen zur Wirkungsweise von {Name (Phantasiebezeichnung)} haben oder wissen möchten, warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, fragen Sie bitte Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von {Name (Phantasiebezeichnung)} beachten?

Bitte befolgen Sie genau die Anweisungen Ihres Arztes. Diese Anweisungen können sich von den allgemeinen Angaben in dieser Packungsbeilage unterscheiden.

{Name (Phantasiebezeichnung)} darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Letrozol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie noch Monatsblutungen haben, d. h., wenn Sie die Menopause (Wechseljahre) noch nicht durchlaufen haben,
- wenn Sie schwanger sind,
- wenn Sie stillen.

Wenn eine dieser Aussagen auf Sie zutrifft, **nehmen Sie bitte {Name (Phantasiebezeichnung)} nicht ein und informieren Sie Ihren Arzt.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie {Name (Phantasiebezeichnung)} einnehmen.

- wenn Sie an einer schweren Nierenerkrankung leiden,
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden,
- wenn Sie an einer Osteoporose leiden oder Knochenbrüche erlitten haben (siehe auch „Überwachung Ihrer Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} in Abschnitt 3).

Wenn eine dieser Aussagen auf Sie zutrifft, **informieren Sie Ihren Arzt.** Ihr Arzt wird dies während Ihrer Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Kinder und Jugendliche dürfen {Name (Phantasiebezeichnung)} nicht anwenden.

Ältere Menschen (Alter 65 Jahre und älter)

Menschen im Alter ab 65 Jahren können {Name (Phantasiebezeichnung)} in der gleichen Dosierung anwenden wie andere Erwachsene.

Einnahme von {Name (Phantasiebezeichnung)} zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

- Sie dürfen {Name (Phantasiebezeichnung)} nur dann einnehmen, wenn bei Ihnen die Menopause bereits eingetreten ist. Ihr Arzt sollte jedoch mit Ihnen über die Anwendung einer wirksamen Empfängnisverhütung sprechen, da immer noch die Möglichkeit besteht, dass Sie während der Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} schwanger werden könnten.
- Sie dürfen {Name (Phantasiebezeichnung)} nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder stillen, weil es Ihrem Baby schaden könnte.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Ihnen schwindelig ist oder Sie sich benommen, müde, schläfrig oder allgemein unwohl fühlen, setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, bis Sie sich wieder wohl fühlen.

{Name (Phantasiebezeichnung)} enthält Lactose

{Name (Phantasiebezeichnung)} enthält Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie {Name (Phantasiebezeichnung)} erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist {Name (Phantasiebezeichnung)} einzunehmen

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Dosis beträgt eine Tablette {Name (Phantasiebezeichnung)} einmal am Tag. Es wird Ihnen leichter fallen, an die Einnahme der Tablette zu denken, wenn Sie {Name (Phantasiebezeichnung)} jeden Tag zur gleichen Zeit einnehmen.

Die Tablette kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden und sollte im Ganzen mit einem Glas Wasser oder einer anderen Flüssigkeit geschluckt werden.

Wie lange muss {Name (Phantasiebezeichnung)} eingenommen werden?

Setzen Sie die tägliche Einnahme von {Name (Phantasiebezeichnung)} so lange fort, wie Ihr Arzt Ihnen dies sagt. Es kann sein, dass Sie {Name (Phantasiebezeichnung)} über Monate oder sogar Jahre einnehmen müssen. Wenn Sie Fragen dazu haben, wie lange Sie {Name (Phantasiebezeichnung)} einnehmen sollen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Überwachung Ihrer Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)}

Sie sollten dieses Arzneimittel nur unter enger ärztlicher Kontrolle anwenden. Ihr Arzt wird Sie regelmäßig untersuchen, um zu überprüfen, ob die Behandlung die gewünschte Wirkung hat.

{Name (Phantasiebezeichnung)} kann durch die Verringerung der Östrogene in Ihrem Körper eine Abnahme der Knochendichte verursachen (Osteoporose). Daher kann es sein, dass Ihr Arzt vor, während und nach der Behandlung Ihre Knochendichte misst (eine Methode zur Überprüfung einer Osteoporose).

Wenn Sie eine größere Menge von {Name (Phantasiebezeichnung)} eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viel {Name (Phantasiebezeichnung)} eingenommen haben oder wenn versehentlich jemand anders Ihre Tabletten eingenommen hat, setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt oder einem Krankenhaus in Verbindung und fragen Sie um Rat. Legen Sie dort Ihre Tablettenpackung vor. Es kann sein, dass eine ärztliche Behandlung erforderlich ist.

Wenn Sie die Einnahme von {Name (Phantasiebezeichnung)} vergessen haben

- Wenn es fast an der Zeit ist, die nächste Tablette einzunehmen (d. h. in 2 oder 3 Stunden), überspringen Sie die ausgelassene Dosis und nehmen Sie die nächste Tablette zum vorgesehenen Zeitpunkt ein.
- Andernfalls nehmen Sie die ausgelassene Tablette ein, sobald Sie sich daran erinnern, und nehmen die nächste Tablette zum normalen Zeitpunkt ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von {Name (Phantasiebezeichnung)} abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von {Name (Phantasiebezeichnung)} nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt sagt Ihnen, dass Sie dies tun sollen. Lesen Sie auch weiter oben unter „Wie lange muss {Name (Phantasiebezeichnung)} eingenommen werden?“ nach.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mittelschwer ausgeprägt und verschwinden im Allgemeinen nach einigen Tagen bis Wochen der Behandlung.

Einige der Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Haarausfall oder Blutungen aus der Scheide können auf einen Östrogen-Mangel in Ihrem Körper zurückzuführen sein.

Seien Sie nicht beunruhigt wegen der folgenden Auflistung von möglichen Nebenwirkungen. Es kann sein, dass bei Ihnen keine einzige dieser Nebenwirkungen auftritt.

Einige Nebenwirkungen könnten ernsthaft sein

Seltene oder gelegentliche Nebenwirkungen (d. h. sie können zwischen 1 und 100 von 10.000 Patientinnen betreffen):

- Schwäche, Lähmungserscheinungen, Gefühlsstörungen in jedem Bereich des Körpers (besonders im Arm oder Bein), Koordinationsstörungen, Übelkeit, Probleme beim Sprechen oder Atmen (Zeichen einer Störung des Gehirns wie z. B. eines Schlaganfalls)
- plötzliche bedrückende Schmerzen in der Brust (Zeichen einer Herzerkrankung)
- Schwierigkeiten mit dem Atmen, Brustschmerz, Ohnmachtsanfälle, beschleunigter Herzschlag, bläuliche Hautverfärbung oder plötzliche Schmerzen in einem Arm oder Bein (oder Fuß) (Hinweis, dass sich möglicherweise ein Blutgerinnsel gebildet hat)
- Schwellungen und Rötung entlang einer Vene, die äußerst schmerzhaft und möglicherweise berührungsempfindlich ist
- hohes Fieber, Schüttelfrost oder Geschwüre im Mund aufgrund von Infektionen (Mangel an weißen Blutkörperchen)
- dauerhaft stark verschwommen Sehen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn eine dieser Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt.

Sie sollten Ihren Arzt auch unverzüglich informieren, wenn Sie eines der folgenden Symptome während der Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} bemerken:

- Schwellungen vorwiegend des Gesichts und des Rachens (Anzeichen einer allergischen Reaktion)
- Gelbe Haut und Augen, Übelkeit, Appetitverlust, dunkel gefärbter Urin (Anzeichen einer Leberentzündung)
- Hautausschlag, gerötete Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Hautablösung, Fieber (Anzeichen einer Hauterkrankung).

Einige Nebenwirkungen sind sehr häufig. Diese Nebenwirkungen können mehr als 10 von 100 Patientinnen betreffen.

- Hitzewallungen
- Erhöhte Cholesterinwerte (Hypercholesterinämie)
- Müdigkeit
- Vermehrtes Schwitzen
- Schmerzen in Knochen und Gelenken (Arthralgie)

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt.

Einige Nebenwirkungen sind häufig. Diese Nebenwirkungen können 1 bis 10 von 100 Patientinnen betreffen.

- Hautausschlag
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Allgemeines Unwohlsein
- Magen-Darm-Probleme wie Übelkeit, Erbrechen, Magenverstimmung, Verstopfung, Durchfall
- Appetitzunahme oder -abnahme
- Muskelschmerzen
- Abnahme der Knochendichte (Osteoporose), wodurch es in einigen Fällen zu Knochenbrüchen kommen kann (siehe auch „Überwachung Ihrer Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)}“ in Abschnitt 3.)
- Schwellung an Armen, Händen, Füßen, Knöcheln (Ödeme/Wassereinlagerung)
- Niedergeschlagene Stimmung (Depression)
- Gewichtszunahme
- Haarausfall
- Erhöhter Blutdruck (Hypertonie)
- Schmerzen im Bauchraum
- Trockene Haut
- Blutungen aus der Scheide

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt.

Andere Nebenwirkungen treten gelegentlich auf. Diese Nebenwirkungen können zwischen 1 und 10 von 1.000 Patientinnen betreffen.

- Störungen des Nervensystems wie Angst, Nervosität, Reizbarkeit, Benommenheit, Gedächtnisstörungen, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit
- Störungen des Empfindens, insbesondere des Berührungsempfindens
- Störungen der Augen wie verschwommenes Sehen, Reizungen der Augen
- Schnelles und starkes Herzklopfen, schneller Herzschlag
- Hauterkrankungen wie Juckreiz (Nesselsucht)
- Ausfluss aus der Scheide, trockene Scheide
- Gelenksteifigkeit (Arthritis)
- Brustschmerzen
- Fieber
- Durst, Störungen des Geschmacksempfindens, Mundtrockenheit
- Trockenheit der Schleimhäute
- Gewichtsabnahme
- Harnwegsinfektionen, häufigerer Harndrang
- Husten
- Erhöhung der Leberenzymwerte

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist {Name (Phantasiebezeichnung)} aufzubewahren?

[ist national auszufüllen]

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was {Name (Phantasiebezeichnung)} enthält

- Der Wirkstoff ist: Letrozol. Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Letrozol.
- Die sonstigen Bestandteile sind: [ist national auszufüllen]

Wie {Name (Phantasiebezeichnung)} aussieht und Inhalt der Packung

[ist national auszufüllen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[See Annex I – ist national auszufüllen]]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

[ist national auszufüllen]