

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

NB: Deze SmPC, etikettering en bijsluiter zijn de versies die geldig zijn tijdens de besluitvorming van de commissie.

Na het besluit van de commissie zullen de betreffende lidstaten, in samenwerking met de referentielidstaat, de productinformatie herzien, indien nodig. Daarom komen deze SmPC, etikettering en bijsluiter mogelijk niet overeen met de huidige tekst.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{(Fantasie) naam} en verwante namen (zie bijlage I) sterkte farmaceutische vorm
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en oudere patiënten

De aanbevolen dosering van {(Fantasie) naam} is 2,5 mg eenmaal daags. Voor oudere patiënten hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Bij patiënten met een gevorderde of gemetastaseerde aandoening, dient de behandeling met {(Fantasie) naam} 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 {(Fantasie) naam} of totdat er opnieuw recidief van de tumor optreedt, afhankelijk van welke als eerste optreedt.

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

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

Pediatrische patiënten

Het gebruik van {(Fantasie) naam} wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten. De veiligheid en werkzaamheid van {(Fantasie) naam} 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 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 and 5.2).

Wijze van toediening

{(Fantasie) naam} dient oraal te worden ingenomen, met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel 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 postmenopauzale status onduidelijk lijkt te zijn, moet eerst een beoordeling van de LH-, FSH- en/of oestradiolspiegels plaatsvinden om de menopauzale status duidelijk vast te stellen voordat behandeling wordt ingesteld. {(Fantasie) naam} dient alleen aan vrouwen met een postmenopauzale endocriene status te worden gegeven.

Nierfunctiestoornissen

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

Leverfunctiestoornissen

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. Daarom dient {(Fantasie) naam} met voorzichtigheid te worden toegediend en na zorgvuldige overweging van de eventuele risico's en voordelen voor dergelijke patiënten (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen).

Effecten op het bot

{(Fantasie) naam} is een sterk oestrogeen-verlagende stof. In de adjuvant en voortgezette adjuvant setting is de mediane follow-up duur van respectievelijk 73 en 62 maanden nu voldoende om het risico

op fracturen, geassocieerd met het lange-termijn gebruik van {(Fantasie) naam}, volledig te beoordelen. Bij vrouwen met een geschiedenis van osteoporose en/of fracturen of die een verhoogd risico op osteoporose hebben, dient de botdichtheid vóór de start van de adjuvant en voortgezette adjuvant behandeling formeel beoordeeld te worden door middel van botdensitometrie en dient te worden gecontroleerd op ontwikkeling van osteoporose tijdens en na de behandeling met letrozol. Behandeling of profylaxe van osteoporose dient te worden gestart zoals aangewezen en nauwkeurig te worden gecontroleerd. Bij de adjuvante behandeling kan een opeenvolgend behandelingsschema (2 jaar letrozol gevolgd door 3 jaar tamoxifen) ook worden overwogen afhankelijk van het veiligheidsprofiel van de patiënt (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.1).

Overige waarschuwingen

Gelijktijdige toediening van {(Fantasie) naam} 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.

Aangezien de tabletten lactose bevatten, wordt {(Fantasie) naam} niet aangeraden voor patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose intolerantie, ernstige lactase deficiëntie of van glucose-galactose malabsorptie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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.

Er is tot op heden geen klinische ervaring met het gebruik van {(Fantasie) naam} in combinatie met oestrogenen of andere antikankermiddelen 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. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met geneesmiddelen waarvan de dispositie voornamelijk afhankelijk is van deze iso-enzymen en waarvan de therapeutische index klein is (bv. fenytoïne, clopidrogel).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Perimenopauzale vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd

{(Fantasie) naam} 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 {(Fantasie) naam}, 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 {(Fantasie) naam} aangeboren afwijkingen veroorzaken wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

{(Fantasie) naam} is gecontra-indiceerd tijdens 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.

{(Fantasie) naam} is gecontra-indiceerd tijdens 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

{(Fantasie) naam} 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 bijwerkingen van {(Fantasie) naam} zijn voornamelijk gebaseerd op gegevens uit klinische studies.

Ten hoogste ongeveer een derde van de patiënten die werden behandeld met {(Fantasie) naam} als gemetastaseerde behandeling, en ongeveer 80% van de patiënten in de adjuvante situatie en in de voortgezette adjuvante situatie kregen bijwerkingen. De meerderheid van de bijwerkingen trad op tijdens de eerste paar weken van de behandeling.

De meest gerapporteerde bijwerkingen in klinische studies waren opvliegers, hypercholesterolemie, artralgie, vermoeidheid, toegenomen transpiratie en misselijkheid.

Belangrijke aanvullende bijwerkingen die kunnen optreden met {(Fantasie) naam} zijn: skelet gerelateerde gevallen zoals osteoporose en/of botbreuken en cardiovasculaire gevallen (inclusief cerebrovasculaire en trombo-embolische voorvallen). De frequentie categorie voor deze bijwerkingen is beschreven in Tabel 1.

Getabuleerde lijst met bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen voor {(Fantasie) naam} zijn hoofdzakelijk gebaseerd op gegevens die verzameld zijn uit klinische onderzoeken.

De in Tabel 1 vermelde bijwerkingen zijn gemeld gedurende klinische studies en postmarketing ervaringen met {(Fantasie) naam}:

Tabel 1

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie van optreden, de meest frequente eerst, volgens de volgende conventie: zeer vaak $\geq 10\%$, vaak $\geq 1\%$ tot $<10\%$, soms $\geq 0,1\%$ tot $<1\%$, zelden $\geq 0,01\%$ tot $<0,1\%$ zeer zelden $<0,01\%$, niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms Urineweginfecties

Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Soms Tumorpijn¹

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms Leukopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Anafylactische reactie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak	Hypercholesterolemie
Vaak	Anorexie, toegenomen eetlust

Psychische stoornissen

Vaak	Depressie
Soms	Angst (inclusief nervositeit), geïrriteerdheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
Soms	Slaperigheid, slapeloosheid, geheugenverlies, dysesthesie (inclusief paresthesie en hypo-esthesie), smaakstoornissen, cerebrovasculair accident, carpaaltunnelsyndroom

Oogaandoeningen

Soms	Cataract, oogirritatie, troebel zicht
------	---------------------------------------

Hartaandoeningen

Soms	Palpaties ¹ , tachycardie, ischemische cardiale gevallen (met inbegrip van nieuwe of verergering van angina pectoris, angina pectoris waarvoor een operatie vereist is, myocardinfarct en myocardischemie)
------	---

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak	Opvliegers
Vaak	Hypertensie
Soms	Tromboflebitis (inclusief oppervlakkige en diepe veneuze tromboflebitis)
Zelden	Longembolie, arteriële trombose, cerebrovasculair infarct

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms	Dyspnoe, hoest
------	----------------

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak	Misselijkheid, dyspepsie ¹ , constipatie, abdominale pijn, diarree, braken
Soms	Droge mond, Stomatitis ¹

Lever- en galaandoeningen

Soms	Verhoogde leverenzymen
Niet bekend	Hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak	Toegenomen transpiratie
Vaak	Alopecia, exantheem (inclusief erythemateus, maculopapulair, psoriatiform en vesiculair exantheem)
Soms	Pruritus, droge huid, urticaria
Niet bekend	Anafylactische reactie, angio-oedeem, toxische epidermale necrolyse, Erythema multiforme

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer vaak	Artralgie
Vaak	Myalgie, botpijn ¹ , osteoporose, botfracturen
Soms	Artritis

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms	Verhoogde frequentie van urinelozing
------	--------------------------------------

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak	Vaginaal bloedverlies
Soms	Vaginale uitvloeiing, vaginale droogheid, borstpijn

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak	Vermoeidheid (inclusief asthenie en malaise)
Vaak	Perifeer oedeem
Soms	Algemeen oedeem, droge mucosa, dorst, pyrexie

Onderzoeken

Vaak	Gewichtstoename
Soms	Gewichtsverlies

¹ Bijwerkingen alleen gemeld in de gemetastaseerde setting

Sommige bijwerkingen zijn met aanzienlijk verschillende frequenties gemeld bij adjuvante behandeling. De volgende tabellen bevatten informatie over significante verschillen in {(Fantasie)

naam} versus monotherapie met tamoxifen en in de opeenvolgende behandelings therapie met {(Fantasie) naam}-tamoxifen:

Tabel 2 Adjuvante monotherapie met {(Fantasie) naam} versus monotherapie met tamoxifen – bijwerkingen met significante verschillen

	{{(Fantasie) naam}, incidentiepercentage	Tamoxifen, incidentiepercentage
Botbreuk	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporose	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Trombo-embolische voorvallen	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Myocardinfarct	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Hyperplasie/kanker van het endometrium	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)
NB: mediane duur van behandeling 60 maanden. De meldingsperiode omvat de behandelperiode plus 30 dagen na stopzetting van de behandeling. De percentages tussen haakjes geven de frequenties van de voorvallen aan op elk willekeurig tijdstip na de randomisatie, met inbegrip van de periode na de studiebehandeling. De gemiddelde opvolging was 73 maanden.		

Tabel 3 Opeenvolgende behandeling versus monotherapie met {(Fantasie) naam} – bijwerkingen met significante verschillen

	Monotherapie met {{(Fantasie) naam}}	{{(Fantasie) naam} - >tamoxifen	Tamoxifen- >{{(Fantasie) naam}}
Botbreuken	9,9%	7,6%*	9,6%
Endometrische proliferatieve stoornissen	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hypercholesterolemie	52,5%	44,2%*	40,8%*
Opvliegers	37,7%	41,7%**	43,9%**
Vaginale bloeding	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Significant minder dan bij monotherapie met {(Fantasie) naam} ** Significant meer dan bij monotherapie met {(Fantasie) naam} NB: de meldingsperiode is tijdens de behandeling of binnen 30 dagen na stopzetting van de behandeling			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cardiale bijwerkingen

Bij de adjuvante behandeling, in aanvulling op de gegevens weergegeven in tabel 2, werden de volgende bijwerkingen gemeld tijdens de behandeling of binnen 30 dagen na het stopzetten van de behandeling (mediane duur van de behandeling, 5 jaar) met {(Fantasie) naam} en tamoxifen, respectievelijk: myocardinfarct* (1,0% vs. 0,5%), angina pectoris waarvoor een operatie vereist is (1,0% vs. 1,0%), hartfalen (1,1% vs. 0,6%), hypertensie (5,6% vs. 5,7%), trombo-embolische geval* (2,1% vs. 3,6%), cerebrovasculair accident/transient ischaemic attack (2,1% vs. 1,9%).

Bij de uitgebreide adjuvante behandeling, ongeacht de causaliteit, werden de volgende bijwerkingen gemeld tijdens de behandeling of binnen 30 dagen na het stopzetten van de behandeling met {(Fantasie) naam} (gemiddelde duur van de behandeling, 5 jaar) en placebo (gemiddelde duur van de behandeling, 3 jaar), respectievelijk: angina pectoris waarvoor een operatie vereist is (0,8% vs. 0,6%), nieuwe of verergering van angina pectoris (1,4% vs. 1,0%), myocardinfarct (1,0% vs. 0,7%), trombo-embolische geval * (0,9% vs. 0,3%); beroerte/transient ischemic attack* (1,5% vs. 0,8%).

Gevallen gemarkeerd met een * waren statistisch significant verschillend in de twee behandelingsgroepen.

Skelet bijwerkingen

Zie Tabel 2 voor gegevens over de veiligheid van het skelet bij adjuvante behandeling.

Bij de uitgebreide adjuvante behandeling, hadden significant meer patiënten behandeld met {(Fantasie) naam} last van botbreuken of osteoporose (botbreuken, 10,4% en osteoporose, 12,2%) dan patiënten in de placebogroep (respectievelijk 5,8% en 6,4%). De gemiddelde duur van de behandeling was 5 jaar voor {(Fantasie) naam}, in vergelijking met 3 jaar voor placebo.

4.9 Overdosering

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

Farmacodynamische effecten

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

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

Bij gezonde postmenopauzale vrouwen veroorzaken eenmalige doses van 0,1, 0,5 en 2,5 mg letrozol een daling van de oestron- en oestradiolserumspiegels van respectievelijk 75-78% en 78% van de uitgangswaarden. Het maximale effect wordt na 48 - 78 uur bereikt.

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

Letrozol is een zeer specifieke remmer van de aromatase-activiteit. Er is geen remming van de steroïdproductie in de bijnieren waargenomen. Bij postmenopauzale patiënten die werden behandeld met een dagelijkse dosis letrozol van 0,1 tot 5 mg zijn geen klinisch relevante veranderingen gevonden in de plasmaconcentraties van cortisol, aldosteron, 11-desoxyhydrocortison, 17-hydroxyprogesteron en ACTH, of van de plasmarenine-activiteit. Uit de resultaten van ACTH-stimulatietests, uitgevoerd na 6 en na 12 weken behandeling met 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2,5 en 5 mg bleek de productie van aldosteron of hydrocortison niet te zijn verminderd. Suppletie van glucocorticoiden en mineralocorticoiden is derhalve niet nodig.

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

Adjuvante behandeling

Studie BIG 1-98

BIG 1-98 was een multicenter, dubbelblinde studie waarin meer dan 8000 postmenopauzale patiënten met hormoonreceptorpositieve borstkanker in een vroeg stadium, gerandomiseerd werden naar één van de volgende behandelingen: A. 5 jaar tamoxifen; B. 5 jaar {(Fantasie) naam} ; C. 2 jaar tamoxifen gevolgd door 3 jaar {(Fantasie) naam} ; D. 2 jaar {(Fantasie) naam} 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 afstandsmetastasen, de afstandsmetastasevrije overleving, de algehele overleving, de systemische ziektevrije overleving, invasieve contralaterale borstkanker en de tijd tot recidief van borstkanker.

Werkzaamheidsresultaten bij een mediane opvolging van 26 en 60 maanden

De gegevens in tabel 4 tonen de resultaten van de *Primary Core Analysis* (PCA) op basis van gegevens van de monotherapie armen (A en B) en gegevens van de twee armen met overschakeling van de ene naar de andere behandeling (C en D) 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 {(Fantasie) naam} en 81,4% voor tamoxifen.

Tabel 4 Primary Core Analysis: ziektevrije en algehele overleving bij een gemiddelde opvolging van 26 maanden en een gemiddelde opvolging van 60 maanden (ITT-populatie)

	Primary Core Analysis					
	Gemiddelde opvolging 26 maanden			Gemiddelde opvolging 60 maanden		
	{(Fantasie) naam} N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% BI) P	{(Fantasie) naam} N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% BI) P
Ziektevrije overleving (primaire) - gevallen (protocol definitie ²)	351	428	0,81 (0,70,0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77,0,96) 0,008
Algehele overleving (secondaire)			0,86 (0,70, 1,06)			0,87 (0,75, 1,01)
Aantal sterfgevallen	166	192		330	374	

HR = Hazard ratio; BI = betrouwbaarheidsinterval

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

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

MAA werkzaamheidsresultaten bij een gemiddelde opvolging van 73 maanden (alleen monotherapiegroepen)

De Monotherapy Arms Analysis (MAA) die gegevens omvat voor de monotherapiegroepen, levert de klinisch relevante langetermijn-herziening van de werkzaamheid van {(Fantasie) naam} monotherapie in vergelijking met tamoxifen-monotherapie (gemiddelde duur van adjuvante behandeling: 5 jaar) (Tabel 5).

Tabel 5 Monotherapy Arms Analysis: ziektevrije en algehele overleving bij een gemiddelde opvolging van 73 maanden (ITT populatie)

	{(Fantasie) naam} N=2463	Tamoxifen N=2459	Hazard Ratio ¹ (95 % BI)	P waarde
Ziektevrije overleving (prim.) ²	509	565	0,88 (0,78, 0,99)	0,03
Tijd tot metastasen op afstand (sec.)	257	298	0,85 (0,72, 1,00)	0,045
Algehele overleving (sec.) - sterfgevallen	303	343	0,87 (0,75, 1,02)	0,08
Gecensureerde analyse van DFS ³	509	543	0,85 (0,75, 0,96)	
Gecensureerde analyse van OS ³	303	338	0,82 (0,70, 0,96)	

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

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

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

Analyse van opeenvolgende behandelingen (Sequential Treatment Analysis)

De analyse van opeenvolgende behandelingen (Sequential Treatment Analysis (STA)) heeft betrekking op de tweede primaire vraag van BIG 1-98, namelijk of opeenvolging van tamoxifen en letrozol superieur is aan monotherapie. 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 van ziektevrije overleving met letrozol als initieel endocrien middel (STA overschakelingpopulatie)

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

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

² Gecorrigeerd met chemotherapie gebruik

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

Tabel 7 Sequential Treatments Analyses from randomization (STA-R) van ziektevrije overleving (ITT STA-R-populatie)

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

¹ Gecorrigeerd met chemotherapie gebruik (ja/nee)

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

Studie D2407

Studie D2407 is een fase II, open-label, gerandomiseerde, multicenter-studie om de effecten te vergelijken van adjuvante behandeling met letrozol en tamoxifen op de minerale botdichtheid (Bone Mineral Density (BMD)), de botmarkers en de nuchterwaarde van het serumlipidenprofiel.

262 postmenopausale vrouwen met hormoonongevoelige, operatief verwijderde primaire borstkanker kregen willekeurig ofwel letrozol 2,5 mg per dag gedurende 5 jaar ofwel tamoxifen 20 mg per dag gedurende 2 jaar gevolgd door letrozol 2,5 mg per dag gedurende 3 jaar.

Na 24 maanden was er een statistisch significant verschil in het primaire eindpunt: de lumbale wervelkolom toonde een gemiddelde afname van 4,1% in de letrozol arm in vergelijking met een gemiddelde stijging van 0,3% in de tamoxifen arm.

Geen van de patiënten met een normale BMD bij aanvang werd osteoporotisch tijdens de behandeling van 2 jaar en slechts 1 patiënt met osteopenie bij baseline (T score van -1,9) ontwikkelde osteoporose tijdens de behandelingsperiode (beoordeling door centrale bespreking).

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

Er was geen significant verschil tussen de behandelingen in het aantal fractures - 15% in de letrozol arm en 17% in de tamoxifen arm.

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, placebo-gecontroleerde studie (MA-17), uitgevoerd bij meer dan 5100 postmenopauzale vrouwen met primaire borstkanker met positieve of onbekende hormoonreceptor-status, zijn patiënten die adjuvante behandeling met tamoxifen (4,5 tot 6 jaar) hadden afgerond, gerandomiseerd naar {(Fantasie) naam} of naar placebo voor 5 jaar.

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

De primaire analyse die uitgevoerd is bij een gemiddelde opvolging van ongeveer 28 maanden (25% van de patiënten werden ten minste 38 maanden gevolgd) toonde aan dat {(Fantasie) naam} het risico op een recidief significant verminderde met 42% vergeleken met placebo (hazard ratio 0,58; $P=0,00003$). Het statistisch significant voordeel in ziektevrije overleving ten gunste van letrozol werd waargenomen onafhankelijk van de lymfeknoop-status (lymfeknoop-negatief, hazard ratio 0,48, $P=0,002$; lymfeknoop-positief, hazard ratio 0,61, $P=0,002$). Met betrekking tot algehele overleving, het secundaire eindpunt, werd een totaal van 113 sterfgevallen gemeld (51 {(Fantasie) naam}, 62 placebo en 15 die van placebo naar {(Fantasie) naam} overstapten). In het algemeen was er geen significant verschil tussen behandeling met betrekking tot algehele overleving (hazard ratio 0,82; $P=0,29$).

Vervolgens werd de studie ongeblindeerd vervolgd en de patiënten in de placebogroep konden overstappen naar {(Fantasie) naam}, indien zij dat wensten. Na het deblinderen van de studie koos meer dan 60% van de patiënten in de placebo-arm ervoor om over te stappen naar {(Fantasie) naam} (d.w.z. “late extended adjuvant” populatie). De uiteindelijke analyse omvatte 1551 vrouwen die van placebo naar {(Fantasie) naam} zijn overgestapt bij een mediaan van 31 maanden (12 tot 106 maanden), na voltooiing van de tamoxifen adjuvant behandeling. De gemiddelde duur van behandeling met {(Fantasie) naam} na het overschakelen was 40 maanden.

De uiteindelijke analyse uitgevoerd bij een gemiddelde opvolging van 62 maanden bevestigde de significante vermindering van het risico op recidief van borstkanker bij behandeling met {(Fantasie) naam}.

Tabel 8 Ziektevrije en algehele overleving (Aangepaste ITT populatie)

	Gemiddelde opvolging 28 maanden			Gemiddelde 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 (definitie per protocol)³						
Gevallen	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45, 0,76) 0,00003	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63, 0,89)
Incidentie ziektevrije overleving na 4 jaar	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Ziektevrije overleving³ inclusief elk sterfgeval						
Gevallen	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%	
Gevallen van afstandsmetastase	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70, 1,10)
Algehele overleving						
Sterfgevallen	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95, 1,36) 0,175
Sterfgevallen ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64, 0,96)

HR=Hazard Ratio ; BI = Betrouwbaarheidsinterval

¹ Bij het deblinderen van de studie in 2003, schakelden 1551 patiënten uit de gerandomiseerde placebo arm (60% van de patiënten die in aanmerking kwamen voor overschakeling – i.e. ziektevrij) naar letrozol met een mediaan van 31 maanden na randomisatie. De hier voorgestelde analyses houden geen rekening met de selectieve overschakeling.

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

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

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

⁵ Gemiddelde opvolging 62 maanden

⁶ Gemiddelde 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 {(Fantasie) naam} 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 {(Fantasie) naam} 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 {(Fantasie) naam} 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 borstbesparende operatie. Op grond van de klinische beoordelingen was er een objectieve respons van 55% in de {(Fantasie) naam} arm versus 36% voor de tamoxifen arm ($P < 0,001$). Dit resultaat werd consequent bevestigd door ultrasound ({(Fantasie) naam} arm 35% vs. tamoxifen 25%, $P = 0,04$) en mammografie ({(Fantasie) naam} 34% vs. tamoxifen 16%, $P < 0,001$). In totaal onderging 45% van de patiënten in de {(Fantasie) naam} groep versus 35% van de patiënten in de tamoxifen groep ($P = 0,02$) een borstbesparende therapie. Tijdens de 4 maanden durende preoperatieve behandelperiode had 12% van de patiënten die met {(Fantasie) naam} 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 {(Fantasie) naam} (letrozol) 2,5 mg vergeleken werd met tamoxifen 20 mg als eerstelijnsbehandeling bij postmenopauzale vrouwen met borstkanker in een gevorderd stadium. Bij 907 vrouwen was letrozol superieur ten opzichte van tamoxifen wat betreft de tijd tot progressie (primaïr eindpunt) en de totale objectieve respons, de tijd tot behandelingsfalen en het klinisch voordeel.

De resultaten worden weergegeven in tabel 9:

Tabel 9 Resultaten bij een gemiddelde opvolging van 32 maanden

Variabele	Statistiek	{(Fantasie) naam} n=453	Tamoxifen n=454
Tijd tot progressie	Mediaan	9,4 maanden	6,0 maanden
	(95% CI voor de mediaan)	(8,9 - 11,6 maanden)	(5,4 - 6,3 maanden)
	Hazard ratio (HR)		0,72
	(95% CI voor HR)		(0,62 – 0,83)
	<i>P</i>		< 0,0001
Objectieve respons ratio (ORR)	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI voor ratio)	(28 – 36%)	(17 – 25%)
	Odds ratio		1,78
	(95% CI voor odds ratio)		(1,32 – 2,40)
	<i>P</i>		0,0002

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

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

Eerstelijnsbehandeling met {(Fantasie) naam} van patiënten met borstkanker in een gevorderd stadium resulteerde in een gemiddelde algehele overleving van 34 maanden voor {(Fantasie) naam} en 30 maanden voor tamoxifen (logrank test $P = 0,53$, niet significant). De afwezigheid van een voordeel

op algehele overleving voor {(Fantasie) naam} kon worden verklaard door het “cross-over” ontwerp van de studie.

Tweedelijsbehandeling:

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie en eliminatie

Letrozol wordt vooral metabool geklaard in de vorm van een onwerkzame carbinol-metabooliet ($\text{Cl}_m = 2,1$ l/uur); vergeleken met de doorbloeding van de lever (ca. 90 l/uur) verloopt dit proces relatief traag. Letrozol blijkt in deze metabooliet te worden omgezet door de iso-enzymen van cytochroom P450, 3A4 en 2A6. In de totale uitscheiding van letrozol speelt de vorming van kleine hoeveelheden niet-geïdentificeerde metabolieten, en directe renale eliminatie en uitscheiding met de faeces slechts een onbelangrijke rol. Binnen twee weken na toediening van 2,5 mg ^{14}C -gelabeld letrozol aan gezonde postmenopauzale vrijwilligers werd $88,2 \pm 7,6\%$ van de radioactiviteit teruggevonden in de urine, en $3,8 \pm 0,9\%$ in de faeces. Ten minste 75% van de radioactiviteit die tot 216 uur na toediening in de urine kon worden teruggevonden ($84,7 \pm 7,8\%$ van de dosis) was aanwezig in het glucuronide van de carbinol-metabooliet, ongeveer 9% in twee niet-geïdentificeerde metabolieten en 6% in onveranderd letrozol.

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

state spiegels in de loop der tijd niet veranderen, kan worden geconcludeerd dat er geen verdere stapeling van letrozol optreedt.

Bijzondere populaties

Leeftijd

De leeftijd was niet van invloed op de farmacokinetiek van letrozol.

Nierfunctiestoornis

In een studie bij 19 vrijwilligers met een uiteenlopende nierfunctie (24-uurs creatinineklaring 9 - 116 ml/min) bleek een eenmalige dosis letrozol van 2,5 mg geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van letrozol.

Leverfunctiestoornis

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

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

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

[nationaal te implementeren]

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

{{(Fantasie) naam} en verwante namen (zie bijlage I) sterkte farmaceutische vorm
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Letrozol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is {{(Fantasie) naam} en hoe werkt het

{{(Fantasie) naam} bevat een actief bestanddeel genaamd letrozol. Het behoort tot een groep van geneesmiddelen die aromatase-remmers worden genoemd. Het is een hormonale (of “endocriene”) behandeling voor borstkanker.

Groei van borstkanker wordt vaak gestimuleerd door oestrogenen, dit zijn vrouwelijke geslachtshormonen. {{(Fantasie) naam} vermindert de hoeveelheid oestrogeen door het blokkeren van een enzym (“aromatase”) dat betrokken is bij de aanmaak van oestrogenen. Daarom kan het ook borstkankers remmen die oestrogenen nodig hebben om te groeien. Als gevolg hiervan wordt de groei van tumorcellen en/of de verspreiding naar andere delen van het lichaam vertraagd of gestopt.

Waarvoor wordt {{(Fantasie) naam} gebruikt

{{(Fantasie) naam} wordt gebruikt ter behandeling van borstkanker bij vrouwen na de overgang, dat wil zeggen na de laatste menstruatie.

{{(Fantasie) naam} wordt gebruikt om te voorkomen dat borstkanker weer optreedt. Het kan gebruikt worden als een eerste behandeling na operatieve ingreep van de borst, of volgend op 5 jaar behandeling met tamoxifen. {{(Fantasie) naam} wordt ook gebruikt ter voorkoming van verspreiding van borstkanker naar andere delen van het lichaam bij patiënten met borstkanker in een gevorderd stadium.

Als u vragen heeft over hoe {{(Fantasie) naam} werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, vraag het dan aan uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Volg zorgvuldig alle instructies van de arts op. Deze kunnen verschillen van de algemene informatie in deze bijsluiter.

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor letrozol of één van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten (deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6).
- als u nog menstrueert, dat wil zeggen als u nog niet door de overgang heen bent
- als u zwanger bent
- als u borstvoeding geeft.

Als één of meerdere van deze gevallen op u van toepassing is, **gebruik dit medicijn dan niet en praat met uw arts.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

- als u een ernstige nierziekte heeft
- als u een ernstige leverziekte heeft,
- als u een voorgeschiedenis heeft van osteoporose of botbreuken (zie ook onder hoofdstuk 3 “Controle van uw behandeling met {(Fantasie) naam} ”).

Als één of meerdere van deze gevallen op u van toepassing is, **informeer dan uw arts.** Uw arts zal hier rekening mee houden tijdens uw behandeling met {(Fantasie) naam}.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Kinderen of jongeren mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Personen van 65 jaar en ouder kunnen dit medicijn gebruiken in dezelfde dosis als voor andere volwassenen.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast {(Fantasie) naam} nog andere geneesmiddelen in, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen (inclusief vrij verkrijgbare geneesmiddelen) gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

- U mag {(Fantasie) naam} alleen innemen als u in de fase na de overgang bent gekomen (postmenopauze). Echter, uw arts dient het gebruik van effectieve anticonceptiemiddelen met u te bespreken, omdat u tijdens de behandeling met {(Fantasie) naam} zwanger zou kunnen raken.
- U mag {(Fantasie) naam} niet gebruiken als u zwanger bent of als u borstvoeding geeft, aangezien het schadelijk kan zijn voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich duizelig, moe, slaperig of algemeen onwel voelt, rijd dan niet en gebruik geen gereedschap of machines totdat u zich weer normaal voelt.

{{(Fantasie) naam} bevat lactose

{{(Fantasie) naam} bevat lactose (melksuiker). Als uw arts u heeft verteld dat u sommige suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering is één {(Fantasie) naam} tablet, eenmaal per dag in te nemen. {(Fantasie) naam} elke dag op hetzelfde tijdstip innemen helpt u eraan herinneren wanneer u uw tablet moet innemen.

De tablet kan met of zonder voedsel worden ingenomen en moet heel worden doorgeslikt met een glas water of een andere vloeistof.

Hoelang moet u {(Fantasie) naam} innemen?

Ga elke dag door met het innemen van {(Fantasie) naam} zolang als uw arts u dat heeft verteld. Het kan zijn dat u het maanden of zelfs jaren moet innemen. Als u vragen heeft over hoelang u {(Fantasie) naam} moet blijven innemen, neem dan contact op met uw arts.

Follow-up tijdens behandeling met {(Fantasie) naam}

U dient dit geneesmiddel alleen onder strict medisch toezicht innemen. Uw arts zal uw toestand regelmatig controleren om te zien of de behandeling het juiste effect heeft.

{(Fantasie) naam} kan verdunning of slijtage van uw botten (osteoporose) veroorzaken door de vermindering van oestrogenen in uw lichaam. Uw arts kan voor, tijdens en na de behandeling uw botdichtheid meten (een manier om te controleren op osteoporose).

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel {(Fantasie) naam} heeft ingenomen, of als iemand anders per ongeluk uw tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of het ziekenhuis voor advies. Laat de verpakking van de tabletten zien. Medische behandeling kan nodig zijn.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als het bijna tijd is voor uw volgende dosis (bijvoorbeeld binnen 2 of 3 uur), neem de gemiste dosis dan niet meer in, en neem de volgende dosis in op het tijdstip waarop u het zou moeten innemen.
- In andere gevallen neemt u de dosis in zo gauw als u het zich herinnert. Neem vervolgens de volgende tablet in op het gebruikelijke tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis in om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het gebruik van {(Fantasie) naam} tenzij uw arts u dat heeft gezegd. Zie ook de rubriek onder “Hoelang moet u {(Fantasie) naam} innemen”.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meeste bijwerkingen zijn mild tot matig van aard en zullen meestal na enkele dagen tot enkele weken behandeling verdwijnen.

Sommige bijwerkingen, zoals opvliegers, haaruitval of vaginaal bloedverlies, kunnen een gevolg zijn van een tekort aan oestrogenen in uw lichaam.

Schrik niet van deze lijst van mogelijke bijwerkingen. Het kan zijn dat er geen enkele bij u optreedt.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn:

Zelden of soms voorkomende bijwerkingen (dat wil zeggen bij 1 tot 100 op elke 10.000 patiënten)

- Als u zwakte, verlamming of verlies van gevoel in een arm of been of een ander lichaamsdeel, verlies van coördinatie, misselijkheid of bemoeilijkt spreken of ademhaling ervaart (tekenen van een hersenaandoening, bijvoorbeeld beroerte).
- Als u plotselinge beklemmende pijn op de borst heeft (teken van een hartaandoening).
- Als u moeite met ademen, pijn op de borst, flauwvallen, snelle hartslag, blauwachtige verkleuring van de huid of plotselinge pijn in arm of been (voet) ervaart (tekenen dat er zich mogelijk een bloedprop heeft gevormd).
- Als u zwelling of roodheid langs een ader heeft, die bijzonder gevoelig en mogelijk pijnlijk is bij aanraking.
- Als u hoge koorts, rillingen of zweertjes in de mond heeft door infecties (tekort aan witte bloedlichaampjes).

- Als u aanhoudend ernstig wazig zicht heeft.

Als één van bovenstaande bijwerkingen bij u voorkomt, informeer dan onmiddellijk uw arts.

U moet ook onmiddellijk uw arts informeren als u tijdens de behandeling met {(Fantasie) naam} last krijgt van een van de volgende bijwerkingen:

- Zwelling van voornamelijk het gezicht en de keel (tekenen van allergische reactie)
- Gele huid en ogen, misselijkheid, verlies van eetlust, donkergekleurde urine (tekenen van hepatitis)
- Huiduitslag, rode huid, blaarvorming op de lippen, ogen of mond, vervellen van de huid, koorts (teken van een huidaandoening).

Sommige bijwerkingen komen zeer vaak voor. Deze bijwerkingen komen voor bij meer dan 10 op elke 100 patiënten.

- Opvliegers
- Verhoogd cholesterolgehalte in het bloed (hypercholesterolemie)
- Moeheid
- Toegenomen zweten
- Pijn in botten en gewrichten (artralgie)

Informeer uw arts als u erge last heeft van één of meerdere van deze bijwerkingen.

Sommige bijwerkingen komen vaak voor. Deze bijwerkingen komen voor bij 1 tot 10 op elke 100 patiënten.

- Huiduitslag
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Malaise (algemeen onwel voelen)
- Aandoeningen van het maagdarmkanaal, zoals misselijkheid, braken, spijsverteringsproblemen, verstopping, diarree
- Toename in of verlies van eetlust
- Spierpijn
- Botontkalking of -slijtage (osteoporose), in sommige gevallen leidend tot botbreuken (zie ook onder hoofdstuk 1 “Controle van uw behandeling met {(Fantasie) naam} ”)
- Zwelling van armen, handen, voeten, enkel (oedeem)
- Sombere stemming (depressie)
- Gewichtstoename
- Haaruitval
- Verhoogde bloeddruk (hypertensie)
- Buikpijn
- Droge huid
- Vaginaal bloedverlies

Informeer uw arts als u erge last heeft van één of meerdere van deze bijwerkingen.

Andere bijwerkingen komen soms voor. Deze bijwerkingen komen voor bij 1 tot 10 op elke 1.000 patiënten.

- Zenuwaandoeningen zoals angst, nervositeit, geïrriteerdheid, sufheid, geheugenproblemen, slaperigheid, slapeloosheid
- Vermindering van gevoel, vooral van tastgevoel
- Oogaandoeningen zoals wazig zien, oogirritatie
- Hartkloppingen, snelle hartslag
- Huidaandoening zoals jeuk (urticaria)
- Vaginale aandoeningen zoals vloeien of droge vagina
- Stijve gewrichten (artritis)
- Borstpijn
- Koorts
- Dorst, smaakstoornissen, droge mond
- Droge slijmvliesen
- Gewichtsafname

- Urineweginfectie, vaker plassen
- Hoest
- Verhoogde leverenzymen in het bloed

Informeer uw arts als u erge last heeft van één of meerdere van deze bijwerkingen.

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker

5. Hoe bewaart u dit middel?

[nationaal te implementeren]

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is letrozol. Elke filmomhulde tablet bevat 2,5 mg letrozol.
- De andere stoffen zijn [nationaal te implementeren]

Hoe ziet {(Fantasie) naam} eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

[nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/YYYY}.

[nationaal te implementeren]