Letrozol Sandoz 2,5 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Letrozol.
Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Letrozol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 61,5 mg Lactose.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.
Filmtablette, dunkelgelb, rund, leicht bikonvex mit abgeschrägten Rändern, eine Seite mit der Prägung „FV“, die andere Seite mit „CG“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, invasivem primärem Mammakarzinom.
- Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen invasiven 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 natürlich 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 chirurgischer 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 Letrozol Sandoz beträgt einmal täglich 1 Filmtablette. Bei älteren Patientinnen ist keine Dosisanpassung erforderlich.
In der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms sollte die Behandlung mit Letrozol Sandoz so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung festgestellt wird.
In der adjuvanten und der erweiterten adjuvanten Therapie sollte die Behandlung mit Letrozol Sandoz über 5 Jahre oder je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt, bis zum Tumorrezidiv fortgeführt werden.
In der adjuvanten Therapie kann auch eine sequentielle 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 Letrozol Sandoz 4 bis 8 Monate fortgeführt werden, um eine optimale Tumorreduktion zu erreichen. Wenn die Wirksamkeit nicht ausreichend ist, sollte die Behandlung mit Letrozol Sandoz beendet werden und ein chirurgischer Eingriff geplant und/oder andere Behandlungsoptionen mit der Patientin besprochen werden.

Kinder und Jugendliche

Letrozol Sandoz wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Letrozol Sandoz 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 Letrozol Sandoz 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 mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh A oder B) ist keine Dosisanpassung von Letrozol Sandoz erforderlich. Für Patientinnen mit schwerer Leberinsuffizienz sind unzureichende Daten verfügbar. Bei Patientinnen mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) ist eine engmaschige Überwachung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Letrozol Sandoz 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 Letrozol Sandoz das luteinisierende Hormon (LH), das follikelstimulierende Hormon (FSH) und/oder die Östradiol-Spiegel bestimmt werden. Nur Frauen mit einem postmenopausalen Hormonstatus dürfen Letrozol Sandoz erhalten.

Niereninsuffizienz

Letrozol Sandoz 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 Letrozol Sandoz 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

Letrozol Sandoz 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 sequentielles 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 Letrozol Sandoz mit Tamoxifen, anderen Antiöstrogenen oder östrogenhaltigen Therapien sollte vermieden werden, weil diese Substanzen die pharmakologische Wirkung von Letrozol verringern könnten (siehe Abschnitt 4.5).

Letrozol Sandoz 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. Die Wirkung von starken CYP450-Inhibitoren ist unbekannt.

Zurzeit gibt es, außer für Tamoxifen, keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung von Letrozol Sandoz 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 Plasmakonzentrationen 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

Letrozol Sandoz 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 Letrozol Sandoz 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 Letrozol Sandoz während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen auslösen könnte. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Letrozol Sandoz 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.
Letrozol Sandoz 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

Letrozol Sandoz hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da unter der Behandlung mit Letrozol Sandoz 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 Letrozol Sandoz basiert vor allem auf Daten aus klinischen Studien.
Bei etwa bis zu einem Drittel der mit Letrozol Sandoz 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 Letrozol Sandoz 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 Letrozol Sandoz 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 Letrozol Sandoz 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: ≥10%; häufig: ≥1% bis <10%; gelegentlich: ≥0,1% - <1%; selten: ≥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 Nervensystems

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

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Katarakt, Augenreizung, verschwommenes Sehen

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Herzklopfen[1], 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 oberflächlicher und tiefer Venenthrombophlebitis)
Selten: Lungenembolie, arterielle Thrombose, Hirninfarkt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Atemnot, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
Häufig: Übelkeit, Dyspepsie[1], Obstipation, abdominale Schmerzen, Diarrhö, Erbrechen
Gelegentlich: Mundtrockenheit, Stomatitis[1]
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 Knochenerkrankungen
Sehr häufig: Arthralgie
Häufig: Myalgie, Knochenschmerzen[1], 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 und Beschwerden am Verabreichungsort
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 Letrozol Sandoz vs. einer Tamoxifen-Monotherapie und in der sequenziellen Letrozol Sandoz-Tamoxifen-Therapie:

Tabelle 2: Adjuvante Letrozol Sandoz-Monotherapie vs. Tamoxifen-Monotherapie – Nebenwirkungen mit signifikanten Unterschieden

	Häufigkeit unter Letrozol Sandoz	***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. Letrozol Sandoz-Monotherapie – Nebenwirkungen mit signifikanten Unterschieden

	Letrozol Sandoz-Monotherapie	***Letrozol Sandoz →Tamoxifen***	***Tamoxifen →Letrozol Sandoz***
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 Letrozol Sandoz-Monotherapie
** Signifikant höher als unter einer Letrozol Sandoz-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 Letrozol Sandoz bzw. Tamoxifen berichtet (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 Letrozol Sandoz (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%); thromboembolisches Ereignis* (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 Letrozol Sandoz 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 Letrozol Sandoz und 3 Jahre für Placebo.
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Über einzelne Fälle einer Überdosierung von Letrozol Sandoz 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 Tumorwachstum 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 all den 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 verringerten Tagesdosen von 0,1 mg 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 mg 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, T_4 und T_3-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. Letrozol Sandoz für 5 Jahre;
C. Tamoxifen für 2 Jahre, gefolgt von Letrozol Sandoz für 3 Jahre;
D. Letrozol Sandoz 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 eines 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 Letrozol Sandoz und 81,4% für Tamoxifen.

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

Primäre Hauptanalyse						
	Beobachtungszeitraum (Median) 26 Monate			***Beobachtungszeitraum (Median) 60 Monate***		
	Letrozol Sandoz n=4003	Tamoxifen n=4007	HR[1] (95%-KI)p	Letrozol Sandoz 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	166	192	0,86	330	374	0,87

(sekundär)						
Todesfälle			(0,70;1,06)			(0,75;1,01)

HR = Hazard-Ration; KI = Konfidenzintervall

1 Log-Rank-Test: Stratifiziert nach Randomisierungsoption und vorangegangener 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 vorheriges Krebsereignis.

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

Die Analyse der Monotherapie-Arme (MAA) zur Langzeitwirkung einer Letrozol Sandoz-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)

	Letrozol Sandoz 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 vorheriges 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 mit 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-Modell p-Wert***
[Letrozol→] Tamoxifen	1460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
Letrozol	1463	178			

1 Im Protokoll definiert, einschließlich weiterer primärer 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	***Tamoxifen[2]***
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 Letrozol Sandoz, 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 rezeptorpositivem oder unbekanntem Rezeptorstatus nach einer 4,5- bis 6-jährigen adjuvanten Tamoxifen-Therapie 5 Jahre entweder mit Letrozol Sandoz 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 Letrozol Sandoz 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 (Letrozol Sandoz 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 Letrozol Sandoz wechseln. Über 60% der in Frage kommenden Patientinnen (krankheitsfrei zum Zeitpunkt der Entblindung) entschieden sich für einen Wechsel auf Letrozol Sandoz. 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 Letrozol Sandoz wechselten. Im Median betrug die Behandlung mit Letrozol Sandoz 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 Letrozol Sandoz.

Tabelle 8: Krankheitsfreies und Gesamtüberleben (modifizierte ITT-Population)

	Beobachtungszeit 62 Monate (Median)		
	Letrozol n=2582	***Placebo n=2586***	***HR (95%-KI)[2] p-Wert***
Krankheitsfreies Überleben[3]			
Ereignisse	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63; 0,89)
DFS-Rate nach 4 Jahren	94,4%	91,4%	
DFS, einschließlich Tod jeder Ursache			

Ereignisse	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77; 1,03)
DFS-Rate nach 5 Jahren	88,8%	86,7%	
Fernmetastasen			
Ereignisse	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70; 1,10)
Gesamtüberleben			
Todesfälle	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 Patientinnen 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 Letrozol Sandoz im Vergleich zu Placebo stärker ab. Der einzig 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 der SF-36 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. In der MENQOL-Skala waren signifikant mehr Frauen im Letrozol Sandoz-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 Letrozol Sandoz 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 Letrozol Sandoz-Arm und bei 36% der Patientinnen im Tamoxifen-Arm einen objektiven Effekt ($p<0,001$). Dieser Befund wurde durchgängig mittels Ultraschall (Letrozol Sandoz 35% vs. Tamoxifen 25%, $p>0,04$) und Mammographie (Letrozol Sandoz 34% vs. Tamoxifen 16%, $p<0,01$) bestätigt. Insgesamt erhielten 45% der Patientinnen der Letrozol Sandoz-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 Letrozol Sandoz und 17% der mit Tamoxifen behandelten Patientinnen laut klinischer Bewertung eine Krankheitsprogression.

First-Line-Therapie

In einer kontrollierten doppelblinden klinischen Studie wurde Letrozol Sandoz 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*	*Letrozol Sandoz*	*Tamoxifen*

		n = 453	***n = 454***
Zeit bis zur Progression	Median (95%-KI)	9,4 Monate (8,9; 11,6 Monate)	6,0 Monate (5,4; 6,3 Monate)
	Hazard-Ratio (HR) (95%-KI[1]) p-Wert	0,72 (0,62; 0,83) <0,0001	
Ansprechrate	CR + PR (95%-KI)	145 (32%) (28; 36%)	95 (21%) (17; 25%)
	Odds Ratio (95%-KI) p-Wert	1,78 (1,32; 2,40) 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 Hauptlokalisation der Metastasen, signifikant länger unter Letrozol. Die mediane Zeit bis zur Progression lag bei Patientinnen mit ausschließlich Weichteil-Metastasen unter Letrozol Sandoz bei 12,1 Monaten und unter Tamoxifen bei 6,4 Monaten und bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen unter Letrozol Sandoz 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 Letrozol Sandoz auf Tamoxifen) bzw. 13 Monate (von Tamoxifen auf Letrozol Sandoz).

Das mediane Gesamtüberleben in der First-Line-Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom betrug unter Letrozol Sandoz 34 Monate verglichen mit 30 Monaten unter Tamoxifen (Log-Rank-Test p=0,53, nicht signifikant). Das Fehlen eines Vorteils auf das Gesamtüberleben unter Letrozol Sandoz 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 verglichen.

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 Letrozol Sandoz 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 ± 20,3 nmol/l, bei Einnahme mit der Mahlzeit 98,7 ± 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 ± 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 ± 7,6% der Radioaktivität im Urin und 3,8 ± 0,9% in den Fäzes aufgefunden. Mindestens 7% der nach bis zu 216 Stunden im Urin aufgefundenen Radioaktivität (84,7 ± 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 Letrozol Sandoz 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 Gentoxizität.
An männlichen Ratten wurden in einer Kanzerogenitätsstudie 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 Schäden 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

Tabletteninhalt
Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E460), Maisstärke, Carboxymethylstärke-Natrium, Magnesiumstearat (E572), Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei (E551).
Filmüberzug
Hypromellose (E 464), Talkum (E 553b), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen
Packungsgrößen
10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120 Tabletten in Blisterpackungen und 10 Blisterpackungen mit je 10 Tabletten (Schachtel mit 100 Tabletten - Bündelpackung)
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung
Sandoz GmbH
6250 Kundl
Österreich

8. Zulassungsnummer
1–29863

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
2. Dezember 2010 / 12. August 2013

10. Stand der Information
Jänner 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.