

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Letrozol Bluefish 2,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 2,5 mg Letrozol.

Eine Filmtablette enthält 61,5 mg Lactose-Monohydrat. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Letrozol Bluefish Filmtabletten sind gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit 6,1 mm (± 0.2 mm) Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Adjuvante Therapie des hormonrezeptor-positiven frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen.
- Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen invasiven Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen, die zuvor eine adjuvante Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre erhalten haben.
- First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen.
- Fortgeschrittenes Mammakarzinom nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen in natürlich oder künstlich induzierter Postmenopause, die bereits eine Therapie mit Antiöstrogenen erhalten haben.
- Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischen Eingriff nicht indiziert ist.

Bei Hormonrezeptor-negativen Mammakarzinomen ist die Wirksamkeit nicht belegt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Patientinnen

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich Letrozol Bluefish 2,5 mg. Bei älteren Patientinnen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs sollte die Behandlung mit Letrozol Bluefish so lange fortgesetzt werden, bis eine Tumorprogression erkennbar wird.

Unter adjuvanten und erweiterten adjuvanten Bedingungen soll die Therapie über 5 Jahre oder bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs durchgeführt werden, je nachdem, was eher eintritt. Unter adjuvanten Bedingungen kann eine sequenzielle Behandlung (2 Jahre Letrozol gefolgt von 3 Jahren Tamoxifen) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

Kinder und Jugendliche

Der Gebrauch von Letrozol Bluefish wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Letrozol Bluefish 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 Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung von Letrozol Bluefish erforderlich, sofern die Kreatinin-Clearance über 10 ml/min liegt.

Zur Situation bei Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min liegen keine ausreichenden Daten vor (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Leberinsuffizienz

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

Art der Anwendung

Letrozol Bluefish soll mit oder ohne Nahrung oral eingenommen werden.

Wird eine Dosis vergessen, sollte diese nachgeholt werden, sobald die Patientin sich daran erinnert. Wenn es jedoch schon fast Zeit für die nächste Dosis (innerhalb von 2 oder 3 Stunden) ist, soll die Patientin die vergessene Dosis auslassen und danach die Einnahme wie gewohnt fortsetzen. Die Dosis darf nicht verdoppelt werden, da bei Tagesdosen über der empfohlenen Dosis von 2,5 mg ein überproportionaler Anstieg der systemischen Exposition beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.2).

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 Menopausestatus zweifelhaft ist, sollen vor dem Beginn der Behandlung mit Letrozol Bluefish die Spiegel von Luteinisierendem Hormon (LH)-, Follikel Stimulierendem Hormon (FSH)- und/oder Östradiol-Spiegel bestimmt werden. Nur Patientinnen mit einem postmenopausalen Hormonstatus sollten Letrozol Bluefish erhalten.

Niereninsuffizienz

Letrozol wurde bisher nicht bei einer ausreichenden Anzahl von Patienten mit einer Kreatininclearance unter 10 ml/min untersucht. Das potenzielle Risiko/Nutzen-Verhältnis für diese Patienten muss vor der Anwendung von Letrozol Bluefish genau abgewogen werden.

Leberinsuffizienz

Bei Patientinnen mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) waren die systemische Exposition und die terminale Halbwertszeit etwa doppelt so hoch wie bei gesunden Probanden. Bei solchen Patientinnen ist deshalb eine engmaschige Überwachung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Auswirkungen auf die Knochen

Letrozol Bluefish senkt den Östrogenspiegel stark ab. Bei Frauen mit bekannter Osteoporose, erhöhtem Osteoporoserisiko und/oder Frakturen in der Anamnese sollte vor dem Beginn einer adjuvanten oder erweiterten adjuvanten Therapie die Knochendichte gemessen werden. Diese Frauen sollten während und nach der Behandlung mit Letrozol im Hinblick auf die Entwicklung einer Osteoporose beobachtet werden. Wenn erforderlich, sollte die Prophylaxe oder Behandlung einer Osteoporose initiiert und sorgfältig überwacht werden. Bei der adjuvanten Therapie kann, abhängig vom Sicherheitsprofil der Patientin, auch ein sequenzielles Behandlungsschema (2 Jahre Letrozol gefolgt von 3 Jahren Tamoxifen) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1).

Tendonitis und Sehnenriss

Tendonitis und Sehnenrisse (selten) können auftreten. Die Patientinnen müssen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen (z. B. Immobilisierung) für die betroffene Sehne eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8.).

Weitere Warnhinweise

Die gleichzeitige Gabe von Letrozol Bluefish 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 Bluefish enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, schwerem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Letrozol Bluefish nicht einnehmen.

Letrozol Bluefish enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtabletten, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Bisher gibt es keine klinischen Erfahrungen zur Kombination von Letrozol mit Östrogen oder anderen tumorhemmenden Substanzen außer Tamoxifen. Tamoxifen, andere Antiöstrogene oder östrogenhaltige Therapien könnten die pharmakologische Wirkung von Letrozol vermindern. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Tamoxifen und Letrozol die Plasmakonzentration von Letrozol deutlich verringert. Die gleichzeitige Gabe von Letrozol mit Tamoxifen, anderen Antiöstrogenen oder Östrogenen sollte vermieden werden.

In vitro hemmt Letrozol die Cytochrom-P450-Isoenzyme 2A6 sowie (in mäßigem Ausmaß) 2C19, die klinische Relevanz hiervon ist aber unbekannt. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln deren Elimination hauptsächlich von diesen Isoenzymen abhängt und die eine enge therapeutische Breite haben (z. B. Phenytoin, Clopidogrel), Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Perimenopausale und gebärfähige Frauen

Letrozol Bluefish 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 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 Bluefish während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen auslösen könnte. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Letrozol Bluefish 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/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Letrozol Bluefish 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 Bluefish hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da unter Behandlung mit Letrozol Ermüdung und Schwindelgefühl sowie gelegentlich auch Somnolenz beobachtet wurden, ist beim Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Angabe der Häufigkeit von Nebenwirkungen durch Letrozol basiert vor allem auf Daten aus klinischen Studien. Unerwünschte Reaktionen traten bei bis zu etwa einem Drittel der mit Letrozol behandelten Frauen mit metastasierenden Tumoren, bei etwa 80 % der Frauen unter adjuvanter Therapie und unter erweiterter adjuvanter Therapie auf. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen trat während der ersten Behandlungswochen auf.

Als häufigste Nebenwirkungen wurden in den klinischen Studien Hitzewallungen, Hypercholesterinämie, Arthralgien, Ermüdung, verstärktes Schwitzen und Übelkeit angegeben.

Wichtige zusätzliche Nebenwirkungen, die unter Letrozol 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 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 nach der Zulassung berichtet:

Tabelle 1	
Die Nebenwirkungen sind unter den jeweiligen Überschriften nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt, wobei die Häufigkeiten entsprechend der folgenden Kriterien bewertet wurden: sehr häufig $\geq 10\%$, häufig $\geq 1\%$ bis $< 10\%$, gelegentlich $\geq 0,1\%$ bis $< 1\%$, selten $\geq 0,01\%$ bis $< 0,1\%$, sehr selten $< 0,01\%$, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich:	Harnwegsinfektionen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. 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:	Anorexie, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Depressionen
Gelegentlich:	Angst (einschließlich Nervosität), Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl
Gelegentlich:	Somnolenz, Schlaflosigkeit, Gedächtnisstörungen, Dysästhesie (einschließlich Parästhesie, Hypästhesie), Geschmacksstörungen, zerebrovaskulärer Insult, Karpaltunnelsyndrom
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	Katarakt, Augenreizung, verschwommenes Sehen
Herzkrankungen	
Häufig:	Palpitationen ¹
Gelegentlich:	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	Hypertonie
Gelegentlich:	Thrombophlebitis (oberflächliche und tiefe Venenthrombophlebitis)
Selten:	Lungenembolie, arterielle Thrombose, zerebrovaskulärer Infarkt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich:	Dyspnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Übelkeit, Dyspepsie ¹ , Obstipation, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Erbrechen
Gelegentlich:	Mundtrockenheit, Stomatitis ¹
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Anstieg der Leberwerte, Hyperbilirubinämie und Gelbsucht
Nicht bekannt:	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	verstärktes Schwitzen
Häufig:	Alopezie, Ausschlag (einschließlich erythematöse, makulopapulöse, psoriasiforme und vesikuläre Exantheme), trockene Haut
Gelegentlich:	Pruritus, Urtikaria
Nicht bekannt:	Angioödeme, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	

Sehr häufig:	Arthralgie
Häufig:	Myalgie, Knochenschmerzen, Osteoporose, Knochenfrakturen, Arthritis
Gelegentlich:	Tendonitis
Selten:	Sehnenriss
Nicht bekannt	Schnellender Finger
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Erhöhte Miktionsfrequenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	vaginale Blutungen
Gelegentlich:	Fluor vaginalis, vaginale Trockenheit, Brustschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Ermüdung (einschließlich Asthenie, allgemeines Unwohlsein)
Häufig:	Periphere Ödeme, Brustkorbschmerzen
Gelegentlich:	generalisierte Ödeme, trockene Schleimhäute, Durst, 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- vs. einer Tamoxifen-Monotherapie und in der sequenziellen Letrozol-Tamoxifen-Therapie:

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

	Häufigkeit unter Letrozol n=2448		Häufigkeit unter Tamoxifen n=2447	
	Während der Behandlung (Median 5 Jahre)	Zu jedem Zeitpunkt nach Randomisierung (Median 8 Jahre)	Während der Behandlung (Median 5 Jahre)	Zu jedem Zeitpunkt nach Randomisierung (Median 8 Jahre)
Knochenbrüche	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Osteoporose	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Thromboembolische Ereignisse	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Myocardinfarkt	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Endometriumhyperplasie/ Endometriumkrebs	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%
Hinweis: „Während der Behandlung“ schließt 30 Tage Nachbeobachtung ein. „Jeder Zeitpunkt“ schließt eine Beobachtung nach Beendigung oder Absetzen der Studienmedikation ein.				
Unterschiede basieren auf Risikoverhältnissen und 95% Konfidenzintervallen.				

Tabelle 3 Sequenztherapie vs. Letrozol-Monotherapie – Nebenwirkungen mit signifikanten Unterschieden

		Letrozole Monotherapie	Letrozol - >Tamoxifen	Tamoxifen- >Letrozol
		n=1535	n=1527	n=1541
		5 years	2 yrs->3 yrs	2 yrs->3 yrs
Knochenbrüche		10,0%	7,7%*	9,7%
Proliferative Erkrankungen des Endometriums		0,7%	3,4%**	1,7%**
Hypercholesterinämie		52,5%	44,2%*	40,8%*
Hitzewallungen		37,6%	41,7%**	43,9%**
Vaginalblutungen		6,3%	9,6%**	12,7%**
* Signifikant niedriger als unter einer Letrozol-Monotherapie				
** Signifikant höher als unter einer Letrozol-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 und Tamoxifen (mediane Behandlungsdauer: 60 Monate + 30 Tage) berichtet: Angina mit der Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs (1,0% vs. 1,0%); Herzversagen (1,1% vs. 0,6%); Hypertonie (5,6% vs. 5,7%); zerebrovaskulärer Vorfall/TIA (2,1% vs. 1,9%).

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

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

Das Skelett betreffende Nebenwirkungen

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

Bei der erweiterten adjuvanten Therapie kam es signifikant bei mehr Patientinnen unter Letrozol 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 und 3 Jahre für Placebo.

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung von vermuteten Nebenwirkungen, nach der Zulassung des Arzneimittels ist wichtig. Es ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Vertreter der Gesundheitsberufe werden gebeten, jede vermutete Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)

Traisengasse 5

1200 Wien

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>.

4.9 Überdosierung

Einzelfälle einer Überdosierung mit Letrozol wurden beschrieben.

Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt, so dass die Behandlung im Falle einer Überdosierung symptomatisch und unterstützend erfolgen muss.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie. Hormonantagonist und entsprechende

Wirkstoffe: Aromatase-Inhibitor

ATC-Code: L02B G04

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Ausschaltung des östrogenvermittelten Stimulus ist Voraussetzung dafür, dass ein Tumor, dessen Wachstum abhängig von der Anwesenheit der Östrogene ist, auf die endokrine Therapie anspricht. Bei postmenopausalen Frauen entstehen Östrogene hauptsächlich durch die Wirkung des Enzyms Aromatase, das adrenale Androgene – insbesondere Androstendion und Testosteron – in Östron und Östradiol umwandelt. Durch spezifische Hemmung der Aromatase kann daher eine Suppression der Östrogenbiosynthese in peripheren Geweben und im Tumorgewebe selbst erreicht werden.

Der nichtsteroidale Aromatase-Inhibitor Letrozol hemmt die Aromatase durch kompetitive Bindung an das Häm dieses Cytochrom-P450-Enzyms und vermindert so die Östrogenbiosynthese in allen Geweben, in denen das Enzym vorkommt.

Bei gesunden postmenopausalen Frauen lässt sich durch Einzeldosen von 0,1 mg, 0,5 mg und 2,5 mg Letrozol der Serumspiegel von Östron um 75%–78% und der von Östradiol um 78 % gegenüber dem Ausgangswert senken. Die maximale Suppression wird nach 48–78 Stunden erreicht.

Bei postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenen Mammakarzinomen supprimieren Tagesdosen von 0,1 mg–5 mg die Östradiol-, Östron- und Östronsulfat Spiegel im Plasma bei allen behandelten Patientinnen um 75–95 % gegenüber dem Ausgangswert. Bei Dosierungen ab 0,5 mg lagen viele Östron- und Östronsulfatwerte unter der Nachweisgrenze der Assays, so dass sich mit diesen Dosen offenbar eine besonders starke Östrogensuppression erzielen lässt. Bei allen Patientinnen blieb die Östrogensuppression während der gesamten Behandlung erhalten.

Letrozol ist ein hochspezifischer Aromatasehemmer. Eine Beeinträchtigung der Steroidsynthese in den Nebennieren wurde nicht beobachtet. Bei postmenopausalen Patientinnen wurden unter Letrozol-Tagesdosen von 0,1–5 mg keine klinisch relevanten Veränderungen der Plasmaspiegel von Cortisol, Aldosteron, 11-Deoxycortisol, 17-Hydroxyprogesteron, ACTH oder der Plasmareninaktivität gefunden. Im ACTH-Stimulationstest nach 6- und 12-wöchiger Behandlung mit Tagesdosen von 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg und 5 mg ergaben sich keine Hinweise auf eine Abnahme der

Aldosteron- oder Cortisolsynthese. Eine Substitution von Glukokortikoiden oder Mineralokortikoiden ist daher nicht erforderlich.

Bei gesunden postmenopausalen Frauen waren nach Einzeldosen von 0,1 mg, 0,5 mg oder 2,5 mg Letrozol keine Veränderungen der Plasmaandrogenspiegel (Androstendion und Testosteron) feststellbar. Auch bei postmenopausalen Patientinnen, die mit Tagesdosen von 0,1 mg-5 mg Letrozol behandelt wurden, kam es nicht zu Veränderungen des Plasmaandrostendionspiegels. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Hemmung der Östrogenbiosynthese nicht zu einer Akkumulation von Androgenvorstufen führt. Die LH- und FSH-Plasmaspiegel der Patientinnen verändern sich unter Letrozol nicht. Auch die Schilddrüsenfunktion bleibt unbeeinflusst, wie die Messungen von TSH, T₄ und T₃-Aufnahme zeigten.

Adjuvante Therapie

Studie BIG 1-98

BIG 1-98 war eine multizentrische Doppelblindstudie in der über 8000 postmenopausale Frauen nach Resektion eines rezektor-positiven frühen Mammakarzinoms randomisiert einer der folgenden Therapieoptionen zugeteilt wurden:

- A. Tamoxifen über 5 Jahre
- B. Letrozol über 5 Jahre
- C. Tamoxifen über 2 Jahre, anschließend Letrozol über 3 Jahre
- D. Letrozol über 2 Jahre, anschließend Tamoxifen über 3 Jahre

Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (Disease-Free Survival, DFS), sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur Fernmetastasierung (TDM), das fernmetastasenfreie Überleben (DDFS), das Gesamtüberleben (OS), das systemerkrankungsfreie Überleben (SDFS), das Auftreten eines invasiven kontralateralen Mammakarzinoms sowie die Zeit bis zur Rezidivierung des Mammakarzinoms.

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

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

Die 5-Jahres-DFS-Rate betrug 84% für Letrozol und 81,4% für Tamoxifen.

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

	Primäre Hauptanalyse					
	Beobachtungszeitraum 26 Monate (Median)			Beobachtungszeitraum 60 Monate (Median)		
	Letrozol n = 4003	Tamoxifen n = 4007	Hazard-Ratio (95 %-KI)¹	Letrozol n = 4003	Tamoxifen n = 4007	Hazard-Ratio (95 %-KI)¹
Krankheitsfreies Überleben (prim. Endpunkt) - Ereignisse (lt. Protokolldefinition ²)	351	428	0,81 (0,70–0,93)	585	664	0.86 (0.77, 0.96) 0.008
Gesamtüberleben (sek. Endpunkt)	166	192	0,86 (0,70–1,06)	330	374	0.87 (0.75, 1.01)

- Anzahl der
Todesfälle (gesamt)

KI = Konfidenzintervall

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

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

Ergebnisse nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 96 Monaten (nur Monotherapie-Arme)
Die Analyse der Monotherapie-Arme (MAA) zur Langzeitwirksamkeit einer Letrozol-Monotherapie im Vergleich zu Tamoxifen- Monotherapie (mediane Behandlungsdauer 5 Jahre) ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5. Analyse der Monotherapie-Arme: Krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 96 Monaten(ITT-Kollektiv)

	Letrozol n=2463	Tamoxifen n=2459	Hazard Ratio¹ (95% KI)	p-Wert
Krankheitsfreies Überleben (primär) ²	626	698	0.87 (0.78, 0.97)	0.01
Zeit bis zur Fernmetastasierung (sekundär)	301	342	0.86 (0.74, 1.01)	0.06
Gesamtüberleben (sekundär) - Todesfälle	393	436	0.89 (0.77, 1.02)	0.08
Zensierte Analyse von DFS ³	626	649	0.83 (0.74, 0.92)	
Zensierte Analyse des Gesamtüberlebens ³	393	419	0.81 (0.70, 0.93)	

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

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

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

Sequenztherapie-Analyse (STA)

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

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

	n	Anzahl der Ereignisse¹	Hazard Ratio²	(97.5% KI)	Cox Model p-Wert
Letrozol→Tamoxifen	1460	254	1.03	(0.84, 1.26)	0.72
Letrozol	1464	249			

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

² Adjustiert nach vorangegangener Chemotherapie

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

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

	Letrozol → Tamoxifen	Letrozol
Anzahl Patientinnen	1540	1546
Patientinnen mit DFS-Ereignis (laut Prüfplan)	330	319
Hazard-Ratio ¹ (99%-KI)	1.04 (0.85, 1.27)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen²
Anzahl Patientinnen	1540	1548
Patientinnen mit DFS-Ereignis (laut Prüfplan)	330	353
Hazard-Ratio ¹ (99%-KI)	0.92 (0.75, 1.12)	

¹ Adjustiert nach vorhergehender Chemotherapie (ja/nein)

² 626 (40 %) der Patientinnen wechselten zu Letrozol, nachdem der Tamoxifen-Arm 2005 erblindet 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, 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 Frakturnrate (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

In einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie (MA-17) wurden mehr als 5100 postmenopausalen Frauen mit primärem Mammakarzinom mit positivem oder unbekanntem Rezeptorstatus nach Abschluss einer adjuvanten Tamoxifen-Therapie (über 4,5–6 Jahre) krankheitsfrei geblieben waren, randomisiert mit Letrozol oder Placebo für 5 Jahre weiterbehandelt.

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 signifikant das Risiko für das Wiederauftreten des Krebses im Vergleich zu Placebo um 42% reduziert (HR 0,58; 95%-KI 0,45; 0,76; $p=0,00003$). Der Vorteil zugunsten von Letrozol war unabhängig vom Nodalstatus. Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich OS: (unter Letrozol 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 wechseln. Über 60% der in Frage kommenden Patientinnen (krankheitsfrei zum Zeitpunkt der Entblindung), entschieden sich für einen Wechsel auf Letrozol. 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 wechselten. Im Median betrug die Behandlung mit Letrozol 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.

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

	Beobachtungszeit 28 Monate (Median) ¹			Beobachtungszeit 62 Monate (Median) ¹		
	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95%-KI) ² p-Wert	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95%- KI) ² p- Wert
Krankheitsfreies Überleben³						
Ereignisse	92 (3.6%)	155 (6.0%)	0.58 (0.45, 0.76) 0.00003	209 (8.1%)	286 (11.1%)	0.75 (0.63, 0.89)
DFS-Rate nach 4 Jahren	94.4%	89.8%		94.4%	91.4%	
DFS³, einschließlich Tod jeder Ursache						
Ereignisse	122 (4.7%)	193 (7.5%)	0.62 (0.49, 0.78)	344 (13.3%)	402 (15.5%)	0.89 (0.77, 1.03)
DFS-Rate nach 5 Jahren	90.5%	80.8%		88.8%	86.7%	
Fernmetastasen						
Ereignisse	57 (2.2%)	93 (3.6%)	0.61 (0.44, 0.84)	142 (5.5%)	169 (6.5%)	0.88 (0.70, 1.10)
Gesamtüberleben						
Todesfälle	51 (2.0%)	62 (2.4%)	0.82 (0.56, 1.19)	236 (9.1%)	232 (9.0%)	1.13 (0.95, 1.36)
Todesfälle ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9.1%)	170 ⁶ (6.6%)	0.78 (0.64, 0.96)
HR = Hazard-Ratio; KI = Konfidenzintervall						

- 1 Als die Studie 2003 entblindet wurde, wechselten, im Median 31 Monate nach der Randomisierung, 1.551 Patienten aus dem Placebo-Arm (60 % der für einen Wechsel in Frage kommenden Patientinnen – d.h. sie waren krankheitsfrei) in den Letrozol-Arm. Die hier gezeigte Analyse ignoriert das selektive Cross-over.
- 2 Stratifiziert nach Rezeptorstatus, Nodalstatus und vorhergehender adjuvanter Chemotherapie.
- 3 Definition von krankheitsfreiem Überleben nach Studienprotokoll: Wiederauftreten am selben Ort, Fernmetastasen oder kontralateraler Brustkrebs.
- 4 Explorative Analyse, zensierter Follow-up zum Zeitpunkt des Wechsels (falls zutreffend) im Placebo-Arm.
- 5 Beobachtungszeitraum im Median: 62 Monate.
- 6 Beobachtungszeitraum im Median bis zum Wechsel (falls zutreffend): 37 Monate.

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

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

In der aktualisierten Substudie zur Lebensqualität gab es beim „Physical Component Summary Score“, beim „Mental Component Summary Score“ oder bei irgendeinem anderen Score im SF-36 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. In der MENQOL-Skala waren signifikant mehr Frauen im Letrozol-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 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 -Arm und bei 36 % der Patientinnen im Tamoxifen-Arm einen objektiven Effekt ($p < 0,001$). Dieser Befund wurde durchgängig mittels Ultraschall Letrozol 35 % vs. Tamoxifen 25 %; ($p > 0,04$) und Mammographie Letrozol 34 % vs. Tamoxifen 16 %; ($p < 0,01$) bestätigt. Insgesamt erhielten 45 % der Patientinnen in der Letrozol -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 und 17 % der mit Tamoxifen behandelten Patientinnen laut klinischer Bewertung eine Krankheitsprogression.

First-Line-Therapie

Zum Vergleich von Letrozol 2,5 mg und Tamoxifen 20 mg als First-Line-Therapie bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenen Mammakarzinomen wurde bisher eine kontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt. Bei den 907 teilnehmenden Frauen zeigte sich Letrozol gegenüber Tamoxifen bezüglich der Zeitdauer bis zur Progression (primärer Endpunkt) sowie bezüglich der objektiven Gesamtansprechrates, der Zeit bis zum Therapieversagen und des klinischen Benefits überlegen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9. Ergebnisse nach einer medianen Beobachtungszeit von 32 Monaten

Parameter	Statistik	Letrozol n = 453	Tamoxifen n = 454
Zeitdauer bis zur Krankheitsprogression	Median	9,4 Monate	6,0 Monate
	(95 %-KI des Medians)	(8,9–11,6 Monate)	(5,4–6,3 Monate)
	Hazard-Ratio (HR) (95 %-KI der HR)	0,72 (0,62–0,83) $p < 0,0001$	
Objektive Ansprechrates (ORR)	CR+PR	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95 %-KI der ORR)	(28–36 %)	(17–25 %)
	Odds Ratio (95 %-KI der HR)	1,78 (1,32–2,40) $p = 0,0002$	

Die Zeitdauer bis zur Progression unter Letrozol signifikant länger und die Ansprechrates signifikant höher, unabhängig davon, ob zuvor eine adjuvante Antiöstrogentherapie durchgeführt worden war oder nicht. Die signifikant längere Zeitdauer bis zur Progression unter Letrozol zeigte sich zudem unabhängig von der Hauptlokalisation der Erkrankung. Die mediane Zeit bis zur Progression lag bei Patientinnen mit ausschließlich Weichteil-Metastasen unter Letrozol bei 12,1 Monaten und unter Tamoxifen bei 6,4 Monaten und bei Patientinnen mit viszerale Metastasen unter Letrozol bei 8,3 Monaten und unter Tamoxifen bei 4,6 Monaten.

Das Studiendesign ermöglichte den Patientinnen bei einer Tumorprogression eine Umstellung auf die jeweils andere Therapie (Crossover) oder den Abbruch der Studienteilnahme. Etwa 50 % der Patientinnen entschieden sich für das Crossover, das nach 36 Monaten praktisch abgeschlossen war. Die mediane Zeitdauer bis zum Crossover betrug 17 Monate (von Letrozol auf Tamoxifen) bzw. 13 Monate (von Tamoxifen auf Letrozol).

Durch Erstlinientherapie fortgeschrittener Mammakarzinome mit Letrozol ließ sich eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 34 Monaten (vs. 30 Monaten unter Tamoxifen; $p = 0,53$ im Log-Rang-Test [nicht signifikant]) erzielen. Der fehlende Vorteil für Letrozol bezüglich des Gesamtüberlebens erklärt sich möglicherweise durch das Crossover-Design der Studie.

Second-Line-Therapie

Zwei gut kontrollierte klinische Studien wurden zum Vergleich zweier Letrozol-Dosierungen (0,5 mg und 2,5 mg) mit Megestrolacetat bzw. Aminoglutethimid bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenen Mammakarzinomen durchgeführt, die zuvor bereits eine Therapie mit Antiöstrogenen erhalten hatten.

Die Zeitdauer bis zur Progression war bei 2,5 mg Letrozol und Megestrolacetat nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,07$). Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von 2,5 mg Letrozol wurden bezüglich der objektiven Tumorgesamtansprechrates (24 % vs. 16 %, $p = 0,04$) und der Zeitdauer bis zum Therapieversagen ($p = 0,04$) gefunden. Das Gesamtüberleben unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Therapiearmen ($p = 0,2$).

In der zweiten Studie unterschieden sich die Ansprechrates unter 2,5 mg Letrozol bzw. Aminoglutethimid nicht signifikant ($p = 0,06$). Bezüglich der Zeitdauer bis zur Progression ($p = 0,008$), der Zeitdauer bis zum Therapieversagen ($p = 0,003$) und des Gesamtüberlebens ($p = 0,002$) war Letrozol 2,5 mg gegenüber Aminoglutethimid statistisch signifikant überlegen.

Brustkrebs bei Männern

Die Anwendung von Letrozol bei Männern mit Brustkrebs wurde nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Letrozol wird rasch und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert (mittlere absolute Bioverfügbarkeit: 99,9 %). Durch Nahrungsaufnahme nimmt die Resorptionsgeschwindigkeit etwas ab (mittlere $-t_{\max} = 1$ Stunde nüchtern, t_{\max} bei Einnahme zu einer Mahlzeit = 2 Stunden; mittlere durchschnittliche- $C_{\max} = 129 \pm 20,3$ nmol/l nüchtern, C_{\max} bei Einnahme zu einer Mahlzeit = $98,7 \pm 18,6$ nmol/l). Das Ausmaß der Resorption (AUC) ändert sich jedoch nicht. Der geringfügige Einfluss auf die Resorptionsrate wird nicht als klinisch relevant angesehen. Letrozol kann daher ohne Rücksicht auf die Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Letrozol wird zu etwa 60 % an Plasmaproteine – vorwiegend an Albumin (55 %) – gebunden. Die Letrozol-Konzentration in den Erythrozyten beträgt etwa 80 % der Plasmakonzentration. Nach Einnahme von 2,5 mg ^{14}C -markiertem Letrozol waren etwa 82 % der Radioaktivität im Plasma auf die unveränderte Ausgangssubstanz zurückzuführen. Die systemische Exposition durch Metaboliten ist dementsprechend gering. Letrozol wird rasch und umfassend in die Gewebe verteilt. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt im Steady State etwa $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformation

Die metabolische Clearance durch Umwandlung in einen pharmakologisch inaktiven Carbinol-Metaboliten stellt den wichtigsten Mechanismus für die Elimination von Letrozol dar ($Cl_m = 2,1$ l/h), sie ist jedoch im Verhältnis zum hepatischen Blutfluss von ca. 90 l/h relativ langsam. Es wurde festgestellt, dass die Cytochrom-P450-Isoenzyme 3A4 und 2A6 Letrozol in diesen Carbinol-Metaboliten umwandeln können. Die Bildung bisher nicht identifizierter Nebenmetabolite sowie die direkte renale und fäkale Ausscheidung spielen für die Gesamtelimination von Letrozol nur eine geringe Rolle. Innerhalb von zwei Wochen nach Einnahme von 2,5 mg ^{14}C -markiertem Letrozol wurden bei gesunden postmenopausalen Frauen $88,2 \pm 7,6$ % der Radioaktivität im Urin und $3,8 \pm 0,9$ % im Stuhl wiedergefunden. Mindestens 75 % der über einen Zeitraum von bis zu 216 Stunden im Urin wiedergefundenen Radioaktivität ($84,7 \pm 7,8$ % der Dosis) entfielen auf das Glukuronid des Carbinolmetaboliten, etwa 9 % auf zwei unbekannte Metaboliten und 6 % auf die unveränderte Ausgangssubstanz.

Elimination

Die scheinbare terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt etwa 2 Tage. Nach täglicher Einnahme von 2,5 mg Letrozol wird die Gleichgewichtskonzentration innerhalb von 2–6 Wochen erreicht. Die Plasmaspiegel liegen im Steady State etwa 7-fach höher als nach einer Einzeldosis von 2,5 mg, aber 1,5- bis 2-fach über dem Wert, der aufgrund der nach einer Einzeldosis erzielten Konzentration zu erwarten wäre, so dass von einer leichten Nichtlinearität der Pharmakokinetik bei täglicher Einnahme von 2,5 mg Letrozol auszugehen ist. Die über die Zeit konstant bleibende Gleichgewichtskonzentration zeigt jedoch, dass keine anhaltende Akkumulation von Letrozol stattfindet.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Letrozol war nach Gabe oraler Einzeldosen bis zu 10 mg (Dosisbereich: 0,01 bis 30 mg) und nach Tagesdosen von bis zu 1,0 mg (Dosisbereich: 0,1 bis 5 mg) dosisproportional. Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 30 mg wurde ein leicht überproportionaler Anstieg des AUC-Werts beobachtet. Der im Verhältnis zur Dosis überproportionale Anstieg ist wahrscheinlich auf eine Sättigung des metabolischen Eliminationsprozesses zurückzuführen. Steady-state-Konzentrationen wurden in allen untersuchten Dosierungsschemata (0,1- 5,0 mg/Tag) nach 1 bis 2 Monaten erreicht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Das Alter hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Letrozol.

Niereninsuffizienz

In einer Studie an 19 Probanden mit Nierenfunktionseinschränkungen unterschiedlichen Schweregrades (24-Stunden-Kreatininclearance: 9–116 ml/min) wurde kein Einfluss auf die Pharmakokinetik von Letrozol nach einer Einzeldosis von 2,5 mg festgestellt. Zusätzlich zur obigen Studie zur Beurteilung des Einflusses einer Niereninsuffizienz auf Letrozol, wurde eine Kovarianzanalyse von Daten aus zwei pivotalen Studien (Studie AR/BC2 und Studie AR/BC3) durchgeführt. Die kalkulierte Kreatinin-Clearance (Clcr) [Spanne in Studie AR/BC2: 19 bis 187 ml/min; Spanne in Studie AR/BC3: 10 bis 180 ml/min] zeigte keine statistisch signifikante Assoziation mit den Talspiegeln von Letrozol im Steady State (C_{min}). Ferner ergaben Daten aus den Studien AR/BC2 und AR/BC3 bei sekundär metastasiertem Mammakarzinom keine Hinweise auf eine unerwünschte Wirkung von Letrozol auf die Clcr oder eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Daher ist bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz (Clcr \geq 10 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patientinnen mit schwerer Niereninsuffizienz (Clcr < 10 ml/min) liegen wenig Informationen vor.

Leberinsuffizienz

In einer ähnlichen Studie an Probanden mit unterschiedlich ausgeprägten Leberfunktionseinschränkungen war die mittlere AUC bei den Probanden mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) um 37 % höher als bei Gesunden, fiel jedoch nicht aus dem Bereich heraus, der bei Probanden ohne Leberfunktionsstörung zu beobachten ist. Eine Studie zum Vergleich der Pharmakokinetik nach oraler Einmalgabe bei acht männlichen Probanden mit Leberzirrhose und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ergab eine Zunahme der AUC und t_{1/2} von Letrozol um 95 % bzw. 187 % gegenüber den Werten gesunder Probanden (n = 8). Daher sollte Letrozol 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, an Standard-Tiermodellen durchgeführten präklinischen Studien zur Sicherheit ergaben sich keine Hinweise auf eine systemische oder eine Zielorgan-Toxizität.

Letrozol zeigte bei Nagern in Dosierungen von bis zu 2000 mg/kg eine geringe Akuttoxizität. Bei Hunden verursachte Letrozol in einer Dosierung von 100 mg/kg mittelgradige toxische Symptome.

Die wichtigsten Befunde, die in Studien von bis zu 12 Monaten Dauer zur Toxizität nach Mehrfachgabe bei Ratten und Hunde erhoben wurden, können auf die pharmakologische Wirkung der Substanz zurückgeführt werden. Der NOAEL (No Adverse Effect Level) betrug bei beiden Tierarten 0,3 mg/kg.

Bei weiblichen Ratten kam es nach oraler Verabreichung von Letrozol zu einer Verminderung der Paarungs- und Trächtigkeitsraten und zu vermehrten Verlusten im Präimplantationsstadium.

Weder *In-vitro*- noch *In-vivo*-Studien zum mutagenen Potenzial von Letrozol ergaben Hinweise auf eine Gentoxizität.

In einer Kanzerogenitätsstudie von 104 Wochen Dauer wurden bei männlichen Ratten keine behandlungsbedingten Tumoren gefunden. Bei weiblichen Ratten war die Inzidenz benigner und maligner Mammatumoren unter allen untersuchten Letrozol-Dosierungen reduziert.

In einer 104-wöchigen Kanzerogenitätsstudie an Mäusen wurden bei männlichen Mäusen keine behandlungsbedingten Tumore festgestellt. Bei weiblichen Mäusen wurde unter Letrozol in allen untersuchten Dosierungen ein dosisabhängiger Anstieg der Inzidenz von gutartigen Granulosa-Thekazelltumoren des Ovars beobachtet. Man nahm an, dass diese Tumore mit der pharmakologischen Hemmung der Östrogensynthese assoziiert waren und möglicherweise durch einen Anstieg des LH aufgrund der Abnahme des zirkulierenden Östrogens verursacht wurden.

Letrozol war bei trächtigen Ratten und Kaninchen nach oraler Gabe klinisch relevanter Dosierungen embryotoxisch und fetotoxisch. In Ratten mit lebenden Feten gab es eine Zunahme fetaler Missbildungen einschließlich Missbildungen am Schädel und der Wirbelsäule. Beim Kaninchen wurde keine Zunahme fetaler Missbildungen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob es sich dabei um indirekte Folgen der pharmakologischen Wirkung (Hemmung der Östrogen-Biosynthese) oder um direkte Effekte des Wirkstoffs handelt (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Die präklinischen Befunde beschränken sich auf Beobachtungen, die sich auf die bekannte pharmakologische Wirkung von Letrozol zurückführen lassen. Dies sind die einzigen Sicherheitsbedenken für die Anwendung beim Menschen, die sich aus den Tierversuchen ableiten lassen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei
Magnesiumstearat

Der Filmüberzug enthält:

Macrogol
Hypromellose
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisenoxid gelb (E 172)
Eisenoxid rot (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen.
Die Tabletten sind in Blisterpackungen zu je 30 oder 100 Tabletten abgepackt.

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

Bluefish Pharmaceuticals AB
Gävlegatan 22
113 30 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-29266

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08. September 2010/27. November 2014

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten