

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Letrozol AbZ 2,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Letrozol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 60,42 mg Lactose und 0,02 mg Tartrazin-Aluminium-Farblack (E102).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Dunkelgelbe, normal konvexe, runde Filmtablette mit der Prägung „93“ auf der einen und „B1“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

In der adjuvanten und der erweiterten adjuvanten Therapie sollte die Behandlung mit Letrozol über 5 Jahre oder je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt, bis zum Tumorzidiv fortgeführt werden.

In der adjuvanten Therapie kann auch eine sequenzielle Behandlung (2 Jahre Letrozol

gefolgt von 3 Jahren Tamoxifen) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Letrozol AbZ 2,5 mg wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Letrozol 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 erforderlich. Bei Patientinnen mit einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min sind keine ausreichenden Daten verfügbar (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh A oder B) ist keine Dosisanpassung von Letrozol erforderlich. Bei 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 AbZ 2,5 mg Filmtabletten können 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 AbZ 2,5 mg** das luteinisierende Hormon (LH), das follikelstimulierende Hormon (FSH) und/oder die Östradiol-Spiegel bestimmt werden. Nur Frauen mit einem postmenopausalen Hormonstatus dürfen **Letrozol AbZ 2,5 mg** erhalten.

Niereninsuffizienz

Letrozol 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 AbZ 2,5 mg** 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 bewirkt eine starke Senkung des Östrogen-Spiegels. Bei Frauen mit Osteoporose und/oder Frakturen in der Anamnese oder mit einem erhöhten Osteoporoserisiko sollte vor Beginn der adjuvanten und erweiterten adjuvanten Behandlung die Knochendichte gemessen werden. Diese Frauen sollten während und nach der Behandlung mit Letrozol im Hinblick auf die Entwicklung einer Osteoporose beobachtet werden. Wenn erforderlich, sollte die Prophylaxe oder Behandlung einer Osteoporose initiiert und sorgfältig überwacht werden. Bei der adjuvanten Therapie kann, abhängig vom Sicherheitsprofil der Patientin, auch ein sequenzielles Behandlungsschema (2 Jahre Letrozol gefolgt von 3 Jahren Tamoxifen) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1).

Weitere Warnhinweise

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

Sonstige Bestandteile

Letrozol AbZ 2,5 mg Filmtabletten enthalten Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält Tartrazin-Aluminium-Farblack (E102) und kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Letrozol hemmt *in vitro* die Cytochrom-P450-Isoenzyme 2A6 und, in geringem

Letrozol AbZ 2,5 mg Filmtabletten

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

Letrozol 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 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 hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Da unter der Behandlung mit Letrozol 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 basiert vor allem auf Daten aus klinischen Studien.

Bei etwa bis zu einem Drittel der mit Letrozol behandelten Patientinnen im metasta-

sierten 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 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.

Einige Nebenwirkungen wurden in der adjuvanten Therapie mit deutlich unterschiedlichen Häufigkeiten berichtet. Die folgenden Tabellen 2 und 3 auf Seite 3 geben Informationen zu signifikanten Unterschieden

Tabelle 1:

Die unerwünschten Ereignisse sind unter den jeweiligen Überschriften entsprechend ihrer Häufigkeit aufgelistet, beginnend mit der größten Häufigkeit. Die folgende Einteilung wird verwendet: Sehr häufig: $\geq 1/10$; Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$; Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$; Sehr selten: $< 1/10.000$; 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
Herzkrankungen	
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 Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Übelkeit, Dyspepsie ¹ , Obstipation, abdominale Schmerzen, Diarrhö, Erbrechen
Gelegentlich:	Mundtrockenheit, Stomatitis ¹

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle 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:	Angioödem, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig:	Arthralgie
Häufig:	Myalgie, Knochenschmerzen ¹ , Osteoporose, Knochenfrakturen
Gelegentlich:	Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Vermehrte Miktio
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Vaginalblutung
Gelegentlich:	Vaginaler Ausfluss, trockene Vagina, Brustschmerzen
Allgemeine Erkrankungen	
Sehr häufig:	Müdigkeit (einschließlich Schwächegefühl, Unwohlsein)
Häufig:	Periphere Ödeme
Gelegentlich:	Allgemeine Ödeme, trockene Schleimhäute, Durstgefühl, Fieber
Untersuchungen	
Häufig:	Gewichtszunahme
Gelegentlich:	Gewichtsverlust

¹ Nebenwirkungen, die nur im metastasierten Stadium berichtet wurden.

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

	Häufigkeit unter Letrozol	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-Monotherapie – Nebenwirkungen mit signifikanten Unterschieden

	Letrozol-Monotherapie	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen → Letrozol
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-Monotherapie

** Signifikant höher als unter einer Letrozol-Monotherapie

Hinweis: Berichtszeitraum ist gleich Behandlungszeitraum oder innerhalb von 30 Tagen nach Beendigung der Behandlung.

in der Monotherapie von Letrozol vs. einer Tamoxifen-Monotherapie und in der sequenziellen Letrozol-Tamoxifen-Therapie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kardiale Nebenwirkungen

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

Bei der erweiterten adjuvanten Therapie mit 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 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Über einzelne Fälle einer Überdosierung von Letrozol 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

Letrozol AbZ 2,5 mg Filmtabletten

Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

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

Letrozol ist ein hoch spezifischer Hemmer der Aromatase-Aktivität. Eine Unterdrückung der Steroidproduktion der Nebenniere wurde nicht beobachtet. Bei postmenopausalen Patientinnen, die Letrozol in Tagesdosen von 0,1 bis 5 mg erhielten, wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Cortisol, Aldosteron, 11-Deoxycortisol, 17-Hydroxyprogesteron und

ACTH oder der Plasmarenin-Aktivität festgestellt. Der nach 6 und 12 Wochen der Behandlung mit Tagesdosen von 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg und 5 mg durchgeführte ACTH-Stimulationstest ergab keine Abschwächung der Aldosteron- oder Cortisolproduktion. Eine Substitution von Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden ist daher nicht erforderlich.

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

Adjuvante Therapie

Studie BIG 1-98

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

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

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

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse der primären Hauptanalyse (PCA) basierend auf den

Daten der Monotherapie-Arme A und B sowie Daten aus den zwei Umstellungsgruppen (C und D) bei einer medianen Behandlungsdauer von 24 Monaten und einem medianen Beobachtungszeitraum von 26 Monaten sowie einer medianen Behandlungsdauer von 32 Monaten und einem medianen Beobachtungszeitraum von 60 Monaten dargestellt.

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

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

Die Analyse der Monotherapie-Arme (MAA) zur Langzeitwirksamkeit einer Letrozol-Monotherapie im Vergleich zu Tamoxifen (mediane Behandlungsdauer 5 Jahre) ist in Tabelle 5 auf Seite 5 dargestellt.

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 auf Seite 5).

Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich DFS, OS, SDFS oder DDFS in irgendeiner STA bei den randomisierten paarweisen Vergleichen (Tabelle 7 auf Seite 5).

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.

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

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

HR = Hazard-Ratio; KI = Konfidenzintervall

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

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

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

	Letrozol n = 1463	Tamoxifen n = 2459	Hazard-Ratio¹ (95%-KI)	p-Wert
Krankheitsfreies Überleben (primär) ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Zeit bis zur Fernmetastasierung (sekundär)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Gesamtüberleben (sekundär) – Todesfälle	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
Zensierte Analyse von DFS ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
Zensierte Analyse des Gesamtüberlebens ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

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

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

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

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	160	0,92	0,72; 1,17	0,42
Letrozol	1463	178			

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

² Adjustiert nach vorangegangener Chemotherapie

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

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

¹ Adjustiert nach vorhergehender Chemotherapie (ja/nein)

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

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

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

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

Das Gesamt-Cholesterin nahm im Median in der Tamoxifen-Gruppe nach 6 Monaten im

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

Erweiterte adjuvante Therapie (MA-17)

In einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie (MA-17) wurden mehr als 5.100 postmenopausale Frauen mit primärem Mammakarzinom mit rezeptor-positivem oder unbekanntem Rezeptorstatus nach einer 4,5- bis 6-jährigen adjuvanten Tamoxifen-

Therapie 5 Jahre entweder mit Letrozol 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 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.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 6

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

Letrozol AbZ 2,5 mg Filmtabletten

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

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

HR = Hazard-Ratio; KI = Konfidenzintervall

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

² Stratifiziert nach Rezeptorstatus, Nodalstatus und vorhergehender adjuvanter Chemotherapie.

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

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

⁵ Beobachtungszeitraum im Median: 62 Monate.

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

Tabelle 9: Ergebnisse nach medianem Follow-up von 32 Monaten

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

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 Ta-

moxifen 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 %; $p < 0,001$) 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

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

Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 9 wiedergegeben.

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 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 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 auf Tamoxifen) bzw. 13 Monate (von Tamoxifen auf Letrozol).

Das mediane Gesamtüberleben in der First-Line-Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom betrug unter Letrozol 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 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 Mestrolacetat bzw. mit Aminoglutethimid bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Antiöstrogenen verglichen.

Letrozol AbZ 2,5 mg Filmtabletten

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 bei Männern mit Brustkrebs wurde nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch metabolische Clearance ($Cl_m = 2,1$ l/h) mit Umwandlung in einen pharmakologisch inaktiven Carbinolmetaboliten, ist jedoch im Vergleich zur Leberdurchblutung (ca. 90 l/h) relativ langsam. Es zeigte sich, dass die Cytochrom-P450-Isoenzyme 3A4 und 2A6 in der Lage sind, Letrozol in diesen Metaboliten umzuwandeln. Für die Gesamtelimination von Letrozol sind die Bildung von unbedeutenden, nicht identifizierten Metaboliten und die direkte Ausscheidung über die Niere und in den Fäzes von untergeordneter Bedeutung. Innerhalb von 2 Wochen nach Ver-

abreichung von 2,5 mg ^{14}C -markiertem Letrozol wurden bei gesunden postmenopausalen Frauen $88,2 \pm 7,6$ % der Radioaktivität im Urin und $3,8 \pm 0,9$ % in den Fäzes aufgefunden. Mindestens 7 % der nach bis zu 216 Stunden im Urin aufgefundenen Radioaktivität ($84,7 \pm 7,8$ % der Dosis) entfielen auf das Glukuronid des Carbinolmetaboliten, etwa 9 % auf 2 nicht identifizierte Metaboliten und 6 % auf unverändertes Letrozol.

Elimination

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 bei Patientinnen mit schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht und nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung für die einzelne Patientin angewendet werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Weder *In-Vitro*- noch *In-Vivo*-Mutagenitätsprüfungen mit Letrozol ergaben Hinweise auf Genotoxizität.

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Lactose-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Opadry II 85F32723 Gelb, bestehend aus:
Eisenoxid (III)-hydroxid-oxid $\times H_2O$ (E 172)
Macrogol 3350
Titandioxid (E 171)
Talkum
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)
Poly(vinylalkohol)
Tartrazin-Aluminium-Farblack (E 102)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Letrozol AbZ 2,5 mg Filmtabletten

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/PVdC-Aluminium-Blister.
Packungsgrößen: 30 und 100 Filmtabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Mitvertrieb:
AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

73873.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
2. Dezember 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
10. Juni 2014

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma AbZ Pharma GmbH zur Bioverfügbarkeit von Letrozol AbZ 2,5 mg Filmtabletten

Eine im Jahr 2008 durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie an 28 Probandinnen ergab im Vergleich zu einem Referenzpräparat folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Letrozol nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Letrozol AbZ 2,5 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat oral auf nüchternen Magen:

	Letrozol AbZ 2,5 mg Filmtabletten	Referenzpräparat
C_{max} [ng/ml]	40,107	39,431
CI [%]	95,15 – 108,73	
t_{max} [h]	1,39	1,49
CV [%]	55	64
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	1786,1	1778,8
CI [%]	97,63 – 103,27	

C_{max} maximale Plasmakonzentration (geometrische Mittelwerte)
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (arithmetische Mittelwerte)
 $AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (geometrische Mittelwerte)
 CI 90-%-Konfidenzintervall
 CV Variationskoeffizient

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Letrozol AbZ 2,5 mg Filmtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 100,4 % (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC , C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

Arithmetische Mittelwerte der Plasmakonzentration von Letrozol nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Letrozol AbZ 2,5 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat.

