

letrozol axios 2,5 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

letrozol axios 2,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Letrozol

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Letrozol.

Sonstige Bestandteile:

Jede Filmtablette enthält 77,5 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Runde Tabletten mit weißem Kern und dunkelgelbem Überzug.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptorpositivem 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 fortgeschrittenen Mammakarzinoms 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.

Die Wirksamkeit ist bei Patientinnen mit hormonrezeptornegativem Mammakarzinom nicht belegt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene und ältere Patientinnen

Die empfohlene Dosierung von letrozol axios 2,5 mg beträgt einmal täglich 1 Filmtablette. Bei älteren Patientinnen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

In der adjuvanten Therapie sollte die Behandlung mit Letrozol 2,5 mg über 5 Jahre oder bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs durchgeführt werden. In der adjuvanten Therapie beträgt die klinische Erfahrung 2 Jahre (die mediane Behandlungsdauer betrug 25 Monate).

In der erweiterten adjuvanten Therapie beträgt die klinische Erfahrung 4 Jahre (mediane Behandlungsdauer).

In der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms sollte die Behandlung mit Letrozol 2,5 mg so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung festgestellt wird.

Kinder und Heranwachsende (unter 18 Lebensjahren)

Entfällt

Patientinnen mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz

Bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance über 30 ml/min ist

keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Bei Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min oder bei Patientinnen mit schwerer Leberinsuffizienz sind keine ausreichenden Daten vorhanden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Prämenopausaler Hormonstatus; Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitte 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit und 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patientinnen, deren postmenopausaler Status unklar erscheint, müssen vor Behandlungsbeginn die LH-, FSH- und/oder Estradiol-Spiegel bestimmt werden, um den menopausalen Status eindeutig zu ermitteln.

Nierenfunktionsstörungen

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 axios sorgfältig in Erwägung gezogen werden.

Leberfunktionsstörungen

Letrozol wurde nur an einer begrenzten Zahl von nicht metastatischen Patientinnen mit unterschiedlicher Leberfunktion untersucht: leichte bis mäßige und schwere Leberinsuffizienz. Bei männlichen Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (Leberzirrhose und Child-Pugh Score C) ohne Tumorerkrankung waren die systemische Exposition und die terminale Halbwertszeit im Vergleich zu gesunden Probanden zwei- bis dreifach erhöht. Letrozol axios sollte daher vorsichtig und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung bei Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Auswirkungen auf die Knochen

Letrozol bewirkt eine starke Senkung des Östrogenspiegels. Die mediane Beobachtungsdauer von 30 bzw. 49 Monaten in der adjuvanten und erweiterten adjuvanten Therapie reicht nicht aus, um das mit der Langzeitanwendung von Letrozol verbundene Frakturrisiko zu beurteilen. 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 (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

Lactose

letrozol axios enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, schwerem Laktase-Mangel oder Glu-

kose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Die Anwendung von letrozol axios kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Interaktionsstudien mit Cimetidin und Warfarin zeigte sich, dass die gleichzeitige Anwendung von Letrozol mit diesen Arzneimitteln nicht zu klinisch signifikanten Arzneimittelinteraktionen führt.

Weiterhin ergaben die vorliegenden Daten aus klinischen Studien keinen Hinweis auf klinisch relevante Interaktionen mit anderen häufig verschriebenen Medikamenten.

Über die Anwendung von Letrozol in Kombination mit anderen Krebsmitteln liegen derzeit keine klinischen Erfahrungen vor.

Letrozol inhibiert *in vitro* die Cytochrom-P-450 Isoenzyme 2A6 und, in geringem Ausmaß, 2C19. Daher sollte die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, deren Verfügbarkeit hauptsächlich von diesen Isoenzymen abhängt und die eine enge therapeutische Breite haben, mit Vorsicht erfolgen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im perimenopausalen Status oder im gebärfähigen Alter

Vor Einleitung der Behandlung mit letrozol axios muss der Arzt die Notwendigkeit eines Schwangerschaftstests diskutieren. Mit Frauen, bei denen die Möglichkeit des Eintritts einer Schwangerschaft besteht, ist vom Arzt die Notwendigkeit einer entsprechenden Kontrazeption zu besprechen. Zu diesem Personenkreis gehören auch peri- und postmenopausale Patientinnen bis zur eindeutigen Sicherung des postmenopausalen Status (siehe Abschnitte 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Schwangerschaft

letrozol axios ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 Gegenanzeigen und 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Stillzeit

letrozol axios ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

4.7 Auswirkungen 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 bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder bei der Bedienung von Maschinen geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Letrozol wurde allgemein in allen Studien zur First-Line- und Folgetherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms und zur adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms gut vertragen. Bei etwa bis zu einem

letrozol axios 2,5 mg Filmtabletten

Drittel der mit Letrozol behandelten Patientinnen im metastasierten Stadium, bei etwa bis zu 70–75 % der Patientinnen in der adjuvanten Therapie (sowohl unter Letrozol als auch unter Tamoxifen) und bei etwa bis zu 40 % der Patientinnen in der erweiterten adjuvanten Therapie (sowohl mit Letrozol als auch mit Placebo) traten Nebenwirkungen auf. Die beobachteten Nebenwirkungen waren im Allgemeinen überwiegend mild oder mäßig ausgeprägt. Die meisten Nebenwirkungen sind auf die pharmakologischen Auswirkungen des Östrogenentzugs zurückzuführen (z. B. Hitzewallungen).

In den klinischen Prüfungen waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Hitzewallungen, Arthralgie, Übelkeit und Müdigkeit. Viele Nebenwirkungen können den üblichen pharmakologisch bedingten Auswirkungen des Östrogenentzugs (z. B. Hitzewallungen, Alopezie und Vaginalblutungen) zugeschrieben werden.

Auf der Basis einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 28 Monaten wurden nach der adjuvanten Standardtherapie mit Tamoxifen, unabhängig von ihrer Kausalität, die folgenden unerwünschten Ereignisse signifikant häufiger unter Letrozol als unter Placebo berichtet: Hitzewallungen (50,7 % vs. 44,3 %), Arthralgie/Arthritis (28,5 % vs. 23,2 %) und Myalgie (10,2 % vs. 7,0 %). Die Mehrzahl dieser unerwünschten Ereignisse wurde während des ersten Jahres der Behandlung beobachtet. Bei Patientinnen unter Letrozol traten Osteoporose und Knochenfrakturen vermehrt, aber nicht signifikant häufiger auf, als bei Patientinnen unter Placebo (7,5 % vs. 6,3 % bzw. 6,7 % vs. 5,9 %).

Nach einer aktualisierten Auswertung im Rahmen der erweiterten adjuvanten Therapie, die nach einer medianen Behandlungsdauer von 47 Monaten für Letrozol und 28 Monaten für Placebo durchgeführt wurde, wurden die folgenden unerwünschten Ereignisse, unabhängig von ihrer Kausalität, signifikant häufiger unter Letrozol als unter Placebo berichtet: Hitzewallungen (60,3 % vs. 52,6 %), Arthralgie/Arthritis (37,9 % vs. 26,8 %) und Myalgie (15,8 % vs. 8,9 %). Die Mehrzahl dieser unerwünschten Ereignisse wurde während des ersten Jahres der Behandlung beobachtet. Bei den Patientinnen aus dem Placebo-Arm, die zu Letrozol wechselten, wurde ein vergleichbares Muster von Ereignissen beobachtet. Bei Patientinnen unter Letrozol traten Osteoporose und Knochenfrakturen unabhängig vom Zeitpunkt nach der Randomisierung häufiger auf als bei Patientinnen unter Placebo (12,3 % vs. 7,4 % bzw. 10,9 % vs. 7,2 %). Bei Patientinnen, die zu Letrozol wechselten, wurde eine neu diagnostizierte Osteoporose, unabhängig vom Zeitpunkt nach dem Wechsel, bei 3,6 % der Patientinnen berichtet, während über Knochenbrüche, unabhängig vom Zeitpunkt nach dem Wechsel, bei 5,1 % der Patientinnen berichtet wurde.

In der adjuvanten Therapie traten unabhängig von der Kausalität die folgenden unerwünschten Ereignisse zu irgendeinem Zeitpunkt nach Randomisierung in den Letrozol- bzw. Tamoxifen-Gruppen auf: thromboembolische Ereignisse (1,5 % vs. 3,2 %, $p < 0,001$), Angina pectoris (0,8 % vs. 0,8 %), Myokardinfarkt (0,7 % vs. 0,4 %) und Herzinsuffizienz (0,9 % vs. 0,4 %, $p = 0,006$).

Die folgenden in Tabelle 1 aufgelisteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden in klinischen Studien und im Rahmen der allgemeinen Anwendung von Letrozol nach der Zulassung berichtet:

Die unerwünschten Ereignisse sind unter den jeweiligen Überschriften nach ihrer Häufigkeit, beginnend mit der größten Häufigkeit, gelistet. Dabei werden folgende Begriffe verwendet:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 1
Unerwünschte Wirkungen und ihre Häufigkeiten

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:	
Gelegentlich	Harnwegsinfektionen
Benigne, maligne und unspezifische Geschwulste (einschließlich Zysten und Polypen):	
Gelegentlich	Tumorschmerzen (nicht zutreffend in der adjuvanten und erweiterten adjuvanten Therapie)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	
Gelegentlich	Leukopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	
Häufig	Appetitlosigkeit, erhöhter Appetit, Hypercholesterinämie
Gelegentlich	Generalisierte Ödeme
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
Erkrankungen des Auges:	
Gelegentlich	Katarakt, Augenreizungen, verschwommenes Sehen
Herzerkrankungen:	
Gelegentlich	Herzklopfen, Tachykardie

Gefäßerkrankungen:	
Gelegentlich	Thrombophlebitis einschließlich oberflächiger und tiefer Thrombophlebitis, Blutdruckanstieg, ischämische kardiale Ereignisse
Selten	Lungenembolie, arterielle Thrombosen, Hirninfarkt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums:	
Gelegentlich	Atemnot, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Diarrhö
Gelegentlich	Abdominale Schmerzen, Stomatitis, Mundtrockenheit
Leber- und Galleerkrankungen:	
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
Gelegentlich	Pruritus, trockene Haut, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:	
Sehr häufig	Arthralgie
Häufig	Myalgie, Knochenschmerzen, Osteoporose, Knochenfrakturen
Gelegentlich	Arthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	
Gelegentlich	Häufige Miktion
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen:	
Gelegentlich	Vaginalblutung, vaginaler Ausfluss, trockene Vagina, Brustschmerzen
Allgemeine Erkrankungen:	
Sehr häufig	Hitzewallungen, Müdigkeit einschließlich Schwächegefühl
Häufig	Unwohlsein, periphere Ödeme
Gelegentlich	Fieber, trockene Schleimhäute, Durstgefühl
Untersuchungen:	
Häufig	Gewichtszunahme
Gelegentlich	Gewichtsverlust

4.9 Überdosierung

Über einzelne Fälle von Überdosierung mit 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: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel. Hormonantagonisten und verwandte Mittel ATC-Code: L02B G04

Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

Bei postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs in fortgeschrittenem Stadium 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 äußerst spezifischer Hemmer der Aromataseaktivität. 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 Plasmareninaktivität 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

In einer multizentrischen, doppelblinden Studie wurden über 8000 postmenopausale Frauen mit reseziertem rezeptorpositivem primärem Mammakarzinom randomisiert einem der folgenden Studienarme zugeordnet:

Option 1:

- 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

Option 2:

- A. Tamoxifen für 5 Jahre
- B. Letrozol 2,5 mg für 5 Jahre

Die Daten in Tabelle 2 basieren auf den Ergebnissen aus den beiden Monotherapiearmen in jeder Randomisierungsoption und aus den beiden Armen mit Medikationswechsel, begrenzt auf 30 Tage nach dem Wechsel der Medikation. Die Analyse der Monotherapie vs. sequenzieller endokriner Behandlung wird durchgeführt, wenn die erforderliche Anzahl der Ereignisse aufgetreten ist. Die Patientinnen wurden über einen medianen Zeitraum von 26 Monaten beobachtet, 76 % der Patientinnen über mehr als 2 Jahre und 16 % (1252 Patientinnen) über 5 Jahre oder länger.

Der primäre Endpunkt der Studie war das krankheitsfreie Überleben, das festgelegt wurde als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines Lokalrezidivs oder von Fernmetastasen des Primärtumors, dem Auftreten eines invasiven kontralateralen Mammakarzinoms oder eines zweiten primären Tumors (Nicht-Mammakarzinom) oder Tod jeglicher Ursache. Letrozol senkte das Rezidivrisiko im Vergleich zu Tamoxifen um 19 % (hazard ratio 0,81; $p=0,003$). Die 5-Jahres-Daten für das krankheitsfreie Überleben betrugen 84,0 % für Letrozol und 81,4 % für Tamoxifen. Die Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens durch Letrozol war bereits nach 12 Monaten messbar und blieb über 5 Jahre hinaus bestehen. Letrozol verringerte im Vergleich zu Tamoxifen auch signifikant das Rezidivrisiko, unabhängig davon, ob eine adjuvante Chemotherapie vorausging (hazard ratio 0,72; $p=0,018$) oder nicht (hazard ratio 0,84; $p=0,044$).

Hinsichtlich des sekundären Endpunktes „Gesamtüberleben“ wurden insgesamt 358 Todesfälle berichtet (166 unter Letrozol und 192 unter Tamoxifen). In Bezug auf die Gesamtüberlebensrate gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieoptionen (hazard ratio 0,86; $p=0,15$). Das fernmetastasenfreie Überleben, ein Surrogatparameter für das Gesamtüberleben, unterschied sich signifikant sowohl in der Gesamtpopulation (hazard ratio 0,73; $p=0,001$) als auch in vordefinierten, stratifizierten Untergruppen. Letrozol verringerte im Vergleich zu Tamoxifen das Risiko eines systemischen Versagens signifikant um 17 % (hazard ratio 0,83; $p=0,02$).

Hinsichtlich des Auftretens kontralateraler Mammakarzinome wurde ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten von Letrozol beobachtet (hazard ratio 0,61; $p=0,09$).

Eine explorative Analyse des krankheitsfreien Überlebens bezüglich des Nodalstatus zeigte bei Patientinnen mit positivem Nodalstatus, dass Letrozol Tamoxifen im Hinblick auf die Reduktion des Rezidivrisikos (hazard ratio 0,71; 95 % CI 0,59, 0,85; $p=0,0002$) signifikant überlegen war. Bei Patientinnen mit negativem Nodalstatus war kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen ersichtlich (hazard ratio 0,98; 95 % CI 0,77, 1,25; $p=0,89$). Dieser geringere Nutzen bei nodal-negativen Patientinnen wurde durch eine explorative Interaktionsanalyse bestätigt ($p=0,03$).

Patientinnen, die Letrozol erhielten, hatten im Vergleich zu Tamoxifen-Patientinnen weniger sekundäre Tumoren (1,9 % vs. 2,4 %). Insbesondere die Inzidenz von Endometriumkarzinomen war unter Letrozol im Vergleich zu Tamoxifen (0,2 % vs. 0,4 %) geringer.

Die Tabellen 2 und 3 auf Seite 4 fassen die Ergebnisse zusammen. Die Analysen, die in Tabelle 4 auf Seite 5 zusammengefasst sind, berücksichtigen nicht die zwei Behandlungsarme mit Medikationswechsel in der Randomisierungsoption 1, sondern berücksichtigen nur die Monotherapiearme.

Die mediane Behandlungsdauer (bezogen auf die zur Beurteilung der Sicherheit herangezogene Patientenpopulation) betrug 25 Monate, 73 % der Patientinnen wurden über mehr als 2 Jahre und 22 % der Patientinnen über mehr als 4 Jahre behandelt. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug sowohl bei Letrozol als auch bei Tamoxifen 30 Monate.

Unerwünschte Ereignisse, die ursächlich mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht wurden, wurden für 78 % der mit Letrozol und für 73 % der mit Tamoxifen behandelten Patientinnen berichtet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die unter Letrozol auftraten, waren Hitzewallungen, nächtliches Schwitzen, Arthralgien, Gewichtszunahme und Übelkeit. Von diesen Ereignissen traten nur Arthralgien unter Letrozol signifikant häufiger auf als unter Tamoxifen (20 % vs. 13 %). Die Behandlung mit Letrozol war mit einem höheren Osteoporoserisiko verbunden (2,2 % vs. 1,2 % unter Tamoxifen). Insgesamt wurden zu irgendeinem Zeitpunkt nach Randomisierung kar-

letrozol axios 2,5 mg Filmtabletten

Tabelle 2: Rezidivfreies und Gesamtüberleben (ITT Population)

	Letrozol N = 4003	Tamoxifen N = 4007	Hazard Ratio (95% CI)	P-value ¹
Krankheitsfreies Überleben (primäres Studienziel) – Anzahl der Ereignisse (Definition laut Protokoll, insgesamt)	351	428	0,81 (0,70; 0,93)	0,0030
Fernmetastasen freies Überleben (sekundäres Studienziel)	184	249	0,73 (0,60; 0,88)	0,0012
Gesamtüberleben (sekundäres Studienziel) Anzahl der Todesfälle (insgesamt)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	0,1546
Systemisches krankheitsfreies Überleben (sekundäres Studienziel)	323	383	0,83 (0,72; 0,97)	0,0172
Kontralaterales Mammakarzinom (invasiv)(sekundäres Studienziel)	19	31	0,61 (0,35; 1,08)	0,0910

CI = Konfidenzintervall

¹ Logrank Test, stratifiziert nach Randomisierungsoption und vorheriger Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie
Tabelle 3 Krankheitsfreies und Gesamtüberleben nach Nodalstatus und vorheriger adjuvanter Chemotherapie (ITT Population)

	Hazard Ratio, 95% CI for hazard ratio	P-value ¹
Krankheitsfreies Überleben		
Nodalstatus		
– Positiv	0,71 (0,59; 0,85)	0,0002
– Negativ	0,98 (0,77; 1,25)	0,8875
Vorherige adjuvante Chemotherapie		
– Ja	0,72 (0,55; 0,95)	0,0178
– Nein	0,84 (0,71; 1,00)	0,0435
Gesamtüberleben		
Nodalstatus		
– Positiv	0,81 (0,63; 1,05)	0,1127
– Negativ	0,88 (0,59; 1,30)	0,5070
Vorherige adjuvante Chemotherapie		
– Ja	0,76 (0,51; 1,14)	0,1848
– Nein	0,90 (0,71; 1,15)	0,3951
Fernmetastasenfreies Überleben		
Nodalstatus		
– Positiv	0,67 (0,54; 0,84)	0,0005
– Negativ	0,90 (0,60; 1,34)	0,5973
Vorherige adjuvante Chemotherapie		
– Ja	0,69 (0,50; 0,95)	0,0242
– Nein	0,75 (0,60; 0,95)	0,0184

CI = Konfidenzintervall

¹ Signifikanzlevel nach dem Cox-Modell

diovaskuläre/zerebrovaskuläre Ereignisse, unabhängig von ihrer Kausalität, zu gleichen Anteilen in beiden Behandlungsarmen berichtet (10,8 % unter Letrozol und 12,2 % unter Tamoxifen). Darunter wurden thromboembolische Ereignisse signifikant seltener unter Letrozol (1,5 %) als unter Tamoxifen (3,2 %) berichtet ($p < 0,001$). Eine Herzinsuffizienz dagegen wurde unter Letrozol 2,5 mg (0,9 %) signifikant häufiger als unter Tamoxifen (0,4 %) berichtet ($p = 0,006$). Bei Patientinnen mit Ausgangswerten des Serumcholesterols innerhalb der Normwerte wurden Anstiege des Gesamtserumcholesterols über dem 1,5fachen des oberen Normwertes bei 5,4 % der Patientinnen im Letrozol-Arm beobachtet im Vergleich zu 1,1 % der Patientinnen im Tamoxifen-Arm.

Erweiterte adjuvante Therapie

In einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit mehr als 5.100 postmenopausalen Patientinnen mit primärem Mammakarzinom mit rezeptorpositivem oder unbekanntem Rezeptorstatus wurden die Patientinnen, die nach Beendigung einer 4,5- bis 6-jährigen adjuvanten Tamoxifen-Therapie rezidivfrei geblieben waren, randomisiert entweder mit Letrozol oder Placebo behandelt.

Die primäre Auswertung wurde nach einem medianen Beobachtungszeitraum von etwa 28 Monaten durchgeführt (25 % der Patientinnen wurden über mindestens 38 Monate beobachtet). Sie zeigte, dass Letrozol das Risiko eines Rezidivs im Vergleich zu Place-

bo um 42 % senkte (hazard ratio 0,58; $p < 0,00003$). Der statistisch signifikante Vorteil für das rezidivfreie Überleben zugunsten von Letrozol wurde unabhängig vom Nodalstatus beobachtet (Negativer Nodalstatus: hazard ratio 0,48; $p = 0,002$. Positiver Nodalstatus: hazard ratio 0,61; $p = 0,002$).

Bezüglich des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben wurden insgesamt 113 Todesfälle berichtet (51 im Letrozol-Arm, und 62 im Placebo-Arm). Insgesamt gab es hinsichtlich des Gesamtüberlebens keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (hazard ratio 0,82; $p = 0,29$).

Später wurde die Studie in entblindeter Form fortgeführt. Die Patientinnen im Placebo-Arm konnten zu Letrozol wechseln, wenn sie es wünschten. Nach der Entblindung der Studie wechselten über 60 % der Patientinnen des Placebo-Arms, für die ein Wechsel möglich war, zu Letrozol („Späte erweiterte adjuvante Therapie“). Die Patientinnen, die von Placebo zu Letrozol wechselten, waren über einen medianen Zeitraum von 31 Monaten (mit einer Spanne von 14 bis 79 Monaten) ohne Behandlung.

Nach einem medianen Follow-up von 49 Monaten wurde eine aktualisierte Intent-to-treat-Analyse durchgeführt. Im Letrozol-Arm hatten mindestens 30 % der Patientinnen 5 Jahre vollendet und 59 % hatten mindestens 4 Jahre des Nachbeobachtungszeitraums vollendet. Nach der aktualisierten Analyse des rezidivfreien Überlebens reduzierte Letrozol das Rezidivrisiko für das Mammakarzinom signifikant im Vergleich zu Placebo (hazard ratio 0,68; 95 % CI 0,55, 0,83; $p = 0,0001$). Letrozol reduzierte auch die Wahrscheinlichkeit eines neuen invasiven kontralateralen Karzinoms signifikant um 41 % im Vergleich zu Placebo (odds ratio 0,59; 95 % CI 0,36, 0,96; $p = 0,03$). Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des fernmetastasenfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens.

Aktualisierte Ergebnisse der Substudie zur Messung der Knochendichte (226 Patientinnen rekrutiert, medianer Beobachtungszeitraum von 40 Monaten) zeigten, dass bei Patientinnen, die Letrozol erhielten, nach 2 Jahren eine größere Abnahme der Knochendichte der Hüfte auftrat (durchschnittliche Abnahme der Knochendichte der Hüfte um 3,8 % gegenüber 2,0 % in der Placebo-Gruppe ($p = 0,012$, angepasst im Hinblick auf die Anwendung von Bisphosphonaten, $p = 0,018$)). Patientinnen, die Letrozol erhielten zeigten eine deutliche Abnahme der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule obwohl der Unterschied nicht signifikant war. Eine gleichzeitige zusätzliche Gabe von Kalzium und Vitamin D in der Substudie zur Messung der Knochendichte war vorgeschrieben.

Aktualisierte Ergebnisse der Lipid-Substudie (347 Patientinnen rekrutiert, medianer Beobachtungszeitraum 50 Monate) zeigen keine signifikanten Unterschiede in Gesamtcholesterol und den Lipidfraktionen zwischen der Letrozol- und der Placebo-Gruppe.

letrozol axios 2,5 mg Filmtabletten

Tabelle 4: Primäre Kernanalyse: Endpunkte zur Wirksamkeit entsprechend der Randomisierungsoptionen in der Monotherapie (ITT Population)

Endpoint	Option	Statistik	Letrozol	Tamoxifen
Krankheitsfreies Überleben (primäres Studienziel, Definition laut Protokoll,)	1	Ereignisse/n	100/1546	137/1548
		HR (CI 95%), p	0,73 (0,56; 0,94); 0,0159	
	2	Ereignisse/n	177/917	202/911
		HR (CI 95%), p	0,85 (0,69; 1,04); 0,1128	
	Insgesamt	Ereignisse/n	277/2463	339/2459
		HR (CI 95%), p	0,80 (0,68; 0,94); 0,0061	
Krankheitsfreies Überleben (ausschließlich Sekundär- tumore)	1	Ereignisse/n	80/1546	110/1548
		HR (CI 95%), p	0,73 (0,54; 0,97); 0,0285	
	2	Ereignisse/n	159/917	187/911
		HR (CI 95%), p	0,82 (0,67; 1,02); 0,0753	
	Insgesamt	Ereignisse/n	239/2463	297/2459
		HR (CI 95%), p	0,79 (0,66; 0,93); 0,0063	
Fernmetastasenfreies Überleben (sekundäres Studienziel)	1	Ereignisse/n	57/1546	72/1548
		HR (CI 95%), p	0,79 (0,56; 1,12); 0,1913	
	2	Ereignisse/n	98/917	124/911
		HR (CI 95%), p	0,77 (0,59; 1,00); 0,0532	
	Insgesamt	Ereignisse/n	155/2463	196/2459
		HR (CI 95%), p	0,78 (0,63; 0,96); 0,0195	
Gesamtüberleben (sekundäres Studienziel)	1	Ereignisse/n	41/1546	48/1548
		HR (CI 95%), p	0,86 (0,56; 1,30); 0,4617	
	2	Ereignisse/n	98/917	116/911
		HR (CI 95%), p	0,84 (0,64; 1,10); 0,1907	
	Insgesamt	Ereignisse/n	139/2463	164/2459
		HR (CI 95%), p	0,84 (0,67; 1,06); 0,1340	

Der p-Wert ist auf der Basis des Logrank-Tests angegeben, stratifiziert nach Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie für jede Randomisierungsoption und nach Randomisierungsoption und Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie für die Gesamtanalyse.

Tabelle 5: Ergebnisse nach medianem Follow-up von 32 Monaten

Variable	Statistik	Letrozol n = 453	Tamoxifen n = 454
Zeit bis zur Progression (Time to progression)	Median	9,4 Monate	6,0 Monate
	(95% CI Median)	(8,9; 11,6 Monate)	(5,4; 6,3 Monate)
	Hazard ratio (HR)		0,72
	(95% CI HR)		(0,62; 0,83)
	P		<0,0001
Ansprechrate (Objective Response Rate)	CR + PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI Ratio)	(28; 36%)	(17; 25%)
	Odds Ratio		1,78
	(95% CI Odds ratio)		(1,32; 2,40)
	P		0,0002
Klinischer Nutzen (Overall clinical benefit rate)	CR + PR + NC	226 (50 %)	173 (38%)
	≥ 24 Wochen		
	Odds Ratio		1,62
	(CI 95% Odds ratio)		(1,24; 2,11)
	P		0,0004
Zeit bis zum Therapieversagen (Time for treatment failure)	Median	9,1 months	5,7 months
	(CI 95% Median)	(8,6; 9,7 months)	3,7; 6,1 months
	Hazard ratio (HR)		0,73
	(CI 95% HR)		(0,64; 0,84)
	P		<0,0001
CI = Konfidenzintervall			
CR = Vollständige Remission (Complete Response)			
PR = Partielle Remission (Partial Response)			
NC = Keine Veränderung (No Change)			

In der aktualisierten Auswertung der Hauptstudie berichteten 11,1 % der Patienten des Letrozol-Arms von kardiovaskulären Ereignissen verglichen mit 8,6 % der Patienten im Placebo-Arm bis zum Wechsel. Diese Ereignisse beinhalteten Herzinfarkt (Letrozol 1,3 % vs. Placebo 0,9 %), Angina pectoris, die eine chirurgische Behandlung erforderte (1,0 % Letrozol, 0,8 % Placebo), neu aufgetretene oder Verschlechterung einer bestehenden Angina (Letrozol 1,7 % vs. Placebo 1,2 %), thromboembolische Ereignisse (Letrozol 1,0 % vs. Placebo 0,6 %) und zerebrovaskuläre Zwischenfälle (Letrozol 1,7 % vs. Placebo 1,3 %).

Bei den physischen und mentalen Gesamtscores wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Dies deutet insgesamt darauf hin, dass Letrozol die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo nicht verschlechtert. Bei der Selbstbeurteilung der Patienten wurden Behandlungsunterschiede zu Gunsten von Placebo beobachtet, insbesondere bei den physischen Funktionen, körperlichen Schmerzen, der Vitalität sowie den sexuellen und vasomotorischen Parametern. Diese Unterschiede wurden, obwohl statistisch signifikant, nicht als klinisch relevant beurteilt.

First-Line-Therapie

In einer kontrollierten doppelblinden klinischen Studie wurde Letrozol 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 (Time to Progression) als primärem Endpunkt, sowie hinsichtlich der Ansprechrate (Overall Objective Tumor Response), der Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure) und dem klinischen Nutzen (Clinical Benefit) überlegen. Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 5 wiedergegeben.

Bei Patientinnen sowohl mit unbekanntem als auch mit positivem Rezeptorstatus waren die Zeit bis zur Progression (Time to Progression) unter Letrozol signifikant länger und die Ansprechrate (Response Rate) signifikant höher als unter Tamoxifen. Ebenso waren unter Letrozol, unabhängig davon, ob eine adjuvante Antiöstrogentherapie angewandt wurde oder nicht, 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 war unter Letrozol fast zweimal so lang bei Patientinnen mit ausschließlich Weichteil-Metastasen (median 12,1 Monate unter Letrozol, 6,4 Monate unter Tamoxifen) und bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen (median 8,3 Monate unter Letrozol, 4,6 Monate unter Tamoxifen). Die Ansprechrate war unter Letrozol signifikant höher als bei Patientinnen mit ausschließlich Weichteil-Metastasen (50 % vs. 34 % unter Letrozol vs. Tamoxifen) sowie bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen (28 % Letrozol vs. 17 % Tamoxifen).

Das Studiendesign erlaubte den Patientinnen bei einer erneuten Progression einen Wechsel auf die jeweils andere Therapie (Cross-over) oder einen Studienabbruch.

letrozol axios 2,5 mg Filmtabletten

axios
PHARMA GMBH

Ca. 50 % aller Patientinnen wechselten in den anderen Behandlungsarm. Die mediane Dauer bis zum Cross-over betrug 17 Monate (von Letrozol auf Tamoxifen) bzw. 13 Monate (von Tamoxifen auf Letrozol).

In der First-Line-Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms betrug das mediane Gesamtüberleben unter Letrozol 34 Monate verglichen mit 30 Monaten unter Tamoxifen (log-rank-Test $p=0,53$, nicht signifikant). Bis zu mindestens 24 Monaten war mit Letrozol ein besseres Überleben verbunden. Die Überlebensrate nach 24 Monaten betrug 64 % in der Letrozol-Gruppe gegenüber 58 % in der Tamoxifen-Gruppe. Das Fehlen eines Vorteils auf das Gesamtüberleben unter Letrozol kann durch das Cross-over-Design der Studie erklärt werden.

Die Gesamtdauer der endokrinen Behandlung (Zeit bis zur Chemotherapie) war unter Letrozol signifikant länger (median 16,3 Monate, 95 % CI 15–18 Monate) als unter Tamoxifen (median 9,3 Monate, 95 % CI 8–12 Monate) (log-rank-Test $p=0,0047$).

Behandlung nach vorangegangener Anti-östrogentherapie (Second-line Therapie)

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

Die Zeit bis zur Progression der Erkrankung (Time to Progression) war zwischen 2,5 mg Letrozol und Megestrolacetat nicht signifikant verschieden ($p=0,07$). Statistisch signifikante Unterschiede wurden zu Gunsten von 2,5 mg Letrozol gegenüber Megestrolacetat bei der Ansprechrate (24 % vs. 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.

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 $129 \pm 20,3$ 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

Letrozol wird zu etwa 60 % an Plasmaproteine, 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 scheinbare Verteilungsvolumen beträgt im Steady-State etwa $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Metabolismus und Ausscheidung

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch metabolische Clearance ($Cl_m = 2,1$ l/h) mit Umwandlung in einen pharmakologisch inaktiven Carbinolmetaboliten, ist jedoch im Vergleich zur Leberdurchblutung (ca. 90 l/h) relativ langsam. Es zeigte sich, dass die Cytochrom-P450-Isoenzyme 3A4 und 2A6 in der Lage sind, Letrozol in diesen Metaboliten umzuwandeln. Für die Gesamtelimination von Letrozol sind die Bildung von unbedeutenden, nicht identifizierten Metaboliten und die direkte Ausscheidung über die Niere und in den Fäzes von untergeordneter Bedeutung. Innerhalb von 2 Wochen nach Verabreichung von 2,5 mg ^{14}C -markiertem Letrozol wurden bei gesunden postmenopausalen Frauen $88,2 \pm 7,6$ % der Radioaktivität im Urin und $3,8 \pm 0,9$ % in den Fäzes aufgefunden. Mindestens 75 % der nach bis zu 216 Stunden im Urin aufgefundenen Radioaktivität ($84,7 \pm 7,8$ % der Dosis) entfielen auf das Glukuronid des Carbinolmetaboliten, etwa 9 % auf 2 nicht identifizierte Metaboliten und 6 % auf unverändertes Letrozol. Die scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit im Plasma beträgt etwa 2 Tage. Bei täglicher Einnahme 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.

Das Alter der Probandinnen hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Letrozol.

Spezielle Patientengruppen

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. In einer ähnlichen Studie an Freiwilligen mit unterschiedlicher Leberfunktion lagen die mittleren AUC-Werte bei Probanden mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Score 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 Score C) mit derjenigen bei gesunden Freiwilligen ($n=8$) ergab eine Zunahme der AUC und Halbwertszeit um 95 % bzw. 187 %. Daher sollte Letrozol 2,5 mg bei diesen Patientinnen mit Vorsicht und nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In verschiedenen präklinischen Sicherheitsstudien an den üblichen Tierarten wurden keine Hinweise auf systemische Toxizität oder Zielorgantoxizität festgestellt.

Letrozol zeigte eine geringgradige akute Toxizität an Nagetieren, die bis zu 2000 mg/kg Körpergewicht (KG) erhielten. Bei Hunden erzeugte Letrozol in einer Dosierung von 100 mg/kg KG 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 beobachten waren, betrug bei beiden Tierarten 0,3 mg/kg KG.

Sowohl in vitro als auch in vivo durchgeführte Untersuchungen zum mutagenen Potenzial von Letrozol ergaben keine Hinweise auf eine Genotoxizität.

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

Die orale Verabreichung von Letrozol führte bei trächtigen Ratten zu einer leicht erhöhten Inzidenz fetaler Missbildungen. Ob dies jedoch eine indirekte Auswirkung des pharmakologischen Effekts, d. h. der Hemmung der Östrogenbiosynthese, oder ein direkter substanzgener Effekt von Letrozol war, konnte nicht aufgezeigt werden (siehe Empfehlungen in den Abschnitten 4.3 Gegenanzeigen und 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit).

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

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

Tablettenüberzug

Opadry II 85F32444 Yellow bestehend aus:
 Poly(vinylalkohol)
 Talkum
 Titandioxid (E 171)
 Macrogol 3350
 Chinolingelb, Aluminiumsalz (E 104)
 Eisen(III)-oxid (E 172)
 Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
 In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in Blisterpackungen bestehend aus Aluminium/PVDC/PVC/PE/PVDC verpackt.

Packungsgrößen mit 30 und 100 Filmtabletten sowie eine Klinikpackung mit 10 × 10 Filmtabletten sind verfügbar.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

axios Pharma GmbH
 Hauptstrasse 198
 33647 Bielefeld
 Deutschland
 Telefon: +49 (0) 5 21-9 88 35 0
 Fax: +49 (0) 5 21-9 71 74 78
 e-mail: info@axios-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

74231.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03/05/2011/–

10. STAND DER INFORMATION

05/2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin