

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Letrozol Accord 2,5 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Letrozol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 61,5 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Gelbe, runde, bikonvexe, Filmtabletten, auf beiden Seiten glatt.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

- Adjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom.
- Erweiterte adjuvante Behandlung des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.
- First-Line-Therapie bei postmenopausalen Frauen mit hormonabhängigem fortgeschrittenem Mammakarzinom.
- Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms nach Rezidiv oder Progression der Krankheit bei Frauen, deren postmenopausaler Hormonstatus natürlich oder künstlich verursacht wurde 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 wurde keine Wirksamkeit gezeigt.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

*Erwachsene und ältere Patientinnen*  
Die empfohlene Dosierung von Letrozol Accord beträgt 2,5 mg einmal täglich. Bei älteren Patientinnen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom sollte die Therapie mit Letrozol Accord so lange fortgeführt werden, bis eine Progression des Tumors offensichtlich ist.

In der adjuvanten und der erweiterten adjuvanten Therapie sollte die Behandlung mit Letrozol Accord über 5 Jahre oder je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt, bis zum Tumorrezidiv 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 Accord 4 bis 8 Monate fortgeführt werden, um eine optimale Tumorreduktion zu erreichen. Wenn die Wirksamkeit nicht ausreichend ist, sollte die Behandlung mit Letrozol Accord beendet werden und ein chirurgischer Eingriff geplant und/oder andere Behandlungsoptionen mit der Patientin besprochen werden.

*Kinder und Jugendliche*

Letrozol Accord wird bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Letrozol Accord 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  $\geq 10$  ml/min ist keine Dosisanpassung von Letrozol Accord 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 Accord 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 Accord kann mit oder ohne Nahrung oral eingenommen werden.

Eine vergessene Dosis soll eingenommen werden, sobald sich die Patientin daran erinnert. Wenn es jedoch fast Zeit für die nächste Dosis ist (2 bis 3 Stunden davor), soll die vergessene Dosis übersprungen und weiter das normale Dosisschema befolgt werden. Die Dosis soll nicht verdoppelt werden, da bei täglichen Dosen über der empfohlenen Dosis von 2,5 mg eine überproportionale systemische 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 postmenopausaler Status unklar erscheint, müssen vor Behandlungsbeginn mit Letrozol Accord das luteinisierende Hormon (LH), das follikelstimulierende Hormon (FSH) und/oder die Östradiol-Spiegel bestimmt werden. Nur Frauen mit einem postmenopausalen Hormonstatus dürfen Letrozol Accord erhalten.

**Niereninsuffizienz**

Letrozol Accord wurde nicht an einer ausreichenden Anzahl von Patientinnen mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml/min untersucht. Bei solchen Patientinnen sollte vor Verabreichung von Letrozol Accord das potenzielle Risiko sorgfältig gegenüber dem Nutzen abgewogen 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).

Bei nicht krebserkrankten männlichen Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (Leberzirrhose und Child-Pugh-Klassifikation C) waren systemische Belastung und terminale Halbwertszeit im Vergleich zu gesunden Probanden um das 2- bis 3-fache erhöht. Daher sollte Letrozol Accord bei solchen Patientinnen mit Vorsicht und nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Risikos gegenüber dem Nutzen verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

**Auswirkungen auf die Knochen**

Letrozol Accord 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 Osteo-

porose 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).

#### Tendinitis und Sehnenruptur

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

#### Weitere Warnhinweise

Die gleichzeitige Gabe von Letrozol Accord 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 Accord enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Die Anwendung von Letrozol Accord 2,5 mg Filmtabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

#### 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 Accord 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-P-450-Isoenzyme 2A6 und, in geringem Maße, 2C19. Die klinische Relevanz hiervon ist aber unbekannt. Daher sollte die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, deren Elimination hauptsächlich von diesen Isoenzymen abhängt und die eine enge therapeutische Breite haben (z. B. Phenytoin, Clopidogrel), mit Vorsicht erfolgen.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen im perimenopausalen Status oder im gebärfähigen Alter

Letrozol Accord 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 Accord die ovarielle Funktion wiedererlangen, 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 Accord während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen auslösen könnte. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Letrozol Accord 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 Accord ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Bei etwa bis zu einem Drittel der mit Letrozol Accord behandelten Patientinnen im metastasierten Stadium und bei etwa 80% der Patientinnen in der adjuvanten und erweiterten adjuvanten Therapie traten Nebenwirkungen auf. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen trat während der ersten Behandlungswochen auf.

Die am häufigsten in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen, Hypercholesterinämie,

Arthralgie, Müdigkeit, verstärktes Schwitzen und Übelkeit.

Wichtige zusätzliche Nebenwirkungen, die unter Letrozol Accord 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 Accord basiert vor allem auf Daten aus klinischen Studien.

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

*Siehe Tabelle 1 auf der folgenden Seite.*

Einige Nebenwirkungen wurden in der adjuvanten Therapie mit deutlich unterschiedlichen Häufigkeiten berichtet. Die Tabellen 2 und 3 geben Informationen zu signifikanten Unterschieden in der Monotherapie von Letrozol Accord- vs. einer Tamoxifen-Monotherapie und in der sequenziellen Letrozol Accord-Tamoxifen-Therapie:

*Siehe Tabelle 2 und Tabelle 3 auf Seite 4.*

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: ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ); selten: ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1000$ ); sehr selten: ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (kann auf der Grundlage der vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden).

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Harnwegsinfektionen
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	
Gelegentlich	Tumorschmerzen <sup>1</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Gelegentlich	Leukopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig	Hypercholesterinämie
Häufig	Appetitlosigkeit, erhöhter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Depression
Gelegentlich	Angststörungen (einschließlich Nervosität), Reizbarkeit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Gelegentlich	Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Gedächtnisstörungen, Empfindungsstörungen (einschließlich Parästhesie und Hypästhesie), Geschmacksstörungen, zerebrovaskulärer Insult, Karpaltunnelsyndrom
<b>Augenerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Katarakt, Augenreizung, verschwommenes Sehen
<b>Herzkrankungen</b>	
Gelegentlich	Tachykardie, ischämische kardiale Ereignisse (einschließlich neue oder sich verschlechternde Angina, Angina mit der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention, Herzinfarkt, myokardiale Ischämie)
Häufig	Palpitationen <sup>1</sup>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Sehr häufig	Hitzewallungen
Häufig	Bluthochdruck
Gelegentlich	Thrombophlebitis (einschließlich oberflächiger und tiefer Venenthrombophlebitis)
Selten	Lungenembolie, arterielle Thrombose, Hirninfarkt
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Gelegentlich	Atemnot, Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	
Häufig	Übelkeit, Dyspepsie <sup>1</sup> , Obstipation, abdominale Schmerzen, Diarrhö, Erbrechen
Gelegentlich	Mundtrockenheit, Stomatitis <sup>1</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Anstieg der Leberenzymwerte, Hyperbilirubinämie, Gelbsucht
Nicht bekannt	Hepatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig	Schweißausbrüche
Häufig	Alopezie, Hautausschlag (einschließlich erythematösem, makulopapulösem, psoriasiformem und vesikulärem Hautausschlag), trockene Haut
Gelegentlich	Pruritus, Urtikaria
Nicht bekannt	Angioödeme, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig	Arthralgie
Häufig	Myalgie, Knochenschmerzen <sup>1</sup> , Osteoporose, Knochenfrakturen, Arthritis
Gelegentlich	Tendinitis
Selten	Sehnenruptur
Nicht bekannt	Trigger-Finger
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Gelegentlich	Vermehrte Miktion
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig	Vaginalblutung
Gelegentlich	Vaginaler Ausfluss, trockene Vagina, Brustschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Müdigkeit (einschließlich Schwächegefühl, Unwohlsein)
Häufig	Periphere Ödeme, Brustkorbschmerzen
Gelegentlich	Allgemeine Ödeme, trockene Schleimhäute, Durstgefühl, Fieber
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig	Gewichtszunahme
Gelegentlich	Gewichtsverlust

<sup>1</sup> 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	
	N=2448		N=2447	
	Während der Behandlung (im Median 5 Jahre)	Zu jedem Zeitpunkt nach der Randomisierung (im Median 8 Jahre)	Während der Behandlung (im Median 5 Jahre)	Zu jedem Zeitpunkt nach der Randomisierung (im 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%
Myokardinfarkt	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Endometriumhyperplasie/ Endometriumkrebs	0,2%	0,4%	2,3%	2,9%

Hinweis: „Während der Behandlung“ beinhaltet 30 Tage nach der letzten Dosis. „Zu jedem Zeitpunkt“ beinhaltet die Beobachtungszeit nach Beendigung oder Abbruch der Studienbehandlung.

Bei der Berechnung der Unterschiede wurden die Risk-Ratios und 95%-Konfidenzintervalle zugrunde gelegt.

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

	Letrozol-Monotherapie	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen → Letrozol
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 Jahre	2 Jahre -> 3 Jahre	2 Jahre -> 3 Jahre
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 Accord 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 Accord (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 Accord 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 Accord 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

Es wurden vereinzelte Fälle von Überdosierung mit Letrozol Accord berichtet.

Eine spezifische Behandlung der Überdosierung ist nicht bekannt. Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend sein.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie. Hormonantagonist und Aromatase-Inhibitor, ATC-Code: L02BG04.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Ausschaltung der durch Östrogen vermittelten Wachstumsstimulierung ist eine Voraussetzung dafür, dass der Tumor in Fällen, in denen das Tumorstadium östrogenabhängig ist und eine Hormontherapie angewandt wird, auf die Behandlung anspricht. Bei Frauen nach der Menopause werden Östrogene hauptsächlich durch die Wirkung des Enzyms Aromatase gebildet, das Androgene aus der Nebenniere - vor allem Androstenedion 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 nichtsteroidaler Aromatasehemmer, der das Enzym 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 unterdrückt Letrozol in Einzeldosen von 0,1 mg, 0,5 mg und 2,5 mg die Serumspiegel von Östron und Östradiol um 75%, 78% bzw. 78% gegenüber dem Ausgangswert. Der maximale Effekt wird innerhalb von 48-78 Stunden erreicht.

Bei postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom unterdrückten Tagesdosen von 0,1 mg bis 5 mg die Plasmaspiegel von Östradiol, Östron und Östronsulfat aller behandelten Frauen um 75-95 % gegenüber dem Ausgangswert. Bei einer Dosierung von 0,5 mg und darüber lagen viele Werte von Östron und Östronsulfat unter der Nachweisgrenze, was darauf hinweist,

dass mit diesen Dosen eine stärkere Östrogenverminderung erreicht wurde. Die Unterdrückung des Östrogens wurde während der Behandlung aller dieser Patientinnen aufrechterhalten.

Letrozol ist ein äußerst spezifischer Hemmer der Aromataseaktivität. Eine Beeinträchtigung der Steroidbildung 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 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. Daher ist eine Ergänzung von Glucocorticoiden und Mineralokortikoiden 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 (Androstenedion und Testosteron) festgestellt. Bei postmenopausalen Patientinnen, die mit Tagesdosen von 0,1 mg bis 5 mg behandelt wurden, wurden keine Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Androstenedion gefunden, was darauf hinweist, dass die Hemmung der Östrogenbiosynthese nicht zu einer Akkumulation der androgenen Vorstufe führt. Die Plasmaspiegel von LH und FSH werden bei Patientinnen, die Letrozol erhalten, nicht beeinträchtigt, was auch für die Schilddrüsenfunktion gilt, wie sich anhand von TSH, T4 und T3-Aufnahmetests zeigte.

### Adjuvante Behandlung

#### 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 über 5 Jahre
- B. **Letrozol Tabletten** über 5 Jahre
- C. Tamoxifen über 2 Jahre gefolgt von **Letrozol Tabletten** über 3 Jahre
- D. **Letrozol Tabletten** über 2 Jahre gefolgt von Tamoxifen über 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 Accord und 81,4% für Tamoxifen.

Siehe Tabelle 4 auf der folgenden Seite.

#### Ergebnisse nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 96 Monaten (nur Monotherapie-Arme)

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

Siehe Tabelle 5 auf der folgenden Seite.

#### 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).

Siehe Tabelle 6 auf der folgenden Seite.

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

Siehe Tabelle 7 auf der folgenden Seite.

#### 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 Accord, während im Tamoxifen-Arm eine Zunahme von 0,3% beobachtet wurde.

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

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

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

Das Gesamt-Cholesterin nahm im Median in der Tamoxifen-Gruppe nach 6 Monaten im Vergleich zu Behandlungsbeginn um 16% ab. Diese Abnahme blieb bei den folgenden Visiten bis zu 24 Monate erhalten. In der Letrozol-Gruppe war der Gesamt-Cholesterin-Spiegel über die Zeit relativ konstant. Daher ergab sich zu jedem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tamoxifen.

#### Erweiterte adjuvante Therapie (MA-17)

In einer multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie (MA-17) wurden mehr als 5.100 postmenopausale Frauen mit primärem Mammakarzinom mit rezeptor-positivem oder unbekanntem Rezeptorstatus nach einer 4,5- bis 6-jährigen adjuvanten Tamoxifen-Therapie 5 Jahre entweder mit Letrozol Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord wechseln. Über 60% der in Frage kommenden Patientinnen (krankheitsfrei zum Zeitpunkt der Entblindung), entschieden sich für einen Wechsel auf Letrozol Accord. 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 Accord wechselten.

**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 Accord n=4003	Tamoxifen n=4007	HR <sup>1</sup> (95%-KI) p	Letrozol Accord n=4003	Tamoxifen n=4007	HR <sup>1</sup> (95%-KI) p
Erkrankungsfreies Überleben (primär) - Ereignisse (Prüfplan-Definition <sup>2</sup> )	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

<sup>1</sup> Log-Rank-Test: Stratifiziert nach Randomisierungsoption und vorangegangener adjuvanter Chemotherapie (ja/nein)<sup>2</sup> 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 96 Monaten (ITT-Population)**

	Letrozol N=1535	Tamoxifen N=2459	Hazard-Ratio <sup>1</sup> (95%-KI)	p-Wert
Krankheitsfreies Überleben (primär) <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Zensierte Analyse des Gesamtüberlebens <sup>3</sup>	393	416	0,81 (0,70, 0,93)	

<sup>1</sup> Log-Rank-Test, stratifiziert nach Randomisierungsoption und vorangegangener adjuvanter Chemotherapie (ja/nein)<sup>2</sup> DFS-Ereignisse: Örtliches Wiederauftreten, Fernmetastasen, invasives kontralaterales Mammakarzinom, weitere (nicht im Bereich der Brust liegende) primäre Tumorerkrankung, Tod jeglicher Ursache ohne vorhergehendes Krebsereignis.<sup>3</sup> 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 Ereignisse <sup>1</sup>	Hazard-Ratio <sup>2</sup>	(97,5%-KI)	Cox-Model p-Wert
[Letrozol→] Tamoxifen	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
Letrozol	1464	249			

<sup>1</sup> Im Protokoll definiert, einschließlich weitere primäre Tumorerkrankung (nicht im Bereich der Brust liegend) nach der Umstellung/nach über 2 Jahren<sup>2</sup> 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)	330	319
Hazard-Ratio <sup>1</sup> (99%-KI)	1,04 (0,85, 1,27)	
	Letrozol → Tamoxifen <sup>2</sup>	Letrozol
Zensierte Analyse von DFS <sup>3</sup>	1540	1548
Zensierte Analyse des Gesamtüberlebens <sup>3</sup>	330	353
Hazard-Ratio <sup>1</sup> (99%-KI)	0,92 (0,75, 1,12)	

<sup>1</sup> Adjustiert nach vorhergehender Chemotherapie (ja/nein)<sup>2</sup> 626 (40%) der Patientinnen wechselten zu Letrozol, nachdem der Tamoxifen-Arm 2005 entblindet wurde.

Im Median betrug die Behandlung mit Letrozol Accord 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 Accord.

Siehe Tabelle 8.

In der MA-17-Knochen-Substudie, in der gleichzeitig Kalzium und Vitamin D gegeben wurden, nahm die Knochendichte im Vergleich zum Behandlungsbeginn unter Letrozol Accord 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 Accord-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 Accord 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 Accord-Arm und bei 36% der Patientinnen im Tamoxifen-Arm einen objektiven Effekt (p<0,001). Dieser Befund wurde durchgängig mittels Ultraschall (Letro-

zol Accord 35% vs. Tamoxifen 25%; p>0,04) und Mammographie (Letrozol Accord 34% vs. Tamoxifen 16%; p<0,001) bestätigt. Insgesamt erhielten 45% der Patientinnen in der Letrozol Accord-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 Accord und 17% der mit Tamoxifen behandelten Patientinnen laut klinischer Bewertung eine Krankheitsprogression.

**First-Line-Therapie**

In einer kontrollierten doppelblinden klinischen Studie wurde Letrozol Accord (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 Ansprechrates, der Zeit bis zum Therapieversagen und dem klinischen Nutzen überlegen.

Die einzelnen Ergebnisse sind in Tabelle 9 wiedergegeben.

Siehe Tabelle 9.

**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) <sup>2</sup> p-Wert	Letrozol n=2582	Placebo n=2586	HR (95%-KI) <sup>2</sup> p-Wert
<b>Krankheitsfreies Überleben<sup>3</sup> Ereignisse</b>	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%	
<b>DFS, einschließlich Tod jeder Ursache</b>						
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%	
<b>Fernmetastasen Ereignisse</b>	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44; 0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70; 1,10)
<b>Gesamtüberleben Todesfälle</b>	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 <sup>4</sup>	--	--	--	236 <sup>5</sup> (9,1%)	170 <sup>6</sup> (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = Hazard-Ratio; KI = Konfidenzintervall

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Stratifiziert nach Rezeptorstatus, Nodalstatus und vorhergehender adjuvanter Chemotherapie.

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

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

<sup>5</sup> Beobachtungszeitraum im Median: 62 Monate.

<sup>6</sup> Beobachtungszeitraum im Median bis zum Wechsel (falls zutreffend): 37 Monate.

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

Variable	Statistik	Letrozol Accord n=453	Tamoxifen n=454
<b>Zeit bis zur Progression</b>	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)	
	p-Wert	<0,0001	
<b>Ansprechrates</b>	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	

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 Accord bei 12,1 Monaten und unter Tamoxifen bei 6,4 Monaten und bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen unter Letrozol Accord 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 Accord auf Tamoxifen) bzw. 13 Monate (von Tamoxifen auf Letrozol Accord).

Das mediane Gesamtüberleben in der First-Line-Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom betrug unter Letrozol Accord 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 Accord kann durch das Cross-over-Design der Studie erklärt werden.

#### Second-Line Therapie

Es wurden zwei kontrollierte klinische Studien durchgeführt, die zwei Dosierungen von Letrozol (0,5 mg und 2,5 mg) mit Megestrolacetat bzw. mit Aminoglutethimid bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Antiöstrogenen 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 % 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 Accord 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%). Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verringert die Resorptionsgeschwindigkeit geringfügig (mediane  $t_{max}$  1 Stunde bei Einnahme auf nüchternen Magen gegenüber 2 Stunden bei Einnahme mit einer Mahlzeit; und mittlere  $C_{max}$   $129 \pm 20,3$  nmol/l bei Einnahme auf nüchternen Magen gegenüber  $98,7 \pm 18,6$  nmol/l bei Einnahme mit einer Mahlzeit); das Ausmaß der Resorption (AUC) ändert sich jedoch nicht. Die geringfügige Auswirkung auf die Resorptionsgeschwindigkeit wird als nicht klinisch relevant betrachtet, weswegen Letrozol unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden kann.

#### 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 apparente Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt etwa  $1,87 \pm 0,47$  l/kg.

#### Biotransformation

Die Ausscheidung von Letrozol erfolgt hauptsächlich durch metabolische Clearance mit Umwandlung in einen pharmakologisch inaktiven Carbinolmetaboliten ( $CL_m = 2,1$  l/h), ist jedoch im Vergleich zur Leberdurchblutung (etwa 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. Bei der Gesamtelimination von Letrozol sind die Bildung unbedeutender, nicht identifizierter Metaboliten und die direkte Ausscheidung über die Nieren und in den Fäzes von geringfügiger Bedeutung. Innerhalb von 2 Wochen nach Verabreichung von 2,5 mg  $^{14}C$ -markiertem Letrozol an gesunde postmenopausale Frauen wurden  $88,2 \pm 7,6\%$  der Radioaktivität im Urin und  $3,8 \pm 0,9\%$  in den Fäzes wiedergefunden. Mindestens 75% der nach bis zu 216 Stunden im Urin aufgefundenen Radioaktivität ( $84,7 \pm 7,8\%$  der Dosis) wurde auf das Glucuronid des Carbinolmetaboliten, etwa 9% auf zwei nicht identifizierte Metaboliten und 6% auf unverändertes Letrozol zurückgeführt.

#### Elimination

Die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit im Plasma beträgt etwa 2 Tage. Bei einer täglichen Gabe von 2,5 mg werden Steady-State-Werte innerhalb von 2 bis 6 Wochen erreicht. Die Plasmakonzentrationen im Steady-State sind ungefähr 7-mal höher als die Konzentrationen, die nach einer Einzeldosis von 2,5 mg gemessen wurden, und sind 1,5 bis 2-mal höher als die Steady-State-Werte, die aus Konzentrationen nach einer Einzeldosis vorhergesagt wurden, was auf eine geringe Nichtlinearität der Pharmakokinetik von Letrozol bei täglicher Einnahme von 2,5 mg hinweist. Da die Steady-State-Werte im Verlauf der Zeit aufrechterhalten werden, kann daraus gefolgert werden, dass es zu keiner kontinuierlichen Akkumulation von Letrozol kommt.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Nach Verabreichung oraler Einzeldosen bis zu 10 mg (Dosisbereich: 0,01 bis 30 mg) bzw. von täglichen Dosen bis zu 1,0 mg (Dosisbereich: 0,1 bis 5 mg) verhielt sich die Pharmakokinetik von Letrozol dosisproportional. Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 30 mg kam es zu einem im Verhältnis zur Dosis leicht überproportionalen Anstieg des AUC-Wertes. Die Dosis-Überproportionalität ist wahrscheinlich in einer Sättigung der metabolischen Eliminationsprozesse begründet. Nach ein bis zwei Monaten wurden mit allen untersuchten Dosisregimen (0,1 bis 5,0 mg täglich) Steady-State-Konzentrationen erreicht.

#### Spezielle Patientengruppen

##### Ältere Patientinnen

Alter hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Letrozol.

##### Niereninsuffizienz:

In einer Studie an 19 Probanden mit unterschiedlicher Nierenfunktion (24-Stunden-Kreatinin-Clearance 9-116 ml/min) wurde nach einer Einzeldosis von 2,5 mg keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Letrozol festgestellt. Zusätzlich zu dieser Studie zum Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf Letrozol wurde eine kovariante Analyse der Daten aus zwei Pivottstudien (Studie AR/BC2 und Studie AR/BC3) durchgeführt. Die errechnete Kreatinin-Clearance (CrCl) (Studie AR/BC2 Bereich: 19 bis 187 ml/min; Studie AR/BC3 Bereich: 10 bis 180 ml/min) zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit den Plasma-Talspiegeln von Letrozol im Steady-State ( $C_{min}$ ). Im Weiteren zeigten die Daten aus den Studien AR/BC2 und AR/BC3 zur Zweitlinienbehandlung bei metastasiertem Brustkrebs keine Hinweise auf unerwünschte Auswirkungen von Letrozol auf die CrCl oder die Nierenfunktion. Aus diesem Grund ist bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl  $\geq 10$  ml/min) keine Dosisanpassung nötig. Für Patientinnen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (<10 ml/min) liegen nur sehr begrenzte Informationen vor).

**Leberinsuffizienz:**

In einer ähnlichen Studie an Probanden mit unterschiedlicher Leberfunktion lagen die mittleren AUC-Werte bei Probanden mit mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh B) um 37% höher als bei Gesunden, aber immer noch innerhalb des Bereichs, der bei Probanden ohne Funktionsstörung festgestellt wurde. Beim Vergleich der Pharmakokinetik von Letrozol nach einmaliger oraler Gabe an acht männliche Patienten mit Leberzirrhose und schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) mit derjenigen bei gesunden Probanden (N=8), kam es zu einem Anstieg von AUC und  $t_{1/2}$  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**

Bei verschiedenen präklinischen Sicherheitsstudien an den üblichen Tierarten wurden keine Hinweise auf systemische Toxizität oder Zielorgan-toxizität festgestellt.

Letrozol zeigte bei Nagetieren, die bis zu 2000 mg/kg erhielten, ein geringgradige akute Toxizität. Bei Hunden verursachte Letrozol in einer Dosierung von 100 mg/kg Anzeichen von mittelstarker Toxizität.

Die wichtigsten Ergebnisse, die in Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosierung an Ratten und Hunden bis zu 12 Monaten festgestellt wurden, können auf die pharmakologische Wirkung der Substanz zurückgeführt werden. Bei beiden Tierarten betrug die Dosierung, bei der keine unerwünschten Wirkungen auftraten, 0,3 mg/kg.

Die orale Verabreichung von Letrozol an weibliche Ratten führte zu verminderten Paarungen und Trächtigkeitsraten sowie zu vermehrten Präimplantationsverlusten.

Sowohl *in vitro* wie auch *in vivo* Untersuchungen zum mutagenen Potenzial von Letrozol ergaben keine Hinweise auf Genotoxizität.

In einer Karzinogenitätsstudie an Ratten über 104 Wochen wurden bei männlichen Ratten keine behandlungsbedingten Tumore beobachtet. Bei weiblichen Ratten wurde mit allen Dosierungen von Letrozol eine reduzierte Inzidenz benigner und maligner Mammatumoren festgestellt.

In einer 104-wöchigen Studie an Mäusen zur Karzinogenität konnten bei männlichen Mäusen keine behandlungsbedingten Tumore nachgewiesen werden. Bei weiblichen Mäusen wurde unter allen untersuchten Dosisniveaus von Letrozol eine im Wesentlichen dosisabhängige Steigerung der Inzidenz von benignen ovariellen Granulosa-Theka-Zell-Tumoren beobachtet. Die Entstehung dieser Tumore wurde auf die pharmakologische Hemmung der Östrogensynthese zurückgeführt und

steht möglicherweise mit den infolge verminderter zirkulierender Östrogenspiegel erhöhten LH-Spiegeln in Zusammenhang.

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 beschränkten sich auf solche, die sich auf die anerkannte pharmakologische Wirkung zurückführen lassen. Dies ist das Einzige, das aus den Tierstudien zur Unbedenklichkeit der Anwendung am Menschen abgeleitet werden kann.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Tablettenkern**

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

**Tablettenüberzug****Opadry gelb 03B82927**

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Eisen(III)-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Macrogol 400  
Talkum

**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.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Al/PVC-PVdC Blisterpackungen

Packungsgrößen: 10, 14, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 und 100 Tabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.  
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Niederlande

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

73416.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. Dezember 2010

Datum der Verlängerung der Zulassung: 19. November 2012

**10. STAND DER INFORMATION**

11/2019

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.