

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Femara® 2,5 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Letrozol

1 Filmtablette enthält 2,5 mg Letrozol.

Sonstige Bestandteile: 1 Filmtablette enthält 61,5 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten

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

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

- Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit 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 Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Anti-östrogenen behandelt wurden.

Bei Patientinnen mit hormonrezeptornegativem Mammakarzinom ist die Wirksamkeit nicht belegt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungErwachsene und ältere Patientinnen

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

In der adjuvanten Therapie sollte die Behandlung mit Femara 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 Femara 2,5 mg so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung festgestellt wird.

Kinder
Entfällt

Patientinnen mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz

Bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance von >30 ml/min ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Eine Dosierungsempfehlung in Fällen von Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance von <30 ml/min oder bei Patientinnen mit schwerer Leberinsuffizienz kann aufgrund zu geringer Daten nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Prämenopausaler Hormonstatus; Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“ und Abschnitt 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

Femara 2,5 mg wurde nicht an einer ausreichenden Anzahl von Patientinnen mit einer Kreatinin-Clearance von <30 ml/min geprüft. Das mögliche Risiko und der mögliche Nutzen bei solchen Patientinnen sollten vor der Einnahme von Femara 2,5 mg sorgfältig in Erwägung gezogen werden.

Leberfunktionsstörungen

Femara 2,5 mg 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 zweibis dreifach erhöht. Femara 2,5 mg sollte daher vorsichtig und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung bei diesen Patientinnen angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Auswirkungen auf die Knochen

Femara 2,5 mg 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 Femara 2,5 mg 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 regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Lactose

Femara 2,5 mg enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Interaktionsstudien mit Cimetidin und Warfarin zeigte sich, dass die gleichzeitige Anwendung von Femara 2,5 mg mit diesen Arzneimitteln nicht zu klinisch signifikanten Arzneimittelinteraktionen führt. Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien ergaben keinen Hinweis auf weitere klinisch relevante Interaktionen mit anderen häufig verschriebenen Medikamenten.

Über die Anwendung von Femara 2,5 mg 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. CYP2A6 spielt eine untergeordnete Rolle im Metabolismus von Arzneimitteln. Dennoch 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 StillzeitFrauen im perimenopausalen Status oder im gebärfähigen Alter

Vor Einleitung der Behandlung mit Femara 2,5 mg muss der Arzt die Notwendigkeit eines Schwangerschaftstests erörtern. Für Frauen, die potenziell schwanger werden können (d. h. Frauen im perimenopausalen Status oder die kürzlich in die Postmenopause gekommen sind), ist eine angemessene Kontrazeption zu diskutieren, bis ihr postmenopausaler Status eindeutig festgestellt wurde (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Schwangerschaft

Femara 2,5 mg ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Stillzeit

Femara 2,5 mg 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 Femara 2,5 mg 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

Femara 2,5 mg 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 Drittel der mit Femara 2,5 mg behandelten Patientinnen im metastasierten Stadium, bei etwa bis zu 70–75 % der Patientinnen in der adjuvanten Therapie (sowohl unter Femara 2,5 mg als auch unter Tamoxifen) und bei etwa bis zu 40 % der Patientinnen in der erweiterten adjuvanten Therapie (sowohl mit Femara 2,5 mg als auch mit Placebo) traten Nebenwirkungen auf. Die beobachteten Nebenwirkungen waren im Allgemeinen überwiegend mild oder mäßig ausgeprägt und meistens auf den Östrogenmangel 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 die folgenden unerwünschten Ereignisse, unabhängig von ihrer Kausalität, signifikant häufiger unter Femara 2,5 mg 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 den Patientinnen, die Femara 2,5 mg erhielten, traten Osteoporose und Knochenbrüche nicht signifikant häufiger auf als bei Patientinnen, die Placebo erhielten (7,5 % vs. 6,7 % bzw. 6,7 % vs. 5,9 %).

Im Rahmen der erweiterten adjuvanten Therapie wurden nach einer aktualisierten Auswertung, die nach einer medianen Behandlungsdauer von 47 Monaten für Letrozol und 28 Monaten für Placebo durchgeführt wurde, die folgenden unerwünschten Ereignisse, unabhängig von ihrer Kausalität, signifikant häufiger unter Femara 2,5 mg 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 Femara wechselten, wurde ein vergleichbares Muster von Ereignissen beobachtet. Bei Patientinnen unter Femara 2,5 mg 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 Femara wechselten, wurde eine neu diagnostizierte Osteoporose, unabhängig vom Zeitpunkt nach dem Wechsel, bei 3,6 % der Patientinnen berichtet, während Knochenbrüche bei 5,1 % der Patientinnen berichtet wurden (unabhängig vom Zeitpunkt nach dem Wechsel).

In der adjuvanten Therapie traten unabhängig von der Kausalität die folgenden unerwünschten Ereignisse zu irgendeinem Zeitpunkt nach Randomisierung in den Femara-

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 Femara 2,5 mg nach der Zulassung berichtet:

Tabelle 1

Die unerwünschten Ereignisse sind unter den jeweiligen Überschriften nach ihrer Häufigkeit aufgelistet, beginnend mit der größten Häufigkeit. Dabei wird folgende Einteilung verwendet: Sehr häufig: ≥ 10 %; häufig: ≥ 1 % – < 10 %; gelegentlich: $\geq 0,1$ % – < 1 %; selten: $\geq 0,01$ % – $< 0,1$ %; sehr selten: $< 0,01$ % einschließlich Einzelfälle.

Infektionen und Infestationen

Gelegentlich: Harnwegsinfektionen

Benigne, maligne und unspezifizierte Geschwulste (einschließlich Zysten und Polypen)

Gelegentlich: Tumorschmerzen (nicht zutreffend in der adjuvanten und erweiterten adjuvanten Therapie)

Blut und Lymphsystem

Gelegentlich: Leukopenie

Stoffwechsel und Ernährung

Häufig: Appetitlosigkeit, erhöhter Appetit, Hypercholesterinämie

Gelegentlich: Generalisierte Ödeme

Psyche

Häufig: Depression

Gelegentlich: Angststörungen einschließlich Nervosität, Reizbarkeit

Nervensystem

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

Gelegentlich: Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Gedächtnisstörungen, Empfindungsstörungen einschließlich Parästhesie und Hypästhesie, Geschmacksstörungen, zerebrovaskulärer Insult

Auge

Gelegentlich: Katarakt, Augenreizung, verschwommenes Sehen

Herz-Kreislauf-System

Gelegentlich: Herzklopfen, Tachykardie

Vaskuläres System

Gelegentlich: Thrombophlebitis einschließlich oberflächiger und tiefer Thrombophlebitis, Blutdruckanstieg, ischämische kardiale Ereignisse

Selten: Lungenembolie, arterielle Thrombose, Hirninfarkt

Respiratorisches System, Thorax

Gelegentlich: Atemnot

Gastrointestinaltrakt

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Diarrhö

Gelegentlich: Abdominale Schmerzen, Stomatitis, Mundtrockenheit

Leber-Galle-System

Gelegentlich: Anstieg der Leberenzymwerte

Haut und Anhangsgebilde

Sehr häufig: Schweißausbrüche

Häufig: Alopezie, Hautausschlag einschließlich erythematösem, makulopapulösem, psoriasiformem und vesikulärem Hautausschlag

Gelegentlich: Pruritus, trockene Haut, Urtikaria

Bewegungsapparat und Bindegewebe

Sehr häufig: Arthralgie

Häufig: Myalgie, Knochenschmerzen, Osteoporose, Knochenfrakturen

Gelegentlich: Arthritis

Harnwege

Gelegentlich: Häufige Miktion

Genitalsystem und Brust

Gelegentlich: Vaginalblutung, Ausfluss, trockene Vagina, Brustschmerzen

Verschiedenes und allgemeine Beschwerden

Sehr häufig: Hitzewallungen, Müdigkeit einschließlich Schwächegefühl

Häufig: Unwohlsein, periphere Ödeme

Gelegentlich: Fieber, trockene Schleimhäute, Durstgefühl

Klinische Befunde

Häufig: Gewichtszunahme

Gelegentlich: Gewichtsverlust

4.9 Überdosierung

Über einzelne Fälle einer Überdosierung von Femara 2,5 mg 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: Enzymhemmer. Nicht steroidaler Aromatasehemmer (Hemmer der Östrogenbiosynthese); Antineoplastikum

ATC-Code: L02BG04

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 primären Mammakarzinom randomisiert einem der folgenden Studienarme zugeordnet:

Option 1:

- Tamoxifen für 5 Jahre
- Femara 2,5 mg für 5 Jahre
- Tamoxifen für 2 Jahre, gefolgt von Femara 2,5 mg für 3 Jahre
- Femara 2,5 mg für 2 Jahre, gefolgt von Tamoxifen für 3 Jahre

Tabelle 2 Rezidivfreies und Gesamtüberleben (ITT-Population)

	Femara 2,5 mg n = 4003	Tamoxifen n = 4007	Hazard Ratio (95 % CI)	p-Wert¹
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)	p-Wert¹
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		

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

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

Option 2:

A. Tamoxifen für 5 Jahre

B. Femara 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.

Femara 2,5 mg 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 Femara 2,5 mg und 81,4 % für Tamoxifen. Die Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens durch Femara 2,5 mg war bereits nach 12 Monaten messbar und blieb über 5 Jahre hinaus bestehen. Femara 2,5 mg verringerte im Vergleich zu Tamoxifen auch signifikant das Rezidivrisiko, unabhängig davon, ob eine adjuvante Che-

motherapie 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 Femara 2,5 mg 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. Femara 2,5 mg 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 Femara 2,5 mg 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 Femara 2,5 mg erhielten, hatten im Vergleich zu Tamoxifen-Patientinnen weniger sekundäre Tumoren (1,9 % vs. 2,4 %). Insbesondere die Inzidenz von Endometriumkarzinomen war unter Femara 2,5 mg im Vergleich zu Tamoxifen (0,2 % vs. 0,4 %) geringer.

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

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 Femara 2,5 mg auftraten, waren Hitze-wallungen, nächtliches Schwitzen, Arthralgien, Gewichtszunahme und Übelkeit. Von diesen Ereignissen traten nur Arthralgien unter Femara 2,5 mg signifikant häufiger auf als unter Tamoxifen (20 % vs. 13 %). Die Behandlung mit Femara 2,5 mg war mit einem höheren Osteoporoserisiko verbunden (2,2 % vs. 1,2 % unter Tamoxifen). Insgesamt wurden zu irgendeinem Zeitpunkt nach Randomisierung kardiovaskuläre/ze-rebrovaskuläre 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 Femara 2,5 mg (1,5 %) als unter Tamoxifen (3,2 %) berichtet (p<0,001). Eine Herzinsuffizienz dagegen wurde unter Femara 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 Femara-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- bis 6-jährigen adjuvanten Tamoxifen-Therapie rezidivfrei geblieben waren, randomisiert entweder mit Femara 2,5 mg 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 Femara 2,5 mg

das Risiko eines Rezidivs im Vergleich zu Placebo 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 Femara-Arm, 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 Femara 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 Femara („Späte erweiterte adjuvante Therapie“). Die Patientinnen, die von Placebo zu Femara 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 Femara-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 Femara das Rezidivrisiko für das Mammakarzinom signifikant im Vergleich zu Placebo (hazard ratio 0,68; 95 % CI 0,55, 0,83; $p=0,0001$). Femara 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 ($p=0,012$, korrigiert im Hinblick auf die Anwendung von Bisphosphonaten, $p=0,018$)). Die Abnahme der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule war größer bei Patientinnen, die Letrozol erhielten. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

In der Substudie zur Messung der Knochendichte war die gleichzeitige zusätzliche Gabe von Kalzium und Vitamin D vorgeschrieben.

Aktualisierte Ergebnisse der Lipid-Substudie (347 Patientinnen rekrutiert, medianer Beobachtungszeitraum von 50 Monaten) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Femara- und der Placebo-Gruppe im Hinblick auf das Gesamtcholesterol bzw. alle Lipidfraktionen.

Tabelle 5 Ergebnisse nach medianem Follow-up von 32 Monaten

Variable	Statistik	Femara n = 453	Tamoxifen n = 454
Zeit bis zur Progression (Time to Progression)	Median (95 % CI) ¹ Hazard Ratio (HR) (95 % CI) ¹ p-Wert	9,4 Monate (8,9; 11,6 Monate) 0,72 (0,62; 0,83) <0,0001	6,0 Monate (5,4; 6,3 Monate) 0,72 (0,62; 0,83) <0,0001
Ansprechrate (Objective Response Rate)	CR ² + PR ³ (95 % CI) ¹ Odds Ratio (95 % CI) ¹ p-Wert	145 (32 %) (28; 36 %) 1,78 (1,32; 2,40) 0,0002	95 (21 %) (17; 25 %) 1,78 (1,32; 2,40) 0,0002
Klinischer Nutzen (Clinical Benefit)	CR ² + PR ³ + NC ⁴ ≥ 24 Wochen Odds Ratio (95 % CI) ¹ p-Wert	226 (50 %) 1,62 (1,24; 2,11) 0,0004	173 (38 %) 1,62 (1,24; 2,11) 0,0004
Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure)	Median (95 % CI) ¹ Hazard Ratio (95 % CI) ¹ p-Wert	9,1 Monate (8,6; 9,7 Monate) 0,73 (0,64; 0,84) <0,0001	5,7 Monate (3,7; 6,1 Monate) 0,73 (0,64; 0,84) <0,0001

¹ Konfidenzintervall

² Vollständige Remission (Complete Response)

³ Partielle Remission (Partial Response)

⁴ Keine Veränderung (No change)

Nach der aktualisierten Auswertung der Hauptstudie berichteten 11,1 % der Patientinnen des Femara-Arms über kardiovaskuläre Ereignisse während der Behandlung, im Vergleich zu 8,6 % der Patientinnen des Placebo-Arms bis zum Wechsel. Diese Ereignisse beinhalteten Myokardinfarkte (Femara 1,3 %, Placebo 0,9 %), Angina pectoris, die eine chirurgische Behandlung erforderte (Femara 1,0 %, Placebo 0,8 %), neu aufgetretene oder Verschlechterung einer bestehenden Angina (Femara 1,7 %, Placebo 1,2 %), thromboembolische Ereignisse (Femara 1,0 %, Placebo 0,6 %) und zerebrovaskuläre Zwischenfälle (Femara 1,7 %, Placebo 1,3 %).

Bei den physikalischen und mentalen Gesamtscores wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Dies deutet insgesamt darauf hin, dass Letrozol die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo nicht verschlechterte. Bei der Selbstbeurteilung der Patienten wurden Behandlungsunterschiede zu Gunsten von Placebo beobachtet, insbesondere bei den physikalischen 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 Femara 2,5 mg (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, 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 Femara fast zweimal so lang bei Patientinnen mit ausschließlich Weichteil-Metastasen (median 12,1 Monate unter Femara, 6,4 Monate unter Tamoxifen) und bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen (median 8,3 Monate unter Femara, 4,6 Monate unter Tamoxifen). Die Ansprechrate war unter Femara signifikant höher als bei Patientinnen mit ausschließlich Weichteil-Metastasen (50 % vs. 34 % unter Femara bzw. Tamoxifen) sowie bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen (28 % vs. 17 % unter Femara bzw. Tamoxifen).

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

Das mediane Gesamtüberleben in der First-Line-Therapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom betrug unter Femara 34 Monate verglichen mit 30 Monaten unter Tamoxifen (log-rank-Test $p=0,53$, nicht signifikant). Bis zu mindestens 24 Monaten war mit Femara 2,5 mg ein besseres Überleben verbunden. Die Überlebensrate nach 24 Monaten betrug 64 % in der Femara-Gruppe gegenüber 58 % in der Tamoxifen-Gruppe. Das Fehlen eines Vorteils auf das Gesamtüberleben unter Femara 2,5 mg kann durch das Cross-over-Design der Studie erklärt werden.

Die Gesamtdauer der endokrinen Behandlung (Zeit bis zur Chemotherapie) war unter Femara 2,5 mg 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 Antiöstrogentherapie (Second-Line-Therapie)

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

Die Zeit bis zur Progression der Erkrankung (Time to Progression) war zwischen 2,5 mg Letrozol und Megestrolacetat nicht signifikant verschieden ($p=0,07$). Statistisch signifikante Unterschiede wurden zu Gunsten von 2,5 mg Letrozol gegenüber Megestrolacetat bei der Ansprechrate (24 % versus 16 %, $p=0,04$) und bei der Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure) beobachtet ($p=0,04$). Das Gesamtüberleben war zwischen diesen beiden Therapiearmen nicht signifikant verschieden ($p=0,2$).

In der zweiten Studie war die Ansprechrate zwischen 2,5 mg Letrozol und Aminoglutethimid nicht signifikant verschieden ($p=0,06$). 2,5 mg Letrozol war Aminoglutethimid statistisch signifikant in der Zeit bis zur Progression (Time to Progression, $p=0,008$), der Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure, $p=0,003$) und im Gesamtüberleben ($p=0,002$) überlegen.

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 apparente 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 apparente terminale Eliminationshalbwertszeit im Plasma beträgt etwa 2 Tage. Bei täglicher Verabreichung von 2,5 mg werden innerhalb von 2–6 Wochen Steady-State-Konzentrationen erreicht. Die Plasmakonzentrationen liegen im Steady-State etwa 7-mal höher als nach einer Einzeldosis von 2,5 mg und sind 1,5–2-mal höher als die Werte, die aus den Konzentrationen nach einer Einzeldosis vorhergesagt wurden, was auf eine geringe Nichtlinearität der Pharmakokinetik von Letrozol bei täglicher Einnahme von 2,5 mg verweist. Da sich die Steady-State-Konzentrationen im Verlauf der Zeit nicht verändern, kann geschlossen werden, dass es zu keiner kontinuierlichen Akkumulation von Letrozol kommt.

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 ge-

funden 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 Femara 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 Organtoxizität festgestellt.

Letrozol zeigte an Nagetieren, die bis zu 2000 mg/kg Körpergewicht (KG) erhielten, eine geringgradige akute Toxizität. In einer Dosierung von 100 mg/kg KG erzeugte Letrozol bei Hunden Zeichen einer mittelstarken Toxizität.

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

Mutagenitätsprüfungen mit Letrozol ergaben weder in vitro noch in vivo Hinweise auf Gentoxizität.

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 Auswirkung des pharmakologischen Effekts, d. h. der Hemmung der Östrogensynthese, oder ein substanzgener Effekt von Letrozol war, konnte nicht aufgezeigt werden (siehe Empfehlungen im Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und im Abschnitt 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

Hochdisperses Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Hypromellose, Eisenoxidhydrat (E 172), Macrogol 8000, Talkum, Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalpackung und nicht über 30° C lagern. Vor Feuchtigkeit schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.

Packungsgrößen

30 Filmtabletten N 1

100 Filmtabletten N 3

Klinikpackung mit 100 (10 x 10) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (6 Cent pro Anruf aus dem deutschen Festnetz)
Telefax: (09 11) 273 12 160

Mitvertriebe:

Wyeth Pharma GmbH
Wienburgstr. 207
48159 Münster

Novartis Pharma Vertriebs GmbH
90327 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653

Novartis Pharma Marketing GmbH
90327 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653

Novartis Pharma Distributions GmbH
90327 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653

Novartis Pharma Arzneimittel GmbH
90327 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653

8. Zulassungsnummer

38895.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

09. 01. 1997/24. 07. 2006

10. Stand der Information

Juli 2008

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
10831 Berlin