

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Femara

Wirkstoff: Letrozol

2. Zusammensetzung (arzneilich wirksamer Bestandteile nach Art und Menge)

1 Filmtablette enthält 2,5 mg Letrozol

3. Darreichungsform

Filmtabletten

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

First Line Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen.

Außerdem ist Femara zur Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen angezeigt, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden.

Bei Patientinnen mit östrogenrezeptornegativem Status ist die Wirksamkeit nicht belegt.

4.2 Dosierung, Art und (soweit begrenzt) Dauer der Anwendung

Erwachsene und ältere Patientinnen

Die empfohlene Dosierung von Femara beträgt einmal täglich 2,5 mg.

Die Behandlung mit Femara sollte solange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung festgestellt wird. Bei älteren Patientinnen ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

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 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Prämenopausaler Hormonstatus; Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Femara wurde an einer ausreichenden Anzahl von Patientinnen mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min nicht geprüft.

Femara wurde an Patientinnen mit schwerer Leberinsuffizienz, jedoch nur an einer begrenzten Zahl von Patientinnen mit leichter bis mäßiger nichtmetastatischer Leberinsuffizienz untersucht. Bei männlichen Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (Leberzirrhose und Child-Pugh Score C), die keine Tumorerkrankung hatten, waren die systemische Exposition und die terminale Halbwertszeit im Vergleich zu gesunden Probanden zwei- bis dreifach erhöht. Femara sollte daher vorsichtig und nach sorgfältiger Risiko/Nutzen Abwägung bei diesen Patientinnen angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

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

Eine Überprüfung der Datenbasis aus klinischen Versuchen ergab keinen Hinweis auf weitere klinisch relevante Interaktionen mit anderen häufig verschriebenen Medikamenten.

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

Letrozol inhibiert in vitro die Cytochrom P₄₅₀ Isoenzyme 2A6 und, in geringem Ausmaß, 2C19. CYP2A6 spielt keine bedeutende 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 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Femara ist vor der Menopause, während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Femara die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen, einschränkt. Da jedoch unter der Behandlung mit Femara Müdigkeit und Schwindel beobachtet wurden, sollten die Patientinnen darauf hingewiesen werden, dass möglicherweise die im Straßenverkehr oder beim Umgang mit Maschinen erforderlichen körperlichen und/oder geistigen Fähigkeiten beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Häufigkeitsangaben:

Häufig: $\geq 10\%$; gelegentlich: $\geq 1\%$ - $< 10\%$; selten: $\geq 0,1\%$ - $< 1\%$; sehr selten: $\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$; in Einzelfällen: $< 0,01\%$

Femara wurde in allen Studien zur First Line- und Folgetherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms im Allgemeinen gut vertragen. Bei ungefähr einem Drittel der mit Femara behandelten Patientinnen muss mit dem Auftreten von Nebenwirkungen gerechnet werden. Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen, Übelkeit und dünner werdende Haare. Viele Nebenwirkungen können den üblichen pharmakologisch bedingten Auswirkungen des Östrogenentzugs (z.B. Hitzewallungen, dünner werdende Haare) zugeschrieben werden.

Die folgenden unerwünschten Ereignisse wurden beobachtet:

Endokrines System

Häufig: Hitzewallungen

Nervensystem

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel

Vaskuläres System

Gelegentlich: Thrombophlebitis

Respiratorisches System

Selten: Atemnot

Gastrointestinaltrakt

Häufig: Übelkeit

gelegentlich: Erbrechen, Dyspepsie, Appetitlosigkeit, Obstipation

Haut und Anhangsgebilde

Gelegentlich: Alopezie, Hautausschlag (einschließlich erythematösem und makulopapulösem Exanthem)

Bewegungsapparat

Gelegentlich: Schmerzen der Skelettmuskulatur (einschließlich Arm-, Rücken-, Bein- und Skelettschmerzen)

Urogenitalsystem

Gelegentlich: Vaginalblutung, Leukorrhoe (Fluor vaginalis)

Veränderungen der Laborwerte

Selten: Anstieg der Aminotransferasen

In Einzelfällen: Veränderungen der Lymphozytenzahl

Verschiedenes

Gelegentlich: Gewichtszunahme, Gewichtsverlust, generalisierte Ödeme, periphere Ödeme, Müdigkeit

Bei einer Dosierung von 0,5 mg pro Tag wurde unter der Behandlung mit Letrozol gelegentlich eine arterielle Hypertonie beobachtet, nicht jedoch bei der Dosierung von 2,5 mg.

4.9 Überdosierung

Über einzelne Fälle einer Überdosierung von Femara ist berichtet worden. Eine spezifische Behandlung der Überdosierung ist nicht bekannt. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Klassifizierung/ATC (Anatomical-Therapeutic-Chemical)-Code:

Enzym-Inhibitor/L02 BG

Stoff- oder Indikationsgruppe:

Nichtsteroidaler Aromatasehemmer (Hemmer der Östrogenbiosynthese); Antineoplastikum

Die Ausschaltung der östrogenverursachten 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 nichtsteroidaler 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, 0,5 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, 0,25, 0,5, 1, 2,5 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, 0,5 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.

First Line Therapie

In einer kontrollierten doppelblinden klinischen Studie wurde 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 primären Endpunkt sowie hinsichtlich der Ansprechrates (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 1 wiedergegeben.

Tabelle 1

	Letrozol	Tamoxifen	P
Zeit bis zur Progression (Time to Progression)	9,4 Monate	6,0 Monate	0,0001
Ansprechrates (Overall Objective Tumor Response)	30 %	20 %	0,006
Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure)	9,1 Monate	5,8 Monate	0,0001
Klinischer Nutzen (Clinical Benefit)*	49 %	38 %	0,001

* = Vollständige Remission (Complete Response [CR]), partielle Remission (Partial Response [PR]) und keine Veränderung (No Change [NC]) ≥ 6 Monate

Die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate) war bei Patientinnen mit rezeptorpositivem Status für Letrozol signifikant höher als für Tamoxifen. Bei Patientinnen mit unbekanntem Rezeptorstatus gab es für Letrozol einen Trend zur Überlegenheit gegenüber Tamoxifen.

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 Ansprechrates (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 Ansprechrates 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 Resorptionsge-

schwindigkeit 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 $1,87 \pm 0,47 \text{ l/kg}$.

Metabolismus und Ausscheidung

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch metabolische Clearance ($\text{Cl}_m = 2,1 \text{ l/h}$) 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 hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Letrozol.

Spezielle Patientengruppen

In einer Studie an 19 Freiwilligen mit unterschiedlicher Nierenfunktion (24-Stunden-Kreatinin-Clearance 9 – 116 ml/min) wurde nach Einzeldosen von 2,5 mg keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Letrozol festgestellt. In einer ähnlichen Studie an Freiwilligen mit unterschiedlicher Leberfunktion lagen die mittleren AUC-Werte bei Probanden mit mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Score B) um 37 % höher als bei Gesunden; sie blieben jedoch innerhalb des Bereichs, der bei Versuchspersonen ohne Einschränkung der Leberfunktion gefunden wird. Ein Vergleich der Pharmakokinetik von Letrozol nach einmaliger oraler Gabe an 8 männlichen Patienten mit Leberzirrhose und schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Score C) mit derjenigen bei gesunden Freiwilligen (N = 8) ergab eine Zunahme der AUC und Halbwertszeit um 95 % bzw. 187 %. Daher sollte Femara 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 substanzeigener Effekt von Letrozol war, konnte nicht aufgezeigt werden.

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.

Die Ergebnisse stützen die Aussagen im Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und im Abschnitt 4.6 „Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit“.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

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

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Wie in den Bezugsländern angegeben.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Bei einer Temperatur von nicht mehr als 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Irland-Import:

30 Filmtabletten

100 Filmtabletten

Anstaltspackungen

PVC/PE/PVDC/Aluminium Blisterpackungen.

Österreich-, Belgien-Import:

30 Filmtabletten

100 Filmtabletten

PVC/PE/PVDC/Aluminium Blisterpackungen.

6.6 Hinweise für die Handhabung und soweit erforderlich Angaben zur Entsorgung

Keine besonderen Gebrauchsanweisungen.

7. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 – 6
83451 Piding
Tel.: 08651 / 704 - 0

Fax: 08651 / 704189

8. Zulassungsnummer

52022.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22.05.2001

10. Stand der Information

Mai 2001

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt ist. Deshalb hat der pharmazeutische Unternehmer für dieses Arzneimittel der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.