

Preparatomtale

1. LEGEMIDLETS NAVN

Letrozol Accord 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 2,5 mg letrozol.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 61,5 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Gul, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett umerket på begge sider.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv invasiv brystkreft i tidlig fase.
- Utvidet adjuvant behandling av hormonavhengig invasiv brystkreft hos postmenopausale kvinner som har gjennomgått standard adjuvant behandling med tamoksifen i 5 år.
- Første-linjebehandling av hormonavhengig avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner.
- Behandling av avansert brystkreft med tilbakefall eller sykdomsprogresjon hos kvinner med naturlig eller kunstig induisert postmenopausal endokrin status etter tidligere behandling med antiøstrogener.
- Neo-adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv, HER-2 negativ brystkreft der kjemoterapi ikke er egnet og umiddelbar kirurgi ikke er indisert.

Effekt er ikke vist hos pasienter med hormonreseptornegativ brystkreft.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre pasienter

Anbefalt dose av Letrozol Accord er 2,5 mg en gang daglig. Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre pasienter.

Hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft bør behandling med Letrozol Accord fortsette til tumorprogresjon er påvist.

I adjuvant og utvidet adjuvant behandling, bør behandling med Letrozol Accord fortsette i fem år eller til tumorresidiv, alt etter hva som kommer først.

Ved adjuvant behandling kan også en sekvensiell behandlingsplan (letrozol i 2 år etterfulgt av tamoksifen i 3 år) vurderes (se pkt. 4.4 og 5.1).

Ved neoadjuvant behandling kan behandlingen med Letrozol Accord fortsette i 4 til 8 måneder for å etablere optimal tumorreduksjon. Dersom responsen ikke er tilstrekkelig, bør

behandling med Letrozol Accord seponeres og operasjon planlegges og / eller ytterligere behandling diskuteres med pasienten.

Paediatrik population

Letrozol Accord er ikke anbefalt til bruk hos barn og ungdom. Sikkerhet og effekt av Letrozol Accord hos barn og ungdom i alderen opp til 17 år har ikke blitt fastslått. Begrensede data er tilgjengelig og ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering for Letrozol Accord er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance > 10 ml/min. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance lavere enn 10 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering for Letrozol Accord er nødvendig for pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A eller B). Utilstrekkelige data er tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) krever nøye overvåking (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Letrozol Accord skal tas oralt og kan tas med eller uten mat.

En glemt dose skal tas så snart pasienten husker det. Hvis det nærmer seg tid for neste dose (innen 2 - 3 timer), skal den glemte dosen utelates, og pasienten skal gå tilbake til sin vanlige doseringsplan. Dosen skal ikke fordobles ettersom det ble observert at daglige doser på over den anbefalte dosen på 2,5 mg, medførte overproposjonalitet i systemisk eksponering (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Premenopausal endokrin status
- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Menopausal status

Hos pasienter med usikker postmenopausal status, bør luteiniserende hormon (LH), follikkelstimulerende hormon (FSH) og / eller østradiolnivået måles før behandlingen med Letrozol Accord innledes. Bare kvinner med postmenopausal endokrin status bør få Letrozol Accord.

Nedsatt nyrefunksjon

Letrozol Accord er ikke undersøkt på et tilstrekkelig antall pasienter med kreatininclearance < 10 ml/min. Potensiell nytte/risiko for slike pasienter må grundig overveies før administrasjon av Letrozol Accord.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) var systemisk eksponering og terminal halveringstid omtrent fordoblet sammenlignet med friske frivillige. Disse pasientene bør derfor holdes under nøye oppsyn (se pkt.5.2).

Effekt på skjelettet

Letrozol Accord er et potent legemiddel som reduserer nivået av østrogen. Hos kvinner som har forhistorie med osteoporose og/eller tidligere frakturer, eller hos kvinner som har økt risiko for osteoporose, bør benmineraltettheten (BMD) bestemmes før adjuvant og utvidet adjuvant behandling startes. Disse kvinnene bør følges opp under og etter behandling med letrozol. Behandling eller forebygging av osteoporose bør igangsettes og følges nøye opp når dette er nødvendig. Ved adjuvant behandling kan også en sekvensiell behandlingsplan (letrozol i 2 år etterfulgt av tamoksifen i 3 år) vurderes, avhengig av pasientens sikkerhetsprofil (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

Tendinitt og seneruptur

Tendinitt og seneruptur (sjelden) kan forekomme. Pasienter må overvåkes nøye og hensiktsmessige tiltak (for eksempel immobilisering) må bli iverksatt for den aktuelle senen (se avsnitt 4.8).

Andre advarsler

Samtidig administrasjon av letrozol med tamoksifen, andre antiøstrogener eller behandlinger med østrogen bør unngås da disse stoffene kan redusere den farmakologiske virkningen av letrozol (se pkt. 4.5).

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolisme av letrozol er delvis mediert via CYP2A6 og CYP3A4. Cimetidin, en svak, uspesifikk hemmer av CYP450-enzymet, påvirker ikke plasmakonsentrasjonen av letrozol. Effekten av potente CYP450-hemmere er ukjent.

Det er per i dag ingen klinisk erfaring med bruk av Letrozol Accord kombinert med østrogener eller andre legemidler mot kreft, annet enn tamoksifen. Tamoksifen, andre antiøstrogener eller behandlinger med østrogen kan minske den farmakologiske virkningen av letrozol. Dessuten har samtidig administrasjon av tamoksifen med letrozol vist seg å redusere plasmakonsentrasjonen av letrozol betydelig. Samtidig administrering av letrozol med tamoksifen, andre antiøstrogen eller østrogener, bør unngås.

In vitro hemmer letrozol cytokrom P-450 isoenzymene 2A6 og, til en viss grad, 2C19, men den kliniske relevansen er ukjent. Det bør derfor utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av letrozol sammen med andre legemidler dersom elimineringen av disse i hovedsak avhenger av disse isoenzymene og dersom de har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. fenytin, klopido-rel).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner med perimenopausal status eller som kan bli gravide

Letrozol Accord bør bare brukes av kvinner med en klart etablert postmenopausal status (se pkt. 4.4). Det er rapporter om kvinner med gjenopprettet eggstokkfunksjon under behandling med letrozol til tross for en klar postmenopausal status ved starten av behandlingen. Legen må diskutere sikker prevensjon ved behov.

Graviditet

Basert på menneskelig erfaring hvor det har vært isolerte tilfeller av fødselsskader (sammenvokste lepper, tvetydig genitalia), kan Letrozol Accord forårsake medfødte misdannelser ved bruk under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3), derfor er Letrozol Accord kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

Det er ukjent om letrozol og dets metabolitter utskilles i morsmelk. En risiko for nyfødte / spedbarn kan ikke utelukkes. Letrozol Accord er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Den farmakologiske virkningen av letrozol er å redusere østrogenproduksjon etter aromatase-hemming. Hos premenopausale kvinner, fører hemming av østrogensyntese til feedback-mekanisme og økning av nivåer av gonadotropin (LH, FSH). Økte FSH-nivåer i sin tur stimulerer follikkelvekst, og kan indusere eggøsning.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Letrozol Accord har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ettersom utmattelse og svimmelhet er observert ved bruk av Letrozol tabletter samt at søvnighet er rapportert i mindre vanlige tilfeller, anbefales det å utvise forsiktighet ved bilkjøring og håndtering av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Frekvensen av bivirkninger for letrozol er hovedsakelig basert på data samlet inn fra kliniske studier.

Opp til omtrent en tredjedel av pasientene som ble behandlet med letrozol under metastaserende betingelser og ca. 80 % av pasientene som fikk adjuvant behandling samt i den utvidede adjuvante behandlingen, fikk bivirkninger. Flertallet av bivirkningene oppstod i løpet av de første ukene av behandlingen.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i kliniske studier var hetetokter, hyperkolesterolemi, artralgi, utmattelse, økt svetting og kvalme.

Andre viktige bivirkninger som kan oppstå i forbindelse med letrozol er: skjelettforandringer som osteoporose og / eller benbrudd og kardiovaskulære hendelser (inkludert cerebrovaskulære og tromboemboliske hendelser). Hyppigheten av disse bivirkningene er beskrevet i Tabell 1

Liste over bivirkninger i tabellform

Frekvensen av bivirkninger for letrozol er hovedsakelig basert på data samlet inn fra kliniske studier.

Følgende bivirkninger, listet opp i tabell 1, ble rapportert i kliniske studier og er hentet fra erfaring med Letrozol Accord.

Tabell 1

Bivirkninger er rangert etter frekvens, med de hyppigst forekommende bivirkningene først, i henhold til følgende frekvenskonvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige:	Urinveisinfeksjoner
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Mindre vanlige:	Smerter lokalisert til svulster ¹
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige:	Leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent:	Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Hyperkolesterolemi
Vanlige:	Nedsatt appetitt, økt appetitt
Psykiatriske lidelser	
Vanlige:	Depresjon
Mindre vanlige:	Angst (inkludert nervøsitet), irritabilitet
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Hodepine, svimmelhet
Mindre vanlige:	Søvnighet, søvnløshet, svekket hukommelse, dysestesi (inkludert parestesier, hypoestesi), dysgeusi, cerebrovaskulær hendelse, karpaltunnelsyndrom
Øyesykdommer	
Mindre vanlige:	Katarakt, irritasjon i øyet, tåkesyn
Hjertesykdommer	
Vanlige:	Palpitasjoner ¹
Mindre vanlige:	Takykardi, iskemiske kardiale hendelser (inkludert ny eller forverret angina, angina som krever kirurgi, hjerteinfarkt og myokardiskemi)
Karsykdommer	
Svært vanlige:	Hetetokter
Vanlige:	Hypertensjon
Mindre vanlige:	Tromboflebitt (inkludert overfladisk og dyp tromboflebitt)
Sjeldne:	Sjeldne: Lungeemboli, arteriell trombose, cerebrovaskulært infarkt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Pustevansker (dyspné), hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Kvalme, dyspepsi ¹ , forstoppelse, magesmerter, diaré, oppkast
Mindre vanlige:	Munntørrehet, stomatitt ¹
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige:	Forhøyede leverenzymmer, hyperbilirubinemi, gulsott
Ikke kjent:	Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	Hyperhidrose
Vanlige:	Håravfall, utslett (inkludert erytematøst, makulopapulært, psoriasislignende, og vesikulært utslett), tørr hud
Mindre vanlige:	Pruritus (kløe), urtikaria (elveblest)
Ikke kjent:	Angioødem, toksisk epidermal nekrolyse, erytemmultiform
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlig:	Artralgi

Vanlige:	Myalgi, bensmerte ¹ , osteoporose, benbrudd, artritt
Mindre vanlige:	Tendinit
Sjeldene:	Seneruptur
Ikke kjent:	Triggerfinger
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige:	Pollakiuria
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige:	Vaginal blødning
Mindre vanlige:	Vaginal utflod, vaginal tørrhet, brystmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Utmattelse (inkludert asteni, utilpasshet)
Vanlige:	Perifere ødem, brystmerter
Mindre vanlige:	Generelt ødem, tørre slimhinner, tørste, pyreksi
Undersøkelser	
Vanlige:	Vektøkning
Mindre vanlige:	Vektreduksjon

¹ Bivirkninger er bare rapportert under metastaserende betingelser

Noen bivirkninger er rapportert med markert forskjellige frekvenser ved adjuvant behandling. Tabellene nedenfor gir informasjon om signifikante forskjeller i letrozol versus tamoksifen monoterapi og vedletrozol-tamoksifen sekvensiell behandling:

Tabell 2 Adjuvant letrozolmonoterapi versus tamoksifenmonoterapi–bivirkninger med signifikante forskjeller

		Letrozol, insidensrate		Tamoksifen, insidensrate
		N=2448		N=2447
	Under behandling (Median 5 år)	Når som helst etter randomisering (Median 8 år)	Under behandling (Median 5 år)	Når som helst etter randomisering (Median 8 år)
Benbrudd	10,2 %	14,7 %	7,2 %	11,4 %
Osteoporose	5,1 %	5,1 %	2,7 %	2,7 %
Tromboemboliske hendelser	2,1 %	3,2 %	3,6 %	4,6 %
Hjerteinfarkt	1,0 %	1,7 %	0,5 %	1,1 %
Endometriehyperplasi / livmorkreft	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %
Merk: "Under behandling" omfatter 30 dager etter siste dose. "Når som helst" omfatter oppfølgingsperiode etter fullføring eller seponering av studiebehandling. Forskjellene var basert på risikoforhold og 95% konfidensintervaller.				

Tabell 3 Sekvensiellbehandling versus letrozolmonoterapi–bivirkninger med signifikante forskjeller

	Letrozol monoterapi	Letrozol- >tamoksifen	Tamoksifen- >letrozol
	N=1535	N=1527	N=1541
	5 år	2 år -> 3 år	2 år -> 3 år
Benbrudd	10,0	7,7	9,7 %
Endometriale proliferative lidelser	0,7 % %	3,4 %** %	1,7 %** %
Hyperkolesterolemi	52,5	44,2	40,8
Hetetokter	37,6	41,7 %** %	43,9 %** %
Vaginalblødning	6,3 %	9,6	12,7 %** %
* Signifikant mindre enn med letrozolmonoterapi ** Signifikant mer enn med letrozolmonoterapi Merk: Rapporteringsperioden er under behandling eller innen 30 dager etter seponering av behandlingen			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kardiale bivirkninger

Ved adjuvant behandling, i tillegg til de data som presenteres i tabell 2, ble følgende bivirkninger rapportert for henholdsvis letrozol og tamoksifen (ved median behandlingsvarighet på 60 måneder pluss 30 dager): angina som krever kirurgi (1,0 % mot 1,0 %); hjertesvikt (1,1% mot 0,6%), hypertensjon (5,6% mot 5,7%), cerebrovaskulær sykdom / TIA (2,1% mot 1,9%).

Ved utvidet adjuvant behandling for henholdsvis letrozol (median behandlingsvarighet på 5 år) og placebo (median behandlingsvarighet på 3 år) ble: angina som krever kirurgi (0,8% mot 0,6%), ny eller forverret angina (1,4% mot 1,0%), hjerteinfarkt (1,0% mot 0,7 %), tromboembolisk hendelse* (0,9% mot 0,3%), slag / TIA * (1,5% vs 0,8%) ble rapportert.

Hendelser merket med * var statistisk signifikant forskjellig i de to behandlingsgruppene.

Bivirkninger på skjelettet

For sikkerhetsdata for skjelett fra adjuvant behandling, se tabell 2.

I den utvidede adjuvante behandlingen, opplevde signifikant flere pasienter behandlet med letrozol benbrudd eller osteoporose (benbrudd, 10,4% og osteoporose, 12,2%) enn pasienter i placebogruppen (henholdsvis 5,8% og 6,4 %). Median varighet av behandlingen var 5 år for letrozol, sammenlignet med 3 år for placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er rapportert isolerte tilfeller av overdosering med letrozol tabletter.

Ingen spesifikk behandling for overdosering er kjent; behandling skal være symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi. Hormonantagonister og beslektede substanser: aromatasehemmer, ATC-kode: L02B G04

Farmakodynamisk effekt

Fjerning av den østrogenmedierte vekststimuleringen er en forutsetning for tumorrespons i tilfeller der tumorveksten er avhengig av østrogen og det brukes endokrin terapi. Østrogenproduksjon hos postmenopausale kvinner er avhengig av aromataseenzymet som omdanner adenale androgener, primært androstenedion og testosteron, til østron og østradiol. Hemming av østrogenbiosyntesen i perifert- og cancertevv kan derfor oppnås ved spesifikt å hemme aromataseenzymet.

Letrozol er en ikke-steroid aromatasehemmer. Det hemmer aromataseenzymet ved kompetitiv binding til hemdelen i cytokrom P-450-subenheten av enzymet og medfører dermed redusert østrogenbiosyntese i alt vev.

Hos friske postmenopausale kvinner vil enkle doser på 0,1 mg, 0,5 mg, og 2,5 mg letrozol hemme serumkonsentrasjonene av østron og østradiol med henholdsvis 75 %, 78 % og 78 % i forhold til baseline. Maksimal hemming oppnås etter 48-78 timer.

Hos postmenopausale kvinner med avansert brystkreft, viste daglige doser på 0,1 mg til 5 mg seg å redusere plasmakonsentrasjonen av østradiol, østron og østronsulfat med 75-95 % i forhold til baseline hos alle behandlede pasienter. Med doser på 0,5 mg og høyere var mange østron- og østronsulfatverdier lavere enn det som lar seg detektere i testene, noe som indikerer at disse dosene hemmer østrogenbiosyntesen i større grad. Reduksjon av østrogen ble opprettholdt for alle disse pasientene gjennom hele behandlingen.

Letrozol er en svært spesifikk inhibitor av aromataseaktivitet. Det er ikke observert forstyrrelser av steroidogenese i binyrebarken. Det er ikke påvist klinisk relevante endringer i plasmakonsentrasjoner av kortisol, aldosteron, 11-deoksykortisol, 17-hydroksyprogesteron og ACTH eller i plasmarenin-aktivitet hos postmenopausale pasienter behandlet med letrozol i daglige doser på mellom 0,1 mg og 5 mg. ACTH-stimuleringstesten som ble utført etter 6 og 12 uker med behandling der det ble brukt daglige doser på 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, og 5 mg indikerte ingen svekkelse i produksjon av aldosteron eller kortisol. Tilskudd av glukokortikoid og mineralokortikoid er derfor ikke nødvendig.

Det ble ikke observert endringer i plasmakonsentrasjon av androgener (androstenedion og testosteron) hos friske postmenopausale kvinner etter enkeltdoser på 0,1 mg, 0,5 mg og 2,5 mg letrozol, og heller ikke i plasmakonsentrasjon av androstenedion hos postmenopausale pasienter som ble behandlet med daglige doser på 0,1 mg til 5 mg. Dette er en indikasjon på at blokkering av østrogenbiosyntesen ikke medfører en akkumulering av androgene forløpere. Plasmanivåer av LH og FSH påvirkes ikke av letrozol, og heller ikke skjoldbruskkjertelfunksjonen evaluert ved opptak av TSH, T4 og T3.

Adjuvant behandling

Studie BIG 1-98

I en dobbeltblind multisenterstudie, BIG1-98, hvor over 8000 postmenopausale kvinner som hadde gjennomgått reseksjon av reseptorpositiv brystkreft i tidlig fase ble randomisert til en av følgende behandlinger:

A. tamoksifen i 5 år

B. Letrozol **tabletter** i 5 år

C. tamoksifen i 2 år etterfulgt av **Letrozol tabletter** i 3 år

D. Letrozol **tabletter** i 2 år etterfulgt av tamoksifen i 3 år

Det primære endepunktet var sykdomsfri overlevelse (DFS), sekundære effektendepunkter var tiden til fjernmetastaser (TDM), sykdomsfri overlevelse ved fjernmetastaser (DDFS), totaloverlevelse (OS), systemisk sykdomsfri overlevelse (SDFS), invasiv kontralateral brystkreft og tid til residiv brystkreft.

Effektresultater ved en median oppfølging på 26 og 60 måneder

Data i Tabell 4 viser resultatene fra hovedanalysen (Primary Core Analysis, PCA) basert på data fra monoterapiarmene (A og B), og fra de to vekslingsarmene (C og D) ved en median behandlingsvarighet på 24 måneder og en median oppfølging på 26 måneder og ved en median behandlingsvarighet på 32 måneder og en median oppfølging på 60 måneder.

5-års DFS ratene var 84 % forletrozol og 81,4 % fortamoksifen.

Tabell 4 Hovedanalysen (Primary Core Analysis, PCA): Sykdomsfri og total overlevelse ved median oppfølgingstid på 26 måneder og median oppfølgingstid på 60 måneder (ITT-populasjonen)

	Hovedanalysen (Primary Core Analysis)					
	Median oppfølging 26 måneder			Median oppfølging 60 måneder		
	Letrozol Accord N=4003	tamoksife n N=4007	HR ¹ (95 % KI) P	Letrozol Accord N=4003	tamoksifen N=4007	HR ¹ (95 % KI) P
Sykdomsfri overlevelse (primær) - hendelser (protokolldefinert ²)	351	428	0,81 (0,70,0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77,0,96) 0,008
Total overlevelse (sekundær)	166	192	0,86 (0,70,1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)
Antall dødsfall						

HR = hasardratio; KI = konfidensintervall

¹ Logrank-test, stratifisert ved randomiseringskriteringer og bruk av kjemoterapi (ja/nei)

² DFS-hendelser: loko-regionalt tilbakefall, fjernmetastaser, invasiv kontralateral brystkreft, ny primær malignitet (ikke bryst), død av annen årsak enn tidligere påvist kreft.

Resultater fra median oppfølgingstid på 96 måneder (kun monoterapi grupper)

Analyse av monoterapi gruppene (Monotherapy Arms Analysis, MAA), som gir langsiktig oppdatering av effekten av letrozol monoterapi sammenlignet med tamoksifen monoterapi (median behandlingsvarighet: 5 år) er presentert i tabell 5.

**Tabell 5 Analyse av monoterapigruppene (Monotherapy Arms Analysis):
Sykdomsfri overlevelse og total overlevelse ved median oppfølgingstid på
96 måneder (ITT populasjon)**

	Letrozol Accord N=2463	Tamoksifen N=2459	hasardratio¹ (95 % KI)	P Value
Sykdomsfri overlevelse (primært) ²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Tid til fjernmetastaser (sekundært)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Total overlevelse (sekundært) – død	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Sensorert analyse av DFS ³	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Sensorert analyse av OS ³	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	
¹ Logrank-test, stratifisert på randomiseringsalternativ og bruk av kjemoterapi (ja/nei)				
² DFS-hendelser: loko-regionalt tilbakefall, fjernmetastaser, invasiv kontralateral brystkreft, ny primær malignitet (ikke bryst), død av annen årsak enn tidligere påvist kreft				
³ Observasjoner i tamoksifengruppen, sensorert ved tidspunkt for selektivt bytte til letrozol				

Analyse av sekvensbehandling (Sequential Treatments Analysis, STA)

Analyse av sekvensbehandling (STA) omhandler det andre primærspørsmålet i BIG 1-98-studien, om sekvensiell behandling med tamoksifen og letrozol er bedre enn monoterapi. Det var ingen signifikante forskjeller i DFS, OS, SDFS eller DDFS ved bytte i forhold til monoterapi (tabell 6).

**Tabell 6 Analyse av sekvensbehandling med tanke på sykdomsfri overlevelse med
letrozol som det første endokrine legemidlet (STA-skift populasjon)**

	N	Antall hendelser¹	hasardratio²	(97,5 % konfidensintervall)	Cox modell P-verdi
[letrozol →]tamoksifen	1460	254	1,03	(0,84, 1,26)	0,72
letrozol	1464	249			

1 Protokolldefinert, inkludert andre ikke-bryst primærmaligniteter, etter bytte/etter to år

2 Justert ved kjemoterapi bruk

Det var ingen signifikante forskjeller i DFS, OS, SDFS eller DDFS i noen STA fra randomiserte parvise sammenligninger (tabell 7).

**Tabell 7 Analyse av sekvensbehandling med tanke på sykdomsfri overlevelse fra
randomisering (ITT STA-R populasjon)**

	letrozol → tamoksifen	letrozol
Antall pasienter	1540	1546
Antall pasienter med DFS-hendelser (protokolldefinert)	330	319
Hasardrate ¹ (99 % KI)	1,04 (0,85, 1,27)	
	letrozol → tamoksifen	tamoksifen²
Antall pasienter	1540	1548

Antall pasienter med DFS-hendelser (protokolldefinert)	330	353
Hasardratio ¹ (99 % KI)	0,87 (0,69, 1,09)	
¹ Justert ved kjemoterapibruk (ja/nei)		
² 626 (40 %) pasienter byttet til letrozol etter tamoksifen ble avblindet i 2005		

Studie D2407

Studie D2407 er en åpen, randomisert, multisenter sikkerhetsstudie etter lansering designet for å sammenligne effektene av adjuvant behandling med letrozol og tamoksifen på beinmineraltetthet (BMD) og serumlipidprofiler. Totalt 262 pasienter ble randomisert til enten letrozol i 5 år eller tamoksifen i 2 år, etterfulgt av letrozol i 3 år.

Ved 24 måneder var det statistisk signifikant forskjell for det primære endepunktet; BMD (L2-L4) i lumbalvirvlene viste en median reduksjon på 4,1 % for letrozol sammenlignet med en median økning på 0,3 % for tamoksifen.

Ingen pasienter med en normal beinmineraltetthet ved baseline utviklet osteoporose i løpet av 2-års behandling og kun 1 pasient med osteopeni ved baseline (T score på -1,9) utviklet osteoporose under behandlingsperioden (sentral vurdering).

Resultatene for total BMD i hofte var lignende resultatene for lumbalvirvlene, men mindre uttalte.

Det var ingen signifikant forskjell mellom behandlingene med hensyn til antall frakturer – 15 % i letrozolgruppen og 17 % i tamoksifengruppen.

Median totalkolesterolverdier i tamoksifengruppen ble redusert med 16 % etter 6 måneder sammenlignet med baseline og denne reduksjonen ble opprettholdt opp til 24 måneder. I letrozolgruppen var totalkolesterolnivåene relativt stabile over tid. Det var en statistisk signifikant forskjell i favør av tamoksifen ved hvert tidspunkt.

Utvidet adjuvantbehandling (MA-17)

I en multisenter, dobbelblind, randomisert, placebokontrollert studie (MA-17) ble over 5100 postmenopausale kvinner med reseptorpositiv eller ukjent primær brystkreft, som hadde avsluttet adjuvant behandling med tamoksifen (4,5 – 6 år), randomisert til enten letrozol eller placebo i 5 år.

Det primære endepunktet var sykdomsfri overlevelse, definert som tiden fra randomisering til tidligste hendelse av lokoregionalt tilbakefall, fjernmetastaser, eller kontralateral brystkreft.

Den første planlagte interimanalysen etter median oppfølgingstid på ca. 28 måneder (25 % av pasientene ble fulgt opp i minst 38 måneder) viste at letrozol signifikant reduserte risikoen for tilbakefall av brystkreft med 42 % sammenlignet med placebo (HR 0,58; 95 % KI 0,45,0,76; p=0,00003). Nytteverdi ved bruk av letrozol ble observert uavhengig av lymfeknutestatus. Det var ingen signifikant forskjell mellom behandlingene med hensyn på total overlevelse: (Letrozol 51 dødsfall; placebo 62; HR 0,82; 95 % KI 0,56, 1,19).

Som en følge av den første interimanalysen fortsatte studien avblindet (dvs. åpen studie) og pasientene i placebogruppen kunne bytte til letrozol opp til 5 år. Over 60 % av pasientene som var kvalifisert (dvs. sykdomsfrie ved avblinding) valgte å skifte til letrozol.

Sluttanalysen inkluderte 1551 kvinner som byttet fra placebo til letrozol etter en median periode på 31 måneder (variasjonsbredde: 12-106 måneder) etter avsluttet adjuvant behandling med tamoksifen. Median periode for letrozol etter bytte var 40 måneder.

Sluttanalysen utført ved en median oppfølgingstid på 62 måneder bekreftet den signifikante

risikoreduksjonen for tilbakefall av brystkreft med letrozol.

Tabell 8 Sykdomsfri total overlevelse (modifisert ITT-populasjon)

	Median oppfølging 28 måneder ¹			Median oppfølging 62 måneder		
	letrozol N=2582	placebo N=2586	HR (95 % KI) ² P verdi	letrozol N=2582	placebo N=2586	HR (95 % KI) ² P verdi
Sykdomsfri overlevelse ³						
Hendelser	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)
4-års DFS-rate	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Sykdomsfri overlevelse ³ , inkludert dødsfall uansett årsak						
Hendelser	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3 %)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77, 1,03)
5-års DFS-rate	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Fjernmetastaser						
Hendelser	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0,61 (0,44, 0,84)	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70, 1,10)
Total overlevelse						
Dødsfall	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1,13 (0,95, 1,36)
Dødsfall ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1 %)	170 ⁶ (6,6 %)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = hasardratio; KI = konfidensintervall

¹ Da studien ble avblindet i 2003 byttet 1551 pasienter i den randomiserte placebogruppen (60 % av de som kvalifiserte til bytte, dvs. de som var sykdomsfrie) til letrozol ved en median på 31 måneder etter randomisering. Analysene vist her ignorerer selektiv "cross-over".

² Stratifisert ved reseptorstatus, lymfeknutestatus og tidligere adjuvant kjemoterapi.

³ Protokollens definisjon på sykdomsfri overlevelse hendelser: loko-regionalt tilbakefall, fjernmetastaser eller kontralateral brystkreft.

⁴ Undersøkende analyser som fanget opp oppfølgningstider ved tidspunkt for bytte (hvis det ble gjennomført) i placebogruppen.

⁵ Median oppfølgingstid var 62 måneder.

⁶ Median oppfølgingstid til bytte (hvis det ble gjennomført) var 37 måneder.

I MA-17 substudien av bein hvor kalsium og D-vitamin ble gitt samtidig, ble reduksjon i BMD i forhold til baseline større for letrozol sammenlignet med placebo. Den eneste statistisk signifikante forskjellen var etter 2 år, i total BMD i hofte (median reduksjon på 3,8 % for letrozol mot 2,0 % for placebo).

I MA-17 substudien av lipider var det ingen signifikante forskjeller i total kolesterol eller noen av lipidfraksjonene mellom letrozol og placebo.

I substudien av livskvalitet var det ingen signifikante forskjeller mellom behandlingene for fysisk komponent oppsummeringsscore eller mental komponent oppsummeringsscore, eller for noen av domenescorene i SF-36 skalaen. På MENQQL-skalaen, var det signifikant flere kvinner i letrozol-gruppen enn i placebogruppen som ble mest plaget (generelt i det første behandlingsåret) av symptomene som skyldes østrogenmangel, dvs. hetetokter og tørr skjedde. Symptomene som plaget flest pasienter i begge behandlingsgruppene var verkende muskler, med en statistisk signifikant forskjell i favør av placebo.

Neo-adjuvantbehandling

En dobbeltblindet studie (P024) ble utført på 337 postmenopausale brystkreftpasienter randomisert til enten letrozol 2,5 mg i 4 måneder eller tamoksifen i 4 måneder. Ved baseline hadde alle pasientene tumor i stadium T2-T4c, N0-2, M0, ER og /eller PgR positive og ingen av pasientene ville vært kvalifisert for brystbevarende kirurgi. Basert på klinisk vurdering var det 55 % objektive responser i letrozol-gruppen versus 36 % i tamoksifengruppen ($P < 0,001$). Dette funnet ble bekreftet med ultralyd (letrozol 35 % vs tamoksifen 25 %, $P = 0,04$) og mammografi (letrozol 34 % versus tamoksifen 16 %, $P < 0,001$). Totalt 45 % av pasientene i letrozol-gruppen versus 35 % av pasientene i tamoksifengruppen ($P = 0,02$) fikk brystbevarende kirurgi. I løpet av den 4 måneder lange preoperative behandlingsperioden, hadde 12 % av pasientene som fikk letrozol og 17 % av pasientene som fikk tamoksifen sykdomsprogresjon, basert på klinisk vurdering.

Førstelinjebehandling

I en kontrollert, dobbeltblind studie ble Letrozol (letrozol) 2,5 mg sammenlignet med tamoksifen 20 mg som førstelinjebehandling hos postmenopausale kvinner med avansert brystkreft. Hos 907 kvinner var letrozol bedre enn tamoksifen med hensyn til tid til progresjon (primært endepunkt), og i samlet objektiv respons, tid til behandlingssvikt, og kliniske fordeler.

Resultatene er oppsummert i tabell 9:

Tabell 9 Resultater etter median oppfølgingstid på 32 måneder

Variabel	Statistikk	Letrozol Accord N=453	tamoksifen N=454
Tid til progresjon	Median	9,4 måneder	6,0 måneder
	(95% KI for median)	(8,9, 11,6 måneder)	(5,4, 6,3 måneder)
	Hasardratio (HR) (95% KI for HR)		0,72 (0,62, 0,83) $P < 0,0001$
Objektiv responsrate (ORR)	CR (komplett respons)+PR (partiell respons)	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95% KI for rate)	(28, 36 %)	(17, 25 %)
	Oddsratio		1,78
	(95% KI for odds ratio)		(1,32, 2,40) $P = 0,0002$

Tid til progresjon var signifikant lengre, og responsraten signifikant høyere, for letrozol uavhengig av om adjuvant antiøstrogenbehandling var gitt samtidig eller ikke. Tid til progresjon var signifikant lengre for letrozol uavhengig av dominerende sykdomsfokus. Median tid til progresjon var 12,1 måneder for letrozol og 6,4 måneder for tamoksifen hos pasienter med affeksjon av kun bløtdeler. Hos pasienter med viscerale metastaser var median tid til progresjon 8,3 måneder for letrozol og 4,6 måneder for tamoksifen.

Studien var utformet slik at den for pasienter med progresjon tillot "cross over" til den andre behandlingen eller å avslutte studien. Ca. 50 % av pasientene byttet til den andre

behandlingsgruppen, og byttet var nærmest fullstendig ved 36 måneder. Median tid til bytte var 17 måneder (letrozol til tamoksifen) og 13 måneder (tamoksifen til letrozol).

Bruk av letrozol som førstelinjebehandling ved avansert brystkreft viste en samlet median overlevelse på 34 måneder sammenlignet med 30 måneder for tamoksifen, (logrank-test $p=0,53$, ikke signifikant). Studiens utforming, med hensyn til bytting av behandling ved progresjon, kan forklare hvorfor det ikke ble vist bedre effekt av letrozol på total overlevelse.

Andrelinjebehandling

To velkontrollerte kliniske studier ble utført der to doser letrozol (0,5 mg og 2,5 mg) ble sammenlignet med henholdsvis megestrolacetat og aminoglutetimid, i postmenopausale kvinner med fremskreden brystkreft, som tidligere var behandlet med antiøstrogener.

Tiden frem til progresjon var ikke signifikant forskjellig mellom letrozol 2,5 mg og megestrolacetat ($p=0,07$). Det ble observert statistisk signifikante forskjeller til fordel for letrozol 2,5 mg sammenlignet med megestrolacetat i den samlede objektive tumor responsrate (24 % vs. 16 %, $p=0,04$) og i tid til behandlingssvikt ($p=0,04$). Total overlevelse var ikke signifikant forskjellig i de to gruppene ($p=0,2$).

I den andre studien var det ingen signifikante forskjeller i responsrate mellom letrozol 2,5 mg og aminoglutetimid ($p=0,06$). Letrozol 2,5 mg statistisk overlegen aminoglutetimid når det gjelder tid til progresjon ($p=0,008$), tid til behandlingssvikt ($p=0,003$) og total overlevelse ($p=0,002$).

Brystkreft hos menn

Bruk av letrozol hos menn med brystkreft har ikke vært studert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Letrozol absorberes raskt og fullstendig fra mage-tarmkanalen (gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet: 99,9 %). Samtidig matinntak reduserer absorpsjonsraten noe (median t_{max} 1 time på fastende mage mot 2 timer etter matinntak; og gjennomsnittlig C_{max} $129 \pm 20,3$ nmol/liter på fastende mage mot $98,7 \pm 18,6$ nmol/liter etter mat), men total absorpsjon (AUC) endres ikke. Effekten på absorpsjonsraten anses for å være så liten at den ikke er klinisk relevant. Letrozol kan derfor tas uten hensyn til måltider.

Distribusjon

Proteinbinding av letrozol i plasma er ca. 60 %, i hovedsak til albumin (55 %). Konsentrasjonen av letrozol i erytrocytter er ca. 80 % av plasmakonsentrasjonen. Etter administrering av 2,5 mg ^{14}C -merket letrozol var ca. 82 % av radioaktiviteten i plasma uendret substans. Systemisk forekomst av metabolitter er derfor lav. Letrozol distribueres raskt og i stor grad til vev. Tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady-state er ca. $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformasjon

Metabolsk clearance til en farmakologisk inaktiv carbinol-metabolitt er hovedeliminasjonsruten for letrozol ($CL_m = 2,1$ l/t), men det er relativt langsomt sammenlignet med hepatisk blodgjennomstrømning (ca. 90 l/t). Cytokrom P450-isoenzymene 3A4 og 2A6 er vist å kunne omdanne letrozol til denne metabolitten. Dannelsen av mindre uidentifiserte metabolitter og direkte renal og fekal utskillelse spiller kun en mindre rolle i den totale eliminasjonen av letrozol. Innen 2 uker etter administrasjon av 2,5 mg ^{14}C -merket letrozol til friske postmenopausale frivillige, ble $88,2 \pm 7,6$ % av radioaktiviteten gjenfunnet i

urin og $3,8 \pm 0,9$ % i fæces. Minst 75 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urin i opptil 216 timer ($84,7 \pm 7,8$ % av dosen) besto av glukuronid fra carbinol-metabolitten, ca. 9 % besto av to uidentifiserte metabolitter og 6 % var uendret letrozol.

Eliminasjon

Tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid i plasma er ca. 2 -4 dager. Etter daglig administrasjon av 2,5 mg oppnås steady-state etter 2 - 6 uker. Plasmakonsentrasjoner ved steady state er ca. 7 ganger høyere enn konsentrasjoner målt etter en enkeltdose på 2,5 mg, og 1,5 til 2 ganger høyere enn steady-state verdier beregnet utifra konsentrasjoner målt etter en enkeltdose. Det er en indikasjon på at letrozol har en ikke-lineær farmakokinetikk ved daglig administrasjon av 2,5 mg. Ettersom steady-state nivåer opprettholdes over tid kan det antas at det ikke oppstår kontinuerlig akkumulering av letrozol.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til letrozol var doseproporsjonal etter enkeltdoser opptil 10 mg (doseområde: 0,01 til 30 mg) og etter daglige doser på opptil 1,0 mg (doseområde: 0,1 til 5 mg). Etter en 30 mg oral enkeltdose var det en liten doseoverproporsjonal økning i AUC-verdi. Overproporsjonaliteten for dosen er sannsynligvis et resultat av metning av metabolske elimineringsprosesser. Steady-nivåer ble nådd etter 1 til 2 måneder ved alle testede doseregimer (0,1-5,0 mg daglig).

Spesielle populasjoner

Eldre

Alder påvirker ikke farmakokinetikken til letrozol.

Nedsatt nyrefunksjon

En studie med 19 frivillige med varierende nyrefunksjon (24-timers kreatininclearance på 9-116 ml/min) viste ingen effekt på farmakokinetikken av letrozol etter en enkeltdose på 2,5 mg.

I tillegg til studien ovenfor som undersøkte påvirkning av nedsatt nyrefunksjon på letrozol, ble det gjort en kovariatanalyse på data fra to pivotale studier (studie AR/BC2 og studie AR/BC3). Beregnet kreatininclearance (CLcr) [Studie AR/BC2 område: 19-187 ml/min; studie AR/BC3 område: 10-180 ml/min] viste ingen statistisk signifikant sammenheng mellom letrozol plasma «trough»-nivåer ved steady-state (C min). Videre viste data fra studie AR/BC2 og studie AR/BC3 på andrelinje metastatisk brystkreft ingen tegn på noen negativ effekt av letrozol på CLcr eller nedsatt nyrefunksjon.

Derfor er det ikke nødvendig med noen dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (CLcr ≥ 10 ml/min). Det er lite informasjon tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr < 10 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

I en lignende studie med pasienter med varierende leverfunksjon var gjennomsnittlige AUC-verdier hos frivillige med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score B) 37 % høyere enn hos normale pasienter, men likevel innenfor området sett hos pasienter med normal funksjon. I en studie som sammenlignet farmakokinetikken av letrozol etter en enkel oral dose hos 8 mannlige pasienter med levercirrhose og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score C) med farmakokinetikken av letrozol hos friske frivillige (N=8), økte AUC og halveringstiden med henholdsvis 95 og 187 %. Letrozol Accord bør derfor gis med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og etter en grundig vurdering av potensiell risiko/nytte for slike pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

En rekke prekliniske sikkerhetsstudier med standard dyrearter fant ingen holdepunkter for verken systemisk toksisitet eller toksiske effekter overfor målorgan.

Letrozol viste kun en liten grad av akutt toksisitet hos gnagere ved doser opptil 2000 mg/kg. Hos hunder forårsaket letrozol tegn på moderat toksisitet ved 100 mg/kg.

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering på rotter og hunder i opptil 12 måneder kan hovedfunnene tilskrives substansens farmakologiske effekt. Nivået hvor det ikke ble observert bivirkninger var 0,3 mg/kg hos begge arter.

Oral administrasjon av letrozol til hunnrotter resulterte i reduksjoner i parrings- og drektighetsratioer og økninger i preimplantasjonstap.

In vitro og *in vivo* studier av mutagentens potensiale av letrozol har ikke vist noen tegn på gentoksisitet.

I en 104 ukers lang karsinogenitetsstudie med rotter ble det ikke observert behandlingsrelaterte tumorer hos hannrotter. Hos hunnrotter ble det funnet redusert forekomst av benign og malign mammacancer ved alle doser av letrozol tabletter.

I en 104 ukers karsinogenitetsstudie hos mus, ble det ikke oppdaget noen behandlingsrelaterte tumorer hos hannmus. Hos hunnmus ble det observert en generell doserelatert økning i forekomsten av godartet granulær theca-celle eggstokktumor ved alle testede doser av letrozol. Disse tumorene ble ansett å være relatert til farmakologisk hemming av østrogensyntese, og kan skyldes økt LH som følge av reduksjon av sirkulerende østrogen.

Letrozolvar embryotoksisk og føtotoksisk hos gravide rotter og kaniner etter oral administrasjon ved klinisk relevante doser. Hos rotter som hadde levende fostre, var det en økning i insidens av føtale misdannelser blant dyrene som fikk behandling. Misdannelser inkludert hvelvet hode og cervical / centrum ryggvirvelfusjon. Det ble ikke sett en økt forekomst av misdannelser hos fosteret hos kanin. Det er ikke kjent om dette var en indirekte konsekvens av farmakologiske egenskaper (hemming av østrogenbiosyntese) eller en direkte effekt av legemidlet i seg selv (se pkt. 4.3 og pkt. 4.6).

Prekliniske observasjoner var begrenset til det som forbindes med den kjente farmakologiske virkningsmekanismen, som er det eneste fra dyrestudier som er av interesse når det gjelder sikker bruk hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettens kjerne:

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Hypromellose (E464)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Natriumstivelseglykolat

Vannfri kolloidal silika (E551)

Magnesiumstearat (E572)

Drasjering (Opadry 03B82927 gul)

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Jernoksid (gul) (E172)
Makrogol
Talkum (E553b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Al/PVC-PVdC blisterpakning

Pakningsstørrelser: 10 tabletter, 14 tabletter, 28 tabletter, 30 tabletter, 50 tabletter, 60 tabletter, 84 tabletter, 90 tabletter, 98 tabletter, 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel, samt avfall, skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr: 08-5921

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

09.04.2010/30.06.2012

10. OPPDATERINGSDATO

16.10.2023