

1. LEGEMIDLETS NAVN

Letrozol Medical Valley 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff: Letrozol.

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg letrozol.

Hjelpestoffer med kjent effekt: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 85,0 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Mørkegule, runde, lett bikonvekse med skrå kant, omtrent 6 mm i diameter filmdrasjerte tabletter preget med "5" på den ene siden og "H" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv brystkreft i tidlig fase.
- Utvidet adjuvant behandling av hormonavhengig brystkreft i tidlig fase hos postmenopausale kvinner som har gjennomgått tidligere standard adjuvant behandling med tamoksifen i 5 år.
- Primær behandling av hormonavhengig avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner.
- Behandling av avansert brystkreft hos kvinner med naturlig eller kunstig indusert postmenopausal status med tilbakefall eller progresjon av sykdommen etter tidligere behandling med antiøstrogener.
- Neo-adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptor positiv, HER-2 negativ brystkreft hvor kjemoterapi ikke er passende og umiddelbar operasjon ikke er indisert.

Effekt er ikke vist hos pasienter med hormonreseptor negativ brystkreft.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre pasienter

Anbefalt dose Letrozol Medical Valley 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 Medical Valley pågå til tumor progresjon er påvist

Ved adjuvant og utvidet adjuvant behandling bør behandling med Letrozol Medical Valley pågå i 5 år eller til tilbakefall av tumor, avhengig av hva som kommer først. Ved adjuvant behandling

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

Ved neoadjuvant behandling kan behandling med Letrozol Medical Valley pågå i 4 til 8 måneder for å etablere optimal tumorreduksjon. Hvis responsen ikke er adekvat, bør behandling med Letrozol Medical Valley avbrytes og planlagt operasjon og/eller videre behandlingsmuligheter diskuteres med pasienten.

Pediatrisk populasjon

Letrozol Medical Valley anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom. Sikkerhet og effekt av letrozol hos barn og ungdom opp til 17 år er ikke etablert. Begrensede data er tilgjengelige, og ingen anbefalinger med hensyn til dosering kan gis.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance ≥ 10 ml/min. Det er ikke tilgjengelig tilstrekkelig data for pasienter med nyreinsuffisiens og kreatininclearance mindre enn 10 ml/min (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av Letrozol Medical Valley er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A eller B). Det er ikke tilstrekkelige data tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C) krever tett oppfølging (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Letrozol Medical Valley tas oralt og kan tas med eller uten mat.

En glemt dose bør tas så fort pasienten husker det. Dersom det imidlertid snart er tid for neste dose (i løpet av 2 eller 3 timer), bør den glemte dosen utelates og pasienten bør gå tilbake til vanlig doseringsplan. Da det er observert over-proposjonalitet i systemisk eksponering ved daglige doser over den anbefalte dosen på 2,5 mg, bør dosen ikke doubles (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen 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 menopausal status bør luteiniserende hormon (LH), follikkelstimulerende hormon (FSH) og/eller østradiolnivå måles før behandlingsstart med Letrozol Medical Valley. Bare kvinner med endokrin postmenopausal status bør få Letrozol Medical Valley.

Nedsatt nyrefunksjon

Letrozol er ikke undersøkt hos et tilstrekkelig antall pasienter med kreatininclearance mindre enn 10 ml/min. Potensiell nytte/risiko bør vurderes nøye før slike pasienter får Letrozol Medical Valley.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C) var systemisk eksponering og terminal halveringstid omtrent doblet sammenlignet med friske frivillige. Slike pasienter bør derfor holdes under tett overvåkning (se pkt. 5.2).

Effekter på skjelettet

Letrozol er et potent østrogenreduserende legemiddel. Hos kvinner som har forhistorie med osteoporose og/eller tidligere frakturer, eller hos kvinner som har økt risiko for osteoporose, bør benmineraltettheten bestemmes ved hjelp av bentetthetsmåling før adjuvant og utvidet adjuvant behandling påbegynnes. Disse kvinnene bør under og etter behandling med letrozol følges opp med tanke på utvikling av osteoporose. Behandling eller forebygging av osteoporose bør igangsettes og følges nøye opp når dette er nødvendig. Ved adjuvant behandling kan det også vurderes en sekvensiell behandling (letrozol i 2 år, etterfulgt av tamoksifen i 3 år), 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 pkt. 4.8).

Andre advarsler

Samtidig administrering av Letrozol Medical Valley med tamoksifen, andre antiøstrogener eller østrogenholdige behandlinger bør unngås siden disse legemidlene kan redusere den farmakologiske virkningen av letrozol (se pkt. 4.5).

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Metabolismen av letrozol er delvis mediert via CYP2A6 og CYP3A4. Cimetidin, en svak, uspesifikk hemmer av CYP450 enzymer, påvirket ikke plasmakonsentrasjonene av letrozol. Effekten av potente CYP450-hemmere er ukjent.

Det foreligger hittil ikke klinisk erfaring med bruk av letrozol i kombinasjon med østrogener eller andre legemidler mot kreft, bortsett fra tamoksifen. Tamoksifen, andre antiøstrogener eller østrogenholdige behandlinger kan redusere den farmakologiske virkningen av letrozol. I tillegg har det blitt vist at samtidig administrasjon av tamoksifen sammen med letrozol i vesentlig grad kan redusere plasmakonsentrasjonen av letrozol. Samtidig administrasjon av letrozol og tamoksifen, andre antiøstrogener 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. Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig behandling med letrozol og legemidler dersom metabolismen av disse hovedsakelig avhenger av disse isoenzymene og dersom de har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. fenytoin, klopidoogrel).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Perimenopausale eller fertile kvinner

Letrozol Medical Valley skal bare brukes av kvinner med klart definert postmenopausal status (se pkt. 4.4). Siden det finnes rapporter om kvinner som har gjenfunnet ovariefunksjon under behandling med letrozol til tross for en klar postmenopausal status ved behandlingsstart, må legen diskutere passende prevensjon ved behov.

Graviditet

Basert på erfaring hos menneske, hvor det har vært enkelte tilfeller av fødselsskader (labial fusjon, tvetydige genitalia), kan letrozol gi kongenitale misdannelser hvis det gis under graviditet. Studier på dyr har vis reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Letrozol Medical Valley er 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 det nyfødte barnet kan ikke utelukkes.

Letrozol Medical Valley er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Den farmakologiske effekten av letrozol er å redusere østrogenproduksjon ved hemming av aromatase. Hos premenopausale kvinner fører hemming av østrogensyntesen til feedback økning av gonadotropin (LH, FSH) -nivåer. Økte FSH-nivåer stimulerer follikkelvekst, og kan indusere ovulasjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Letrozol har liten innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ettersom svimmelhet og slapphet er observert ved bruk av letrozol, 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

Frekvensene av bivirkninger av letrozol er hovedsakelig basert på data innsamlet fra kliniske studier.

Inntil ca. 1/3 av pasientene med metastaser, som fikk behandling med letrozol og ca. 80 % av pasientene som fikk adjuvant behandling samt i utvidet adjuvant behandling, fikk bivirkninger. De fleste bivirkningene forekom i de første behandlingsukene.

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

Ytterligere viktige bivirkninger som kan forekomme med letrozol er: skjeletthendelser slik som osteoporose og/eller benbrudd og kardiovaskulære hendelser (inkludert cerebrovaskulære og tromboemboliske hendelser). Frekvenskategorier for disse bivirkningene er beskrevet i Tabell 1.

Bivirkninger i tabellform

Frekvensene av bivirkninger for letrozol er hovedsakelig basert på data innsamlet fra kliniske studier.

Følgende bivirkninger, opplistet i Tabell 1, ble rapportert fra kliniske studier og fra erfaring med letrozol etter markedsføring:

Tabell 1

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad og følgende frekvensinndeling er brukt: svært vanlige $\geq 10\%$; vanlige $\geq 1\%$ til $< 10\%$, mindre vanlige $\geq 0,1\%$ til $< 1\%$, sjeldne $\geq 0,01\%$ til $< 0,1\%$, svært sjeldne $< 0,01\%$, ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige:	Urinveisinfeksjon
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), og irritabilitet
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Hodepine, svimmelhet
Mindre vanlige:	Søvnighet, søvnløshet, svekket hukommelse, dysestesi (inkludert parestesi, hypoestesi), dysgeusi, cerebrovaskulære skader, 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 operasjon, hjerteinfarkt og myokardial iskemi)
Karsykdommer	
Svært vanlige:	Hetebølger
Vanlige:	Hypertensjon
Mindre vanlige:	Tromboflebitt (inkludert overfladisk og dyp vene-tromboflebitt)
Sjeldne:	Lungeemboli, arteriell trombose, hjerneinfarkt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Dyspné, hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Kvalme, oppkast, dyspepsi ¹ , obstipasjon, diaré, abdominale smerter
Mindre vanlige:	Stomatitt ¹ , munntørrehet
Sykdommer i lever og galleveier	

Mindre vanlige:	Økning i leverenzymmer, hyperbilirubinemia, gulsott
Ikke kjent:	Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	Hyperhidrose
Vanlige:	Håravfall, utslett (inkludert erytematøst utslett, makulopapuløst utslett, psoriasisliknende utslett og vesikulært utslett), tørr hud
Mindre vanlige:	Pruritus, urtikaria
Ikke kjent:	Angioødem, toksisk epidermal nekrolyse, erytema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige:	Artralgi
Vanlige:	Myalgi, bensmerter ¹ , osteoporose, benfrakturer, artritt
Mindre vanlige:	Tendinitt
Sjeldne:	Seneruptur
Ikke kjent:	Triggerfinger
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige:	Pollakiuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige:	Vaginal blødning
Mindre vanlige:	Vaginal utflod, vulvovaginal tørrhet, brystmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Tretthet (inkludert asteni, utilpasshet)
Vanlige:	Perifere ødem, brystmerter
Mindre vanlige:	Generelle ødem, pyreksi, tørre slimhinner, tørste
Undersøkelser	
Vanlige:	Økt vekt
Mindre vanlige:	Redusert vekt

¹Bivirkninger rapportert bare ved metastaser.

Noen bivirkninger er rapportert med merkbart forskjellige frekvenser ved adjuvant behandling. Følgende tabeller gir informasjon om signifikante forskjeller ved letrozol versus tamoksifen monoterapi og ved letrozol – tamoksifen sekvensiell behandling:

Tabell 2 Adjuvant monoterapi med letrozol versus tamoksifen monoterapi – bivirkninger med signifikante forskjeller

	Letrozol, insidensrate		Tamoxifen, insidensrate	
	N=2448		N=2447	
	Under behandling (Median 5 år)	Når som helst Etter randomisering	Under behandling (Median 5 år)	Når som helst etter randomisering

		(Median 8 år)		(Median 8 år)
Benbrudd	10,2%	14,7%	7,2%	11,4%
Osteoporose	5,1%	5,1%	2,7%	2,7%
Tromboembolisk hendelse	2,1%	3,2%	3,6%	4,6%
Hjerteinfarkt	1,0%	1,7%	0,5%	1,1%
Endometrie hyperplasi / endometriekreft	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 letrozol monoterapi–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 letrozol monoterapi ** Signifikant mer enn med letrozol monoterapi 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.

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: L02BG04.

Farmakodynamiske effekter

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 cancervev 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

StudieBIG1-98

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 i 5 år; C. Tamoksifen i 2 år etterfulgt av letrozol i 3 år; D. Letrozol 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 % for letrozol og 81,4 % for tamoksifen.

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 månede		
	Letrozol N=4003	Tamoksif en N=4007	HR ¹ (95% KI) P	Letrozol N=4003	Tamoksif en N=4007	HR ¹ (95% KI) P
Sykdomsfri overlevelse (primary) - 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 ma (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 monoterapi gruppene (Monotherapy Arms Analysis): Sykdomsfri overlevelse og total overlevelse ved median oppfølgingstid på 96 måneder (ITT populasjon)

	Letrozol N=2463	Tamoksife n 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 kjemoterapibruk

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
Hasardrate ¹ (99% KI)	0,92 (0,75; 1,12)	

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			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 overlevelse³	92 (3,6%)	155 (6,0%)	0,58 (0,45; 0,76)	209 (8,1%)	286 (11,1%)	0,75 (0,63; 0,89)
Hendelser			0,00003			
4-year DFS rate	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Sykdomsfri overlevelse³, 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)
DFS-rate ved 5 år	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Fjernmetastaser	57	93	0,61	142	169	0,88
Hendelser	(2,2%)	(3,6%)	(0,44; 0,84)	(5,5%)	(6,5%)	(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 oppfølgningstid var 62 måneder.

⁶ Median oppfølgningstid 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 skjede. 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 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 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)	0,72	
	(95% KI for HR)	(0,62; 0,83)	
	<i>P</i>	<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)	
	<i>P</i>	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 fastened 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. Dannelse 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 på opptil 10 mg (doseområde: 0,01 mg til 30 mg) og etter daglige doser på opptil 1 mg (doseområde: 0,1 mg til 5 mg). Etter en oral enkeltdose på 30 mg var det en liten overproporsjonal økning i AUC-verdi. Overproporsjonaliteten for dosen er sannsynligvis et resultat av metning av metabolske eliminasjonsprosesser. Steady state-nivåer ble nådd etter 1 til 2 måneder ved alle testede doseringsregimer (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 (CL_{Cr}) [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 CL_{Cr} eller nedsatt nyrefunksjon.

Derfor er det ikke nødvendig med noen dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr} ≥10 ml/min). Det er lite informasjon tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr} <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 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 toksisitetstudier 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 mutagent 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.

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.

Letrozol var 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
Krysskarmellose-natrium
povidon
Vannfri kolloidal silika
Magnesiumstearat.

Drasjering:
Hypromellose
Jernoksid (gul)
Titandioksid
Makrogol
Talkum

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)

Aluminium/Aluminiumblisterpakninger og PVC/PE/PVDC/aluminiumblisterpakninger.

Pakningsstørrelser: 10, 14, 28, 30, 60, 90, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 HÖLLVIKEN
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 11-8799

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.04.2013

Dato for siste markedsføringstillatelse: 20.02.2018

10. OPPDATERINGSDATO

24.02.2020