

1. LEGEMIDLETS NAVN

Femar 2,5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg letrozol.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 61,5 mg laktose (monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Mørk gul, rund, lett bikonveks med avrundede kanter. Den ene siden er merket ”FV” og den andre ”CG”.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptor positiv 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.
- Førstelinjebehandling av hormonavhengig avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner.
- Behandling av avansert brystkreft hos kvinner med naturlig eller kunstig induisert postmenopausal endokrin status med tilbakefall eller progresjon av sykdommen etter tidligere behandling med antiøstrogener.
- Neo-adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv, HER-2 negativ brystkreft hvor kjemoterapi ikke er egnet og akutt operasjon 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 Femar er 2,5 mg én gang daglig. Det er ikke nødvendig med dosejustering hos eldre pasienter.

Hos pasienter med avansert eller metastatisk brystkreft, bør behandling med Femar fortsette til tumorprogresjon er vist.

Ved adjuvant behandling og utvidet adjuvant behandling, bør behandling med Femar fortsette i 5 år eller til tilbakefall dersom dette inntreffer først.

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

I en neo-adjuvant setting, kan behandling med Femar fortsettes i 4 til 8 måneder for å etablere optimal

tumorreduksjon. Hvis responsen ikke er adekvat, bør behandling med Femar avsluttes og operasjon planlegges og/eller videre behandlingsalternativer diskuteres med pasienten.

Pediatrisk populasjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Femar er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatinin clearance ≥ 10 ml/min. Det er ikke tilstrekkelig tilgjengelige data på tilfeller av nedsatt nyrefunksjon med kreatinin-clearance lavere enn 10 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

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

Administrasjonsmåte

Femar skal tas oralt og kan tas med eller uten mat.

En glemt dose bør tas så fort pasienten husker det, men dersom det snart er tid for neste dose (i løpet av 2 eller 3 timer), bør den glemt dosen utelates og pasienten bør gå tilbake til vanlig doseringsplan. Dosen bør ikke dobles fordi det har vært observert over-proporsjonalitet i systemisk eksponering ved daglige doser over den anbefalte dosen på 2,5 mg (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor 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 uklar menopausal status, bør luteiniserende hormon (LH), folikkelstimulerende hormon (FSH) og/eller østradiolnivåer måles før behandling med Femar startes. Bare kvinner med postmenopausal endokrin status bør få Femar.

Nedsatt nyrefunksjon

Femar har ikke vært studert hos mange nok pasienter med kreatinin clearance lavere enn 10 ml/min. Potensiell risiko/nytte bør vurderes nøye før slike pasienter får Femar.

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 følges nøye opp (se pkt. 5.2).

Effekter på skjelettet

Femar er et potent legemiddel som reduserer nivået av østrogen. Hos kvinner som har en forhistorie med osteoporose og/eller frakturer, eller hos kvinner som har økt risiko for osteoporose, bør beinmineraltettheten bestemmes før adjuvant behandling og utvidet adjuvant behandling påbegynnes. Disse kvinnene bør følges opp under og etter behandling med letrozol. Behandling eller profylakse mot osteoporose bør igangsettes og følges nøye opp når dette er nødvendig. I en adjuvant setting kan

en sekvensiell behandling (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 pkt. 4.8).

Andre advarsler

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

Femar inneholder laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Femar inneholder natrium

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

Metabolismen av letrozol er delvis mediert via CYP2A6 og CYP3A4. Cimetidin, en svak uspesifikk inhibitor av CYP450-enzym, påvirker ikke plasmakonsentrasjonen av letrozol. Effekten av potente CYP450-hemmere er ikke kjent.

Det finnes til nå ikke klinisk erfaring med bruk av Femar i kombinasjon med østrogener eller andre legemidler mot kreft, annet enn tamoksifen. Tamoksifen, andre antiøstrogener eller behandlinger med østrogen kan redusere den farmakologiske effekten av letrozol. I tillegg er det vist at samtidig administrering av tamoksifen og letrozol reduserer plasmakonsentrasjonen av letrozol betydelig. Samtidig administrering av letrozol og tamoksifen, andre antiøstrogener eller behandlinger med østrogen bør unngås.

In vitro hemmer letrozol cytokrom P450 isoenzymene 2A6 og, til en viss grad, 2C19, men den kliniske relevansen er ukjent. Forsiktighet bør utvises ved samtidig behandling med letrozol og andre legemidler dersom elimineringen av disse hovedsakelig avhenger av disse isoenzymene og dersom de har et smalt terapeutisk vindu (f. eks. fenytoin, klopidojel).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner med perimenopausal status eller som kan bli gravide

Femar bør bare brukes til kvinner med fastsatt postmenopausal status (se pkt. 4.4). Siden det finnes rapporter på kvinner som har fått tilbake ovariefunksjonen under behandling med Femar til tross for en fastsatt postmenopausal status ved behandlingsstart, må legen diskutere behov for adekvat prevensjon når det er nødvendig.

Graviditet

Erfaring fra mennesker, hvor det har vært isolerte tilfeller av fødselsdefekter (labialfusjon, tvekjønnede genitaler), tyder på at Femar kan forårsake medfødte misdannelse når det gis under graviditet. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Femar er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

Det er ukjent om letrozol/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Femar er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Den farmakologiske virkningen av letrozol er å redusere østrogenproduksjonen via hemming av aromatase. Hos premenopausale kvinner fører hemming av østrogensyntese til feedback-mekanisme og økning av nivåer av gonadotropin (LH, FSH). Økte nivåer av FSH stimulerer deretter folikkelvekst og kan indusere eggøsning.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkningsfrekvensene for Femar er hovedsakelig basert på data fra kliniske studier.

Opp til en tredjedel av pasientene som er behandlet med Femar i en metastasesetting og omtrent 80 % av pasientene i adjuvantsettingen og i den utvidede adjuvantsettingen opplevde bivirkninger. Flesteparten av bivirkningene oppsto i løpet av de første ukene med behandling.

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

Andre viktige bivirkninger som kan oppstå ved bruk av Femar er: skjelett-bivirkninger som osteoporose og/eller beinfrakturer og kardiovaskulære hendelser (inkludert cerebrovaskulære og tromboemboliske hendelser). Frekvenskategorien for disse bivirkningene er beskrevet i tabell 1.

Bivirkningstabell

Bivirkningsfrekvensene for Femar er hovedsakelig basert på data fra kliniske studier.

Følgende bivirkninger, listet opp i tabell 1, har blitt rapportert i kliniske studier og etter markedsføring av Femar.

Tabell 1 Bivirkninger

Bivirkninger er rangert etter frekvens, med den hyppigst forekommende først, ved bruk av følgende konvensjon: 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 ut ifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Mindre vanlige: Urinveisinfeksjon

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Mindre vanlige: Smerter lokalisert til svulster¹

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: Leukopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Anafylaktisk reaksjon

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige: Hyperkolesterolemi

Vanlige: Redusert appetitt, økt appetitt

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Depresjon

Mindre vanlige: Angst (inkl. nervøsitet), irritabilitet

Nevrologiske sykdommer

- Vanlige: Hodepine, svimmelhet
Mindre vanlige: Søvnighet, søvnløshet, svekket hukommelse, dysestesi (inkl. parestesi og hypoestesi), dysgeusia, cerebrovaskulære skader, karpaltunnelsyndrom

Øyesykdommer

- Mindre vanlige: Katarakt, irritasjon i øyet, tåkesyn

Hjertesykdommer

- Vanlige: Palpitasjoner¹
Mindre vanlige: Takykardi, iskemiske kardiale hendelser (inkl. ny eller forverret angina som krever kirurgi, hjerteinfarkt og iskemi i hjertet)

Karsykdommer

- Svært vanlige: Hetetokt
Vanlige: Hypertensjon
Mindre vanlige: Tromboflebitt (inkl. overfladisk og dyp venetromboflebitt)
Sjeldne: Lungeemboli, arteriell trombose, cerebral infarkt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

- Mindre vanlige: Dyspné, hoste

Gastrointestinale sykdommer

- Vanlige: Kvalme, dyspepsi¹, obstipasjon, abdominale smerter, diaré, brekninger
Mindre vanlige: Munntørrhet, stomatitt¹

Sykdommer i lever og galleveier

- Mindre vanlige: Økning i leverenzymer, hyperbilirubinemi, gulsott
Ikke kjent: Hepatitt

Hud- og underhudssykdommer

- Svært vanlige: Hyperhidrose
Vanlige: Håravfall, utslett (inkl. erytematøst utslett, makulopapuløst utslett, psoriasisliknende utslett og vesikulært utslett), tørr hud
Mindre vanlige: Kløe, urtikaria
Ikke kjent: Angioødem, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

- Svært vanlige: Artralgi
Vanlige: Myalgi, beinsmerter¹, 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: Fatigue (inkl. asteni, sykdomsfølelse)
Vanlige: Perifere ødem, brystsmerte
Mindre vanlige: Generelt ødem, tørre slimhinner, tørst, pyreksi

Undersøkelser

- Vanlige: Vektøkning
Mindre vanlige: Redusert vekt

¹ Bivirkninger kun rapportert ved behandling av metastaser

Noen bivirkninger har vært rapportert med særlig ulik frekvens ved adjuvant behandling. Følgende tabeller gir informasjon om signifikante forskjeller i Femar versus tamoksifen monoterapi og i Femar-tamoksifen sekvensiell terapi:

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

	Femar, 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)
Beinbrudd	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 / endometriecancer	0,2 %	0,4 %	2,3 %	2,9 %
Merk: "Under behandling" inkluderer 30 dager etter siste dose. "Når som helst" inkluderer oppfølgingsperioden etter fullført eller avsluttet behandling. Forskjellene var basert på relativ risiko og 95 % konfidensintervaller.				

Tabell 3 Sekvensiell behandling versus Femar monoterapi – bivirkninger med signifikante forskjeller

	Femar monoterapi	Femar->tamoksifen	Tamoksifen->Femar
	N = 1535	N = 1527	N = 1541
	5 år	2 år-> 3 år	2 år-> 3 år
Beinbrudd	10,0 %	7,7 %*	9,7 %
Endometrieproliferative sykdommer	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 Femar monoterapi ** Signifikant mer enn med Femar monoterapi Merk: Rapporteringsperioden er under behandling eller innen 30 dager etter avslutning av behandling.			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hjertebivirkninger

Ved adjuvant behandling, i tillegg til data presentert i tabell 2, ble følgende bivirkninger rapportert for henholdsvis Femar og tamoksifen (ved median behandlingsvarighet på 60 måneder pluss 30 dager): kirurgikrevende angina (1,0 % vs. 1,0 %); hjertesvikt (1,1 % vs. 0,6 %); hypertensjon (5,6 % vs. 5,7 %); cerebrovaskulær hendelse/forbigående iskemiske angrep (2,1 % vs. 1,9 %).

Ved utvidet adjuvant behandling for henholdsvis Femar (median behandlingsvarighet på 5 år) og placebo (median behandlingsvarighet på 3 år) ble: kirurgikrevende angina (0,8 % vs. 0,6 %); ny eller forverret angina (1,4 % vs. 1,0 %); hjerteinfarkt (1,0 % vs. 0,7 %); tromboembolisk hendelse* (0,9 % vs. 0,3 %); slag/transitorisk iskemisk angrep* (1,5 % vs. 0,8 %) rapportert.

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

Skjelettbivirkninger

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

Ved utvidet adjuvant behandling fikk signifikant flere pasienter behandlet med Femar beinbrudd eller osteoporose (beinbrudd 10,4 % og osteoporose 12,2 %) sammenlignet med pasienter i placebogruppen (henholdsvis 5,8 % og 6,4 %). Median behandlingsvarighet var 5 år for Femar sammenlignet med 3 år

for placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Isolerte tilfeller av overdosering med Femar har vært rapportert.

Ingen spesifikk behandling ved overdosering er kjent, behandlingen bør være symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi, hormonantagonister og beslektede substanser, aromatasehemmere, ATC-kode: L02BG04

Virkningsmekanisme

Letrozol er en ikke-steroid aromatasehemmer. Det hemmer enzymet aromatase ved kompetitiv binding til hem-delen av aromatase cytokrom P450, som medfører redusert østrogenbiosyntese i alt vev det er til stede.

Farmakodynamiske effekter

Å fjerne østrogenmediert vekststimulering er en forutsetning for tumorrespons i tilfeller der vekst av tumorvev er avhengig av østrogen og endokrin behandling benyttes. Østrogenproduksjonen hos postmenopausale kvinner er hovedsakelig avhengig av enzymet aromatase som omdanner adenale androgener, primært androstenedion og testosteron, til østron og østradiol. Hemming av østrogenbiosyntese i perifert vev og i kreftvevet selv kan derfor oppnås ved spesifikt å hemme aromataseenzymet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Hos friske postmenopausale kvinner vil enkeltdoser på 0,1 mg, 0,5 mg eller 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 pasienter med avansert brystkreft har daglige doser på 0,1 mg til 5 mg vist redusert plasmakonsentrasjon av østradiol, østron og østronsulfat med 75-95 % i forhold til baseline hos alle de behandlede pasientene. Med doser på 0,5 mg og høyere var mange østron- og østronsulfatverdier lavere enn det som lar seg detektere i tester, noe som indikerer at disse dosene hemmer østrogenbiosyntesen i større grad. Reduksjonen i østrogen ble opprettholdt hos alle disse pasientene gjennom hele behandlingen.

Letrozol er en svært spesifikk inhibitor av aromataseaktiviteten. Forstyrrelser i adrenal steroidgenese er ikke observert. Ingen klinisk relevante endringer er vist i plasmakonsentrasjonene av kortisol, aldosteron, 11-deoksykortisol, 17-hydroksyprogesteron og i ACTH eller i plasmarenin-aktivitet hos postmenopausale pasienter som ble behandlet med letrozol i daglige doser på 0,1 til 5 mg. ACTH stimulerings testen 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 aldosteron- eller kortisolproduksjonen. Det er derfor ikke nødvendig med tilskudd av glukokortikoider eller mineralokortikoider.

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

Adjuvant behandling

Studien BIG 1-98

BIG 1-98 var en multisenter, dobbelblindet studie hvor over 8 000 postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv brystkreft i tidlig fase ble randomisert til en av følgende behandlinger: A. tamoksifen i 5 år; B. Femar i 5 år; C. tamoksifen i 2 år etterfulgt av Femar i 3 år; D. Femar i 2 år etterfulgt av tamoksifen i 3 år.

Det primære endepunktet var sykdomsfri overlevelse (DFS); sekundære effektendepunkter var tid til forekomst av fjernmetastaser (FM), sykdomsfri overlevelse ved fjernmetastaser (DDFS), total overlevelse (OS), systemisk sykdomsfri overlevelse (SDFS), invasiv kontralateral brystkreft og tid til tilbakefall av brystkreft.

Effektresultater ved en median oppfølgingstid på 26 og 60 måneder

Data i tabell 4 viser resultatene fra hovedanalysen (Primary Core Analysis, PCA), basert på data fra monoterapigruppene (A og B) og fra gruppene med bytte (C og D) ved median behandlingsvarighet på 24 måneder og median oppfølgingstid på 26 måneder, og ved median behandlingsvarighet på 32 måneder og median oppfølgingstid på 60 måneder.

5-års DFS rater var 84 % for Femar 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 måneder		
	Femar N = 4003	Tamoksifen N = 4007	HR ¹ (95 % KI) P	Femar 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 Log rank-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 monoterapigrupper)

Analyse av monoterapigruppene (Monotherapy Arms Analysis, MAA), som gir langsiktig oppdatering av effekten av Femar 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)

	Femar N = 2463	Tamoksifen N = 2459	Hasardratio¹ (95 % KI)	P-verdi
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 Log-rank 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	Hhasardratio²	(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
Hasardratio 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)	0,92 (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 Femar 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 Femar 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: (Femar 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 Femar i opp til 5 år. Over 60 % av pasientene som var kvalifisert (dvs. sykdomsfrie ved avblinding) valgte å skifte til Femar. Sluttanalysen inkluderte 1551 kvinner som byttet fra placebo til Femar etter en median periode på 31 måneder (variasjonsbredde: 12-106 måneder) etter avsluttet adjuvant behandling med tamoksifen. Median periode for Femar etter bytte var 40 måneder.

Sluttanalysen utført ved en median oppfølgingstid på 62 måneder bekreftet den signifikante risikoreduksjonen for tilbakefall av brystkreft med Femar.

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 ⁴ (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)
DFS-rate ved 4 år	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						
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 oppfølgingstider 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 Femar 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 Femar-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-adjuvant behandling

En dobbeltblindet studie (P024) ble utført på 337 postmenopausale brystkreftpasienter randomisert til enten Femar 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 Femar-gruppen versus 36 % i tamoksifengruppen ($P < 0,001$). Dette funnet ble bekreftet med ultralyd (Femar 35 % vs tamoksifen 25 %, $P = 0,04$) og mammografi (Femar 34 % versus tamoksifen 16 %, $P < 0,001$). Totalt 45 % av pasientene i Femar-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 Femar og 17 % av pasientene som fikk tamoksifen sykdomsprogresjon, basert på klinisk vurdering.

Førstelinjebehandling

I en kontrollert, dobbeltblind studie ble Femar (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	Femar 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) $P < 0,0001$
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 Femar 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 Femar 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 (Femar til tamoksifen) og 13 måneder (tamoksifen til Femar).

Bruk av Femar 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 Femar 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 Femar hos menn med brystkreft har ikke blitt undersøkt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Letrozol absorberes raskt og fullstendig fra mage-tarmkanalen (gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet: 99,9 %). Samtidig matinntak reduserer absorpsjonsraten noe (gjennomsnittlig $T_{\max}$: 1 time på fastende mage mot 2 timer etter matinntak; og gjennomsnittlig $C_{\max}$: $129 \pm 20,3$ nmol/l på fastende mage mot $98,7 \pm 18,6$ nmol/l etter matinntak). Total absorpsjon (AUC) påvirkes ikke av samtidig matinntak. Denne minimale påvirkningen på absorpsjonshastigheten anses ikke som klinisk relevant, og letrozol kan derfor tas uten hensyn til måltider.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Metabolsk clearance av en farmakologisk inaktiv carbinol-metabolitt er hovedelimineringsruten for letrozol ($\text{CL}_m = 2,1$ l/t), dvs. relativt langsomt sammenlignet med hepatisk blodgjennomstrømning ($\text{CL}_m = 90$ l/t). Cytokrom P450-isoenzymene 3A4 og 2A6 er vist å kunne omdanne letrozol til denne metabolitten. Dannelsen av små uidentifiserte metabolitter og direkte renal og fekal utskillelse spiller kun en mindre rolle i den totale elimineringen av letrozol. I løpet av 2 uker etter administrering av 2,5 mg ^{14}C -merket letrozol til friske, frivillige postmenopausale kvinner, ble $88,2 \pm 7,6$ % av radioaktiviteten gjenfunnet i urinen og $3,8 \pm 0,9$ % i fæces. Minst 75 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urinen i opptil 216 timer ($84,7 \pm 7,8$ % av dosen) besto av glukuronidet av carbinolmetabolitten, omtrent 9 % besto av to uidentifiserte metabolitter og 6 % var uendret letrozol.

Eliminasjon

Tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid i plasma er ca. 2 til 4 dager. Etter daglig administrering av 2,5 mg letrozol oppnås steady-state etter 2-6 uker. Plasmakonsentrasjoner ved steady-state er omtrent 7 ganger høyere enn konsentrasjoner målt etter en enkeltdose på 2,5 mg, og 1,5 til 2 ganger høyere enn steady-state-verdiene beregnet ut fra konsentrasjonene målt etter en enkeltdose. Dette indikerer en ikke-lineær farmakokinetikk ved daglig administrering av 2,5 mg letrozol. Siden steady-state-nivåene er opprettholdt over tid kan det forventes at en kontinuerlig akkumulering av letrozol ikke vil oppstå.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til letrozol var doseproporsjonal etter orale enkeltdoser på opptil 10 mg (doseområde: 0,01 til 30 mg) og etter daglige doser på opptil 1,0 mg (doseområde: 0,1 mg til 5 mg). Etter en 30 mg oral enkeltdose var det en liten dose-overproporsjonal økning i AUC-verdi. Dose-overproporsjonaliteten er sannsynligvis et resultat av metning av metabolske elimineringprosesser. 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

I en studie med 19 frivillige med varierende nyrefunksjon (24 timers kreatininclearance på 9-116 ml/min) ble det ikke funnet noen effekt på farmakokinetikken til 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 kreatinin clearance (CLcr) [studie AR/BC2 område: 19 til 187 ml/min; studie AR/BC3 område: 10 til 180 ml/min] viste ingen statistisk signifikant assosiasjon mellom plasma "trough"-nivåer av letrozol ved steady-state (C_{min}). Videre viste data fra studie AR/BC2 og studie AR/BC3 på andrelinje metastatisk brystkreft ingen evidens for en effekt av letrozol på CLcr eller reduksjon i nyrefunksjon.

Derfor kreves ingen dosejustering for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (CLcr > 10 ml/min). Lite informasjon er tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr < 10 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

I en tilsvarende studie på frivillige med varierende leverfunksjon, var gjennomsnittlige AUC verdier hos individer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score B) 37 % høyere enn hos normale individer, men likevel innenfor området sett hos individer med normal leverfunksjon. 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 %. Femar bør derfor gis med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og etter en vurdering av potensiell risiko/nytte for den enkelte pasient.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I en rekke prekliniske sikkerhetsstudier utført i flere forskjellige standard dyrearter er det ikke funnet holdepunkter for systemisk toksisitet eller toksisitet overfor målorganet.

Letrozol er i liten grad akutt toksisk i gnagere ved doser opp til 2000 mg/kg. Hos hunder forårsaket letrozol symptomer på moderat toksisitet ved en dose på 100 mg/kg.

Hovedfunnene ved flerdose-toksisitetsstudier i rotter og hunder i opptil 12 måneder kan tilegnes substansens farmakologiske effekt. Nivået hvor det ikke ble sett bivirkninger var 0,3 mg/kg i begge dyreartene.

Oral administrering av letrozol til hannrotter resulterte i reduksjon i parrings- og drektighetsratioer og økninger i preimplantasjonstap.

Hverken *in vitro* eller *in vivo* studier av det mutagene potensiale til letrozol har ikke vist noe tegn på genotoksisitet.

I en 104 ukers karsinogenitetsstudie ble det ikke observert behandlingsrelaterte tumorer i hannrotter. Hos hannrotter var forekomsten av benigne og maligne mammatumorer redusert ved alle letrozoldosene.

I en 104-ukers karsinogenitetsstudie hos mus, ble det ikke oppdaget noen behandlingsrelaterte tumorer hos hannmus. Hos hannmus ble det observert en generell doserelatert økning i forekomst 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 et resultat av reduksjon i sirkulerende østrogen.

Letrozol var embryotoksisk og føtotoksisk i gravide rotter og kaniner etter oral administrering ved

klinisk relevante doser. I rotter som hadde levende fostre, var det en økning i forekomst av føtale misdannelser inkludert kuppelformet hode og cervikal/centrum vertebral fusjon. En økt forekomst av føtale misdannelser ble ikke sett i kanin. Det er ukjent om dette var en indirekte konsekvens av de farmakologiske egenskapene (hemming av østrogen biosyntese) eller en direkte legemiddeleffekt av (se anbefalinger under pkt. 4.3 og 4.6).

Prekliniske observasjoner var begrenset til de som er assosiert med den kjente farmakologiske virkingen, som er den eneste sikkerhetsbekymringen for human bruk utledet fra dyrestudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettinnhold

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Maisstivelse

Natriumstivelseglykolat

Magnesiumstearat

Silika, kolloidal vannfri

Drasjering

Hypromellose (E 464)

Talkum

Makrogol 8000

Titandioksid (E 171)

Jernoksid, gult (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVDC/aluminium blistere.

Pakninger med 10 (1 x 10), 14 (1 x 14), 28 (2 x 14), 30 (3 x 10), 100 (10 x 10) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Norge AS, Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 96-1423

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/ SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. februar 1998

Dato for siste fornyelse: 10. februar 2008

10. OPPDATERINGSDATO

07.04.2025