

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Letrozol Teva 2,5 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg letrozol.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60,42 mg laktose og 0,02 mg tartrazin (E102).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Mørk gul, standard konveks rund, filmdrasjert tablett preget med "93" på en side og "B1" på den andre siden.

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 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 induisert postmenopausal endokrin 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 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 pågå til tumor progresjon er påvist.

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

Pediatrisk populasjon

Letrozol 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 av letrozol er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance ≥ 10 ml/min. Det er ikke tilgjengelig tilstrekkelig data på tilfeller av nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance lavere enn 10 ml/min (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av letrozol 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 Teva 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 glemte 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 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. Bare kvinner med endokrin postmenopausal status bør få letrozol.

Nedsatt nyrefunksjon

Letrozol er ennå 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.

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 østrogenreducerende legemiddel. Hos kvinner som har forhistorie med osteoporose og/eller frakturer, eller hos kvinner som har økt risiko for osteoporose, bør benmineraltettheten (BMD) bestemmes før adjuvant og utvidet adjuvant behandling påbegynnes. 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 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).

Tendinit og seneruptur

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

Hjelpestoffer

Laktose

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

Tartrazin

Dette legemidlet inneholder tartrazin (E102) og kan forårsake allergiske reaksjoner.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte 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 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 skal bare brukes av kvinner med klart definert postmenopausal status (se pkt. 4.4). Siden det finnes rapporter om kvinner som har gjenvunnet 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 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 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 eller bruke maskiner

Letrozol Teva 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.

Bivirkningstabell

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 ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), 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:	Redusert 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, cerebralt infarkt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Dyspné, hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Kvalme, dyspepsi ¹ , obstipasjon, abdominale smerter, diaré, oppkast
Mindre vanlige:	Munntørrehet, stomatitt ¹
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:	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:	Tendinit

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, bryst smerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Utmattelse (inkludert asteni, utilpasshet)
Vanlige:	Perifere ødem, bryst smerter
Mindre vanlige:	Generelle ødem, tørre slimhinner, tørste, pyreksi
Undersøkelser	
Vanlige:	Vektøkning
Mindre vanlige:	Redusert vekt

¹ Bivirkninger rapportert kun 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 (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/ endometriekreft	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 letrozol monoterapi – bivirkninger med signifikante forskjeller

	Letrozol monoterapi	Letrozol -> tamoxifen	Tamoxifen -> letrozol
	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 letrozol monoterapi			
** Signifikant mer enn med letrozol monoterapi			
Merk: Rapporteringsperioden er under behandling eller innen 30 dager etter avsluttet behandling			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kardiale bivirkninger

I den adjuvante behandlingen ble følgende bivirkninger rapportert for henholdsvis letrozol og tamoksifen (ved median behandlingsvarighet på 60 dager pluss 30 dager), i tillegg til data presentert i Tabell 2: angina som krever operasjon (1,0 % vs. 1,0 %); hjertesvikt (1,1 % vs. 0,6 %); hypertensjon (5,6 % vs. 5,7 %); cerebrovaskulær hendelse/forbigående iskemisk anfall (2,1 % vs. 1,9 %).

I den utvidede adjuvante behandlingen med henholdsvis letrozol (median behandlingsvarighet 5 år) og placebo (median behandlingsvarighet 3 år) ble følgende rapportert: angina som krever operasjon (0,8 % vs. 0,6 %), ny eller forverret angina (1,4 % vs. 1,1 %), hjerteinfarkt (1,0 % vs. 0,7 %), tromboembolisk hendelse* (0,9 % vs. 0,3 %), slag/forbigående iskemisk anfall* (1,5 % vs. 0,8 %).

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

Skjelettbivirkninger

For sikkerhetsdata for skjelettet fra adjuvant behandling, se Tabell 2

I den utvidede adjuvante behandlingen fikk 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 behandlingsvarighet 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

Isolerte tilfeller med overdosering av letrozol er rapportert.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Farmakodynamiske effekter

Fjerningen av den østrogenmedierte vekststimuleringen er en forutsetning for tumorrespons i tilfeller der vekst av tumorvev er avhengig av østrogen og det brukes endokrinterapi. Østrogenproduksjonen hos postmenopausale kvinner oppnås i hovedsak ved aromataseenzymet som omdanner adrenale

androgener, primært androstenedion og testosteron, til østron (E1) og østradiol (E2). Hemming av østrogenbiosyntesen i perifert- og i cancertevet kan derfor oppnås ved spesifikt å hemme aromataseenzymet.

Letrozol er en ikke-steroid aromatasehemmer. Det hemmer aromataseenzymet ved kompetitiv binding til hemdelen i cytokrom P450-subenheten av enzymet og medfører dermed redusert østrogenbiosyntese i alt vev hvor det finnes.

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

Hos postmenopausale pasienter med avansert brystkreft har daglige doser på 0,1 mg til 5 mg vist å redusere plasmakonsentrasjon av østradiol, østron og østronsulfat med 75-95 % i forhold til behandlingsstart 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 testene, noe som indikerer at disse dosene hemmer østrogenbiosyntesen i større grad. Reduksjonen av østrogen ble opprettholdt hos alle disse pasientene gjennom hele behandlingen.

Letrozol er en svært spesifikk inhibitor av aromataseaktiviteten. Forstyrrelser i adrenal steroidogenese 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 mg 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 på 0,1 mg, 0,5 mg og 2,5 mg letrozol, og heller ikke i plasmakonsentrasjonen av androstenedion hos postmenopausale pasienter 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 tyroidefunksjonen evaluert ved opptak av TSH, T4 og T3.

Adjuvant behandling

Studien BIG 1-98

BIG 1-98 var en multisenter, dobbeltblind studie hvor over 8000 postmenopausale kvinner med hormonreseptor-positiv brystkreft i tidlig stadium 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), sekundært effekt-endepunkt var tid til fjerntliggende metastaser (TDM), fjerntliggende sykdomsfri overlevelse (DDFS), total overlevelse (OS), systemisk sykdomsfri overlevelse (SDFS), invasiv kontralateral brystkreft og tid til tilbakefall av brystkreft.

Effektresultater ved median oppfølging på 26 og 60 måneder

Data i Tabell 4 reflekterer resultater av Primæranalyse (PCA), basert på data fra gruppene med monoterapi (A og B) og fra de to kryssende gruppene (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.

Etter 5 år var DFS-verdiene 84 % for letrozol og 81,4 % for tamoksifen.

Tabell 4 Primæranalyse: Sykdomsfri overlevelse og total overlevelse ved en median oppfølging på 26 måneder og en median oppfølging på 60 måneder (ITT-populasjon)

Primæranalyse						
	Median oppfølging 26 måneder			Median oppfølging 60 måneder		
	Letrozol N=4003	Tamoksifen N=4007	HR ¹ (95 % KI) P	Letrozol N=4003	Tamoksifen N=4007	HR ¹ (95 % KI) P
Sykdomsfri overlevelse (primær) - hendelser (protokoll definert ²)	351	428	0,81 (0,70, 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77, 0,96) 0,008
Total overlevelse (sekundær) Antall dødsfall	166	192	0,86 (0,70, 1,06)	330	374	0,87 (0,75, 1,01)

HR = Hazard ratio; KI = Konfidensintervall

¹ Log rank test, stratifisert ved randomiseringsalternativ og bruk av kjemoterapi (ja/nei)

² DFS hendelser: lokoregional forekomst, fjerntliggende metastaser, invasiv kontralateral brystkreft, sekundær (ikke-bryst) primær malignitet, død uavhengig av årsak uten forutgående kreft.

Resultater ved en median oppfølging på 96 måneder (kun monoterapigrupper)

Analyse av monoterapigrupper (MAA) langtids-oppdatering av effekt av letrozol monoterapi sammenlignet med tamoksifen monoterapi (median varighet av adjuvant behandling: 5 år) er vist i Tabell 5.

Tabell 5 Analyse av monoterapigrupper: sykdomsfri og total overlevelse ved en median oppfølging på 96 måneder (ITT-populasjon)

	Letrozol N=2463	Tamoksifen N=2459	Hazard Ratio ¹ (95 % KI)	P-verdi
Sykdomsfri overlevelse (primær) ²	626	698	0,87 (0,78, 0,97)	0,01
Tid til fjerntliggende metastaser (sekundær)	301	342	0,86 (0,74, 1,01)	0,06
Total overlevelse(sekundær) – dødsfall	393	436	0,89 (0,77, 1,02)	0,08
Sensurert analyse av DFS ³	626	649	0,83 (0,74, 0,92)	
Sensurert analyse av OS ³	393	419	0,81 (0,70, 0,93)	

¹ Log-rank test, stratifisert ved randomiseringsalternativ og bruk av kjemoterapi (ja/nei).

² DFS hendelser: lokoregionalt tilbakefall, fjerntliggende metastaser, invasiv kontralateral brystkreft, sekundær (ikke-bryst) primær malignitet død uavhengig av årsak uten tidligere kreft.

³ Observasjoner i tamoksifengruppen sensurert datoen for selektiv overgang til letrozol.

Analyse av sekvensiell behandling (STA)

Analyse av sekvensiell behandling (STA) undersøker det andre primære spørsmålet i BIG 1-98, nemlig om sekvensiell behandling med tamoksifen og letrozol ville være bedre enn monoterapi. Det var ingen signifikante forskjeller i DFS, OS, SDFS eller DDFS fra bytte med hensyn til monoterapi (Tabell 6)

Tabell 6 Analyse av sykdomsfri overlevelse med letrozol som initial endokrint legemiddel i sekvensiell behandling (STA bytte-populasjon)

	N	Antall hendelser ¹	Hazard ratio ²	(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 sekundære ikke-bryst primære maligniteter, etter bytte/etter to år

² Justert for bruk av kjemoterapi

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

Tabell 7 Analyse av sekvensiell behandling fra randomisering (STA-R) av sykdomsfri overlevelse (ITT STA-R populasjon)

	Letrozol → Tamoksifen	Letrozol
Antall pasienter	1540	1546
Antall pasienter med DFS – hendelser (protokolldefinert)	330	319
Hazard ratio ¹ (99 % KI)	1,04 (0,85, 1,27)	
	Letrozol → Tamoksifen	Tamoksifen ²
Antall pasienter	1540	1548
Antall pasienter med DFS-hendelser (protokolldefinert)	330	353
Hazard ratio ¹ (99 % KI)	0,92 (0,75, 1,12)	

¹ Justert for bruk av kjemoterapi (ja/nei)

² 626 (40 %) pasienter byttet selektivt til letrozol etter ublindert tamoksifengruppe i 2005.

Studie D2407

Studie D2407 er en åpen, randomisert multisenterstudie av sikkerhet etter markedsføring, designet for å sammenligne effektene av adjuvant behandling med letrozol og tamoksifen på benmineraltetthet (BMD) og serumlipid-profiler. Totalt 262 pasienter ble tildelt enten letrozol i 5 år eller tamoksifen i 2 år etterfulgt av letrozol i 3 år.

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

Ingen pasient med en normal BMD før behandling ble osteoporotisk i løpet av 2 års behandling og bare 1 pasient med osteopeni før behandling (T-score på -1,9) utviklet osteoporose i løpet av behandlingsperioden (vurdert ved sentral vurdering).

Resultatene for total hofte BMD lignet dem for lumbalregionen, men mindre uttalte.

Det var ingen signifikante forskjeller mellom behandlingene for fraktur-rater – 15 % i letrozolgruppen, 17 % i tamoksifengruppen.

Median totale kolesterolnivåer i tamoksifengruppen ble redusert med 16 % etter 6 måneder sammenlignet med før behandling og denne reduksjonen ble opprettholdt ved etterfølgende besøk opptil 24 måneder. I letrozolgruppen var totalkolesterolnivåene relativt stabile over tid, gitt en

statistisk signifikant forskjell i favør av tamoksifen ved hvert tidspunkt.

Utvidet adjuvant behandling (MA-17)

I en multisenter, dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert studie (MA-17), ble over 5100 postmenopausale kvinner med reseptorpositiv eller ukjent primær brystkreft som hadde fullført 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 intervallet mellom randomisering og tidligste forekomst av lokoregionalt tilbakefall, fjerntliggende metastaser eller kontralateral brystkreft.

Den første planlagte interimanalysen etter en 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; $p=0,00003$). Nytteverdien i favør av letrozol ble observert uavhengig av lymfeknutestatus. Det var ingen signifikant forskjell i total overlevelse: letrozol 51 dødsfall, placebo 62, HR 0,82, 95 % KI 0,56, 1,19)

Følgelig, etter den første interimanalysen var studien ublindert og fortsatte som åpen studie og pasientene i placebogruppen kunne bytte til letrozol i opptil 5 år, dersom de ønsket det. Over 60 % av egnede pasienter (sykdomsfrie ved ublindingen) valgte å skifte til letrozol. Sluttanalysen inkluderte 1551 kvinner som skiftet fra placebo til letrozol ved en median på 31 måneder (spredning 12 til 106 måneder) etter fullført tamoksifen adjuvant behandling. Median varighet av letrozol etter skifte var 40 måneder.

Sluttanalysen som ble gjennomført ved en median oppfølging på 62 måneder bekreftet den signifikante reduksjonen i risiko for tilbakefall av brystkreft med letrozol.

Tabell 8 Sykdomsfri og 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 overlevelse³						
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-verdi ved 4 år	94,4 %	89,8 %		94,4 %	91,4 %	
Sykdomsfri overlevelse³, inkludert dødsfall uavhengig av 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-verdi 5 år	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Fjerntliggende metastaser						
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 = Hazard ratio; KI = Konfidensintervall

¹ Da studien ble ublindert i 2003, skiftet 1551 pasienter i den randomiserte placebogruppen (60 % av dem som var egnet for å skifte, dvs. som var sykdomsfrie), til letrozol ved en median på 31 måneder etter randomisering. Analysene som presenteres her ser bort fra den selektive overkrysningen.

² Stratifisert etter reseptorstatus, lymfeknutestatus og tidligere adjuvant kjemoterapi.

³ Protokolldefinisjon av hendelser for sykdomsfri overlevelse: lokoregionalt tilbakefall, fjerntliggende metastaser eller kontralateral brystkreft.

⁴ Eksplorativ analyse, sensurert oppfølgingstid på dato for skifte (hvis det forekom) i placebogruppen.

⁵ Median oppfølging 62 måneder.

⁶ Median oppfølging før skifte (hvis det forekom) 37 måneder.

I MA-17 substudien av skjelettet, hvor det samtidig ble gitt kalsium og vitamin D, forekom større reduksjon i BMD sammenlignet med før behandling med letrozol sammenlignet med placebo. Den eneste statistisk signifikante forskjellen forekom ved 2 år og var i total hofte BMD (letrozol median reduksjon på 3,8 % vs. placebo median reduksjon på 2,0 %).

I MA-17 substudien av lipider var det ingen signifikant forskjell mellom letrozol og placebo i total kolesterol eller i noen lipidfraksjon.

I den oppdaterte substudien av livskvalitet var det ingen signifikante forskjeller mellom behandlinger i samlet score av fysiske komponenter eller samlet score av mentale komponenter, eller i noen domenescore i SF-36 skalaen. I MENQOL skalaen, var signifikant flere kvinner i letrozolgruppen enn i placebogruppen mest plaget (generelt i det første behandlingsåret) av de symptomene som kommer av østrogendeprivering – hetetokter og vaginal tørrhet. Symptomet som plaget flest pasienter i begge behandlingsgrupper var verkende muskler, med en statistisk signifikant forskjell i favør av placebo.

Neoadjuvant behandling

En dobbeltblind studie (P024) ble gjennomført hos 337 postmenopausale brystkreftpasienter som ble vilkårlig allokert til enten letrozol 2,5 mg i 4 måneder eller tamoksifen i 4 måneder. Før behandling hadde alle pasienter tumorer i stadium T2-T4c, N0-2, M0, ER og/eller PgR positiv og ingen av pasientene ville ha kvalifisert for brystkonserverende behandling. Basert på klinisk vurdering var det 55 % objektive responser i letrozolgruppen versus 36 % for tamoksifengruppen ($P < 0,001$). Dette funnet ble konsistent bekreftet ved ultralyd (letrozol 35 % vs. tamoksifen 25 %, $P = 0,04$) og mammografi (letrozol 34 % vs. tamoksifen 16 %, $P < 0,001$). Totalt 45 % av pasientene i letrozolgruppen versus 35 % av pasientene i tamoksifengruppen ($P = 0,02$) undergikk brystkonserverende behandling. I løpet av den 4 måneders preoperative behandlingsperioden, fikk 12 % av pasientene behandlet med letrozol og 17 % av pasientene behandlet med tamoksifen sykdomsprogresjon ved 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), 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 % konfidens-intervall (KI), for median)	(8,9, 11,6 måneder)	(5,4, 6,3 måneder)
	Hazard ratio (HR)	0,72	
	(95 % KI for HR)	(0,62, 0,83)	
	P	<0,0001	
Objektiv responsrate (ORR)	Komplett respons + partiell respons	145 (32 %)	95 (21 %)
	(95 % KI for rate)	(28, 36 %)	(17, 25 %)

	Odds ratio	1,78
	(95 % KI for OR)	(1,32, 2,40)
	P	0,0002

Tid til progresjon var signifikant lengre, og responsraten var signifikant høyere for letrozol, uavhengig av om adjuvant antiøstrogen behandling var blitt gitt 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 og median 8,3 måneder for letrozol og 4,6 måneder for tamoksifen hos pasienter med viscerale metastaser.

Studien var utformet slik at den for pasienter med progresjon tillot overkrysning 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 letrozolbehandling 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 «cross-over» design, kan forklare mangelen på nytte 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 hos postmenopausale kvinner med fremskreden brystkreft, som tidligere var behandlet med antiøstrogener.

Tid 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 samlet objektiv tumor responsrate (24 % versus 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 responsgraden mellom letrozol 2,5 mg og aminoglutetimid ($p=0,06$). Letrozol 2,5 mg var statistisk bedre enn 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 er ikke 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/l på fastende mage mot $98,7 \pm 18,6$ nmol/l etter matinntak). Total absorpsjon (AUC) påvirkes ikke av samtidig matinntak. Effekten på absorpsjonshastigheten anses for å være så liten at den ikke er klinisk relevant, og letrozol kan derfor tas uten hensyn til måltider.

Distribusjon

Proteinbinding av letrozol i plasma er ca. 60 %, hovedsakelig 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 hovedeliminasjonsveien for letrozol ($CL_m = 2,1$ l/t), dvs. 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 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 carbinol-metabolitten, 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 utifra konsentrasjonene målt etter en enkeltdose. Dette indikerer at letrozol har en ikke-lineær farmakokinetikk ved daglig administrering av 2,5 mg. Siden steady-state nivåene opprettholdes over tid kan det antas 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 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 eliminasjonsprosesser. "Steady"-nivåer ble nådd etter 1 til 2 måneder ved alle testede doseringsregimer (0,1-5,0 mg daglig).

Spesielle pasientgrupper

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 (CL_{Cr}) [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 uønsket effekt av letrozol på CL_{Cr} eller reduksjon i nyrefunksjon. Derfor kreves ingen dosejustering for pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($CL_{Cr} \geq 10$ ml/min). Lite informasjon er tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{Cr} < 10$ 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 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 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 vurdering av risiko/nytte for den enkelte pasient.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I en rekke prekliniske sikkerhetsstudier med standard dyrearter er det ikke funnet holdepunkter for hverken systemisk toksisitet eller toksisitet overfor målorganet.

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

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

Oral administrasjon av letrozol til hunnrotter resulterte i reduksjon 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 karsinogenitetsstudie ble det ikke observert behandlingsrelaterte tumorer hos hannrotter. Hos hunnrotter ble det funnet redusert forekomst av benigne og maligne mammatumorer ved alle letrozoldosene.

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 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.

Etter oral administrering i klinisk relevante doser til drektige rotter og kaniner var letrozol embryotoksisk og fostertoksisk. Hos rottene som hadde levende fostre, var det en økning i insidens av føtale misdannelser inkludert kuppelformet hode og cervikal/sentrum vertebral fusjon. En økt insidens av føtale misdannelser forekom ikke hos kanin. Det er ikke kjent om dette var en indirekte konsekvens av de farmakologiske egenskapene (hemming av østrogenbiosyntese) eller en direkte legemiddeleffekt (se pkt. 4.3 og 4.6).

Prekliniske observasjoner er begrenset til det som er assosiert med den kjente farmakologiske virkningsmekanismen, som er den eneste sikkerhetsbekymringen for bruk hos mennesker på bakgrunn av dyrestudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kjerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Maisstivelse

Magnesiumstearat

Laktosemonohydrat

Vannfri kolloidal silika

Natriumstivelseglykolat (type A)

Filmdrasjering

Opadry II 85F32723 Yellow som består av:

Gult jernoksid (E172)

Makrogol 3350

Titandioksid (E 171)

Talkum

Indigokarmin (E132)

Polyvinylalkohol

Tartrazin (E102)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemiddel krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktige PVC/PVdC-aluminium blisterpakninger

Pakningsstørrelser: 1, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 90, 98 og 100 filmdrasjerte tabletter, sykehuspakning á 50 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB

Box 1070

251 10 Helsingborg

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

08-6040

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

28.07.2010 / 19.12.2012

10. OPPDATERINGSDATO

11.12.2019