

1. LEGEMIDLETS NAVN

Letrozol Mylan 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg letrozol.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 61,5 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Letrozol Mylan 2,5 mg filmdrasjerte tabletter er mørkegule, kapselformede, svakt bikonvekse tabletter, preget med "LZ 2.5" på den ene siden og "G" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Adjuvant behandling av hormonreseptorpositiv invasiv brystkreft i tidlig fase hos postmenopausale kvinner.
- Utvidet adjuvant behandling av hormonavhengig invasiv brystkreft i tidlig fase 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 hos 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

Anbefalt dose letrozol er 2,5 mg én gang daglig. Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter.

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

Ved adjuvant behandling og utvidet adjuvant behandling, bør behandling med Letrozol Mylan fortsette i 5 år eller til tilbakefall av tumor 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 Letrozol Mylan fortsettes i 4-8 måneder for å etablere optimal tumorreduksjon. Hvis responsen ikke er adekvat, bør behandling med Letrozol Mylan avsluttes og operasjon planlegges og/eller videre behandlingsalternativer diskuteres med pasienten.

Pediatrisk populasjon

Letrozol Mylan er ikke anbefalt for bruk hos barn og ungdom. Sikkerhet og effekt av Letrozol Mylan hos barn og ungdom opp til 17 år er ikke fastslått. Begrenset data er tilgjengelig, og ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av Letrozol Mylan er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance ≥ 10 ml/minutt. Tilgjengelige data er ikke tilstrekkelige for pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance < 10 ml/minutt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av Letrozol Mylan er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A eller B). Det er ikke tilstrekkelige 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

Letrozol Mylan skal 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-proporsjonalitet i systemisk eksponering ved daglige doser over den anbefalte dosen på 2,5 mg, bør dosen ikke dobles (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 postmenopausal status, bør luteiniserende hormon (LH), folikkelstimulerende hormon (FSH) og/eller østradiolnivåene måles før behandling med letrozol startes. Kun kvinner med postmenopausal endokrin status bør få letrozol.

Nedsatt nyrefunksjon

Letrozol er ikke undersøkt hos et tilstrekkelig antall pasienter med kreatininclearance < 10 ml/minutt. Potensiell nytte/risiko bør vurderes nøye før Letrozol Mylan administreres til slike pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C), var systemisk eksponering og terminal halveringstid omtrent dobbelt sammenlignet med friske frivillige. Slike pasienter bør derfor følges nøye opp (se pkt. 5.2).

Effekter på skjelettet

Letrozol er legemiddel som gir kraftig reduksjon av østrogennivået. Hos kvinner som tidligere har hatt osteoporose og/eller frakturer eller som har økt risiko for osteoporose, bør beinmineraltettheten (BMD) bestemmes før adjuvant og utvidet adjuvant behandling igangsettes. 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. 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 avsnitt 4.8).

Andre advarsler

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

Hjelpestoffer

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

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Det er per i dag ingen klinisk erfaring når det gjelder bruk av letrozol 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 østrogen bør unngås.

Letrozol hemmer cytokrom P450-isoenzymene 2A6 og til en viss grad 2C19 *in vitro*, men den kliniske relevansen er ikke kjent. Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig behandling med letrozol og andre legemidler med eliminering som hovedsakelig avhenger av disse isoenzymene og som har et smalt terapeutisk vindu (f.eks. fenytoin, klopidoget).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Perimenopausale eller fertile kvinner

Letrozol Mylan bør kun brukes hos kvinner med fastsatt postmenopausal status (se pkt. 4.4). Siden det finnes rapporter om kvinner som har fått tilbake ovariefunksjonen under behandling med letrozol 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 letrozol kan forårsake medfødte misdannelse når det gis under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

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

Amming

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

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

Fertilitet

Den farmakologiske effekten av letrozol er å redusere østrogenproduksjonen via hemming av aromatase. Hos premenopausale kvinner fører hemming av østrogensyntese til feedback-mekanisme og økte 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 og bruke maskiner

Letrozol Mylan har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det anbefales å utvise forsiktighet ved bilkjøring og håndtering av maskiner, da fatigue og svimmelhet er observert ved bruk av letrozol, samt at somnolens er rapportert i mindre vanlige tilfeller.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

Inntil ca. 1/3 av pasientene som ble behandlet med letrozol mot metastaser og ca. 80 % av pasientene som fikk adjuvant behandling og utvidet adjuvant behandling 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 letrozol er: bivirkninger på skjelettet som osteoporose og/eller beinfrakturer og kardiovaskulære hendelser (inkludert cerebrovaskulære og tromboemboliske hendelser). Frekvenskategorien for disse bivirkningene er beskrevet i tabell 1.

Liste over bivirkninger i tabellform

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

Følgende bivirkninger angitt i tabell 1 ble rapportert i kliniske studier og etter markedsføring av letrozol:

Tabell 1

Bivirkninger er rangert etter frekvens, med den hyppigste først, ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ≥ 10 %, vanlige ≥ 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 ut ifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige:	Urinveisinfeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkl. 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:	Anoreksi, økt appetitt

Psykiatriske lidelser	
Vanlige:	Depresjon
Mindre vanlige:	Angst (inkludert nervøsitet), irritabilitet
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Hodepine, svimmelhet
Mindre vanlige:	Somnolens, insomni, svekket hukommelse, dysestesi (inkludert parestesi, hypoestesi), smaksforstyrrelser, cerebrovaskulære hendelser, karpaltunnelsyndrom
Øyesykdommer	
Mindre vanlige:	Katarakt, irritasjon i øyet, tåkesyn
Hjertesykdommer	
Vanlige:	Palpitasjoner ¹
Mindre vanlige:	Takykardi, iskemiske kardiale hendelser (inkludert ny eller forverret angina, angina som krever kirurgi, hjerteinfarkt og myokardiell iskemi)
Karsykdommer	
Svært vanlige:	Hetetokter
Vanlige:	Hypertensjon
Mindre vanlige:	Tromboflebitt (inkludert tromboflebitt i overflatiske og dype vener)
Sjeldne:	Lungeemboli, arteriell trombose, cerebrovaskulært infarkt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige:	Dyspné, hoste
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige:	Kvalme, oppkast, dyspepsi ¹ , forstoppelse, diaré, abdominale smerter
Mindre vanlige:	Stomatitt ¹ , munntørrehet
Sykdommer i lever og galleveier	
Mindre vanlige:	Økt nivå av leverenzymmer, hyperbilirubinemi, gulsott
Ikke kjent:	Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	Økt svetting
Vanlige:	Alopesi, utslett (inkludert erytematøst utslett, makulopapuløst utslett, psoriasislignende og vesikulært utslett), tørr hud
Mindre vanlige:	Pruritus, urtikaria
Ikke kjent:	Angioødem, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige:	Artralgi
Vanlige:	Myalgi, skjelettsmerter ¹ , osteoporose, beinfrakturer, artritt
Mindre vanlige:	Tendinit
Sjeldne:	Seneruptur
Ikke kjent:	Triggerfinger
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige:	Økt vannlatingsfrekvens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige:	Vaginal blødning
Mindre vanlige:	Vaginal utflod, vaginal tørrhet, smerter i brystene
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Fatigue (inkludert asteni, malaise)
Vanlige:	Perifert ødem, brystsmerter
Mindre vanlige:	Generelle ødemer, pyreksi, tørre slimhinner, tørste
Undersøkelser	
Vanlige:	Vektøkning
Mindre vanlige:	Vekttap

¹ Bivirkninger kun rapportert ved behandling av metastaser

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

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

	Letrozol, insidensrate		Tamoksifen, insidensrate	
	N=2448		N=2447	
	Under behandling (Median 5 år)	Når som helst etter randomisering (Median 8 år)	Under behandling (Median 5 år)	Når som helst etter randomisering (Median 8 år)
Beinfraktur	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” omfatter 30 dager etter siste dose. “Når som helst” omfatter oppfølgingsperiode etter fullført eller avbrutt studiebehandling.				
Forskjeller er basert på relativ risiko og 95 % konfidensintervall.				

Tabell 3 Sekvensiell behandling 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
Beinfraktur	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

Hjertebivirkninger

Ved adjuvant behandling, i tillegg til data presentert i tabell 2, ble følgende bivirkninger rapportert for henholdsvis letrozol 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 iskemisk anfall (2,1 % vs. 1,9 %).

Ved utvidet adjuvant behandling med henholdsvis letrozol (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 anfall* (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 letrozol beinfraktur eller osteoporose (beinfraktur 10,4 % og osteoporose 12,2 %) sammenlignet med 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 av overdosering med 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: aromatasehemmere, ATC-kode: L02B G04

Farmakodynamiske effekter

Eliminering av østrogenmediert vekststimulering er en forutsetning for tumorrespons i tilfeller der vekst av tumorvev er avhengig av østrogen og endokrin behandling brukes.

Østrogenproduksjonen hos postmenopausale kvinner er avhengig av aromataseenzymet som omdanner adrenale androgener, hovedsakelig androstendion og testosteron, til østron og østradiol. Hemming av biosyntesen av østrogen i perifert vev og i kreftvev kan derfor oppnås ved spesifikk hemming av aromataseenzymet.

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

Hos friske postmenopausale kvinner, vil enkeltdoser 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 pasienter med avansert brystkreft, reduserer daglige doser på 0,1-5 mg plasmakonsentrasjonen av østradiol, østron og østronsulfat med 75-95 % i forhold til baseline hos alle de behandlede pasientene. Med doser på $\geq 0,5$ mg, er mange østron- og østronsulfatverdier under deteksjonsgrensen, noe som indikerer at disse dosene hemmer biosyntesen av østrogen i større grad. Reduksjonen av østrogen ble opprettholdt hos alle pasientene gjennom hele behandlingen.

Letrozol er en svært spesifikk hemmer av aromataseaktiviteten. Nedsatt 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 reninaktivitet i plasma hos postmenopausale pasienter behandlet med letrozoldoser på 0,1-5 mg daglig. ACTH-stimuleringstest

utført etter 6 og 12 ukers behandling med daglige doser på 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg og 5 mg, indikerte ingen reduksjon i aldosteron- eller kortisolproduksjon. Tillegg av glukokortikoider eller mineralkortikoider er derfor ikke nødvendig.

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

Adjuvant behandling

Studien BIG 1-98

BIG 1-98 var en multisenter, dobbelblindet studie hvor over 8000 postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv 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), og sekundære effektendepunkter var tid til forekomst av fjernmetastaser (TDM), 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 letrozol og 81,4 % for tamoksifen.

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

	Hovedanalysen (Primary Core Analysis)					
	Median oppfølging 26 måneder			Median oppfølging 60 måneder		
	Letrozol N=4003	Tamoksifen N=4007	HR ¹ (95 % KI) P	Letrozol N=4003	Tamoksifen N=4007	HR ¹ (95 % KI) P
Sykdomsfri overlevelse (primært) - 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 (sekundært)	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 på randomiseringsalternativer og bruk av kjemoterapi (ja/nei)

² DFS-hendelser: lokoregionalt 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 langtidsoppdatering av effekten av letrozol monoterapi sammenlignet med tamoksifen monoterapi (median behandlingsvarighet: 5 år) er vist i tabell 5.

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

	Letrozol 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 (0,74, 1,01)	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 på randomiseringsalternativ og bruk av kjemoterapi (ja/nei)

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

³ Observasjoner i tamoksifengruppen, sensurert 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 med hensyn til monoterapi (tabell 6).

Tabell 6 Analyse av sekvensbehandling med hensyn til 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 for bruk av kjemoterapi

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 hensyn til 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 for kjemoterapibruk (ja/nei)

² 626 (40 %) pasienter som selektivt byttet til letrozol etter at tamoksifen ble avblindet i 2005

Studie D2407

Studie D2407 er en åpen, randomisert, multisenter sikkerhetsstudie etter markedsføring 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 beinmineralitet 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 tilsvarende 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 totalkolesterolnivåer i tamoksifengruppen ble redusert med 16 % etter 6 måneder sammenlignet med baseline, og denne reduksjonen ble opprettholdt under videre oppfølging i inntil 24 måneder. I letrozolgruppen var totalkolesterolnivåene relativt stabile over tid, noe som ga 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 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 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, og pasientene i placebogrupper kunne bytte til til letrozol i inntil 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 fullført adjuvant behandling med tamoksifen. Median periode for letrozol etter bytte var 40 måneder.

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

Tabell 8 Sykdomsfri total overlevelse (modifisert ITT-populasjon)

	Median oppfølging 28 måneder ¹			Median oppfølging 62 måneder		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95 % KI) ² P verdi	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95 % KI) ² P-verdi
Sykdomsfri 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-rate etter 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 etter 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 for reseptorstatus, lymfeknutestatus og tidligere adjuvant kjemoterapi.

³ Protokollens definisjon på sykdomsfri overlevelse hendelser: lokoregionalt tilbakefall, fjernmetastaser eller kontralateral brystkreft.

⁴ Undersøkende analyser sensurert for 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 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 versus 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 den oppdaterte substudien av livskvalitet var det ingen signifikante forskjeller mellom behandlingene for oppsummeringsscore av fysiske komponenter eller oppsummeringsscore av mentale komponenter, eller for noen av domenescorene i SF-36 skalaen. På MENQQL-skalaen, var det signifikant flere kvinner i letrozolgruppen enn i placebogruppen som ble mest plaget (generelt i det første behandlingsåret) av symptomene som skyldes østrogenmangel, dvs. hetetokter og tørrhet i skjeden. 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 med 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 letrozolgruppen versus 36 % i tamoksifengruppen ($P<0,001$). Dette funnet ble bekreftet med ultralyd (letrozol 35 % versus tamoksifen 25 %, $P=0,04$) og mammografi (letrozol 34 % versus tamoksifen 16 %, $P<0,001$). Totalt 45 % av pasientene i letrozolgruppen 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

En kontrollert, dobbeltblind studie sammenlignet letrozol 2,5 mg 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 klinisk nytte.

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 %)
	Odds ratio		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 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 sykdom kun i 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 pasienter med progresjon kunne bytte over til den andre behandlingen eller avslutte deltakelse i studien. Ca. 50 % av pasientene byttet til den andre behandlingsgruppen, og byttet var nesten 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, (log-rank-test $p=0,53$, ikke signifikant). Studiens utforming med hensyn til bytting av behandling, kan forklare hvorfor det ikke ble vist en fordel for letrozol på samlet 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 avansert 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 samlet objektiv tumorresponsrate (24 % vs. 16 %, $p=0,04$) og 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 var statistisk bedre enn aminoglutetimid med hensyn til 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 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_{maks}

er 1 time på fastende mage mot 2 timer etter matinntak, og C_{maks} er $129 \pm 20,3$ nanomol/liter fastende mot $98,7 \pm 18,6$ nanomol/liter etter matinntak). Total absorpsjon (AUC) påvirkes ikke av samtidig matinntak. Den minimale påvirkningen på absorpsjonshastigheten anses ikke som klinisk relevant, og letrozol kan derfor tas uten hensyn til måltider.

Distribusjon

Proteinbinding er ca. 60 %, hovedsakelig til albumin (55 %). Letrozolkonsentrasjonen 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 eksponering for metabolitter er derfor lav. Letrozol distribueres raskt og i stor grad til vev. Tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady-state er ca. $1,87 \pm 0,47$ liter/kg.

Biotransformasjon

Metabolsk clearance av en farmakologisk inaktiv karbinolmetabolitt er hovedeliminasjonsruten for letrozol ($CL_m=2,1$ liter/time), men er relativt langsomt sammenlignet med hepatisk blodgjennomstrømning ($CL_m=90$ liter/time). Cytokrom P450-isoenzymene 3A4 og 2A6 er vist å kunne omdanne letrozol til denne metabolitten. Dannelsen av mindre uidentifiserte metabolitter og direkte renal og fekal utskillelse spiller en mindre rolle i den totale eliminasjonen 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 løpet av 216 timer ($84,7 \pm 7,8$ % av dosen) bestod av glukuronidet av karbinolmetabolitten, ca. 9 % bestod av to uidentifiserte metabolitter og 6 % var uendret letrozol.

Eliminasjon

Tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid i plasma er ca. 2-4 dager. Etter daglig administrering av 2,5 mg letrozol oppnås steady-state innen 2-6 uker. Plasmakonsentrasjoner ved steady-state er ca. 7 ganger høyere enn konsentrasjoner målt etter en enkeltdose på 2,5 mg, og 1,5-2 ganger høyere enn verdiene ved steady-state beregnet ut ifra konsentrasjonene målt etter en enkeltdose. Dette indikerer en svakt ikke-lineær farmakokinetikk ved daglig administrering av 2,5 mg letrozol. Da nivåene ved steady-state opprettholdes 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 mg til 30 mg) og etter daglige doser på opptil 1,0 mg (doseområde: 0,1 mg til 5 mg). Etter en oral enkeltdose på 30 mg 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 1-2 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/minutt), 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 kreatininclearance (CL_{cr}) [studie AR/BC2 område: 19-187 ml/minutt, og studie AR/BC3 område: 10-180 ml/minutt] viste ingen statistisk signifikant forbindelse mellom "trough"-nivåer av letrozol i plasma ved "steady state" (C_{min}). Videre ga data fra studie AR/BC2 og studie AR/BC3 på andrelinje metastatisk brystkreft ingen holdepunkter for en effekt av letrozol på CL_{cr} eller reduksjon i nyrefunksjon.

Det kreves derfor ingen dosejustering for pasienter med nedsatt nyrefunksjon ($CL_{cr} > 10$ ml/minutt). Det er lite informasjon tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{cr} < 10$ ml/minutt).

Nedsatt leverfunksjon

I en tilsvarende studie hos frivillige med varierende leverfunksjon, var gjennomsnittlige verdier for AUC hos personer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) økt med 37 %, men likevel innenfor området sett hos personer med normal leverfunksjon. I en studie som sammenlignet farmakokinetikken til letrozol etter en enkel peroral dose hos 8 menn med levercirrhose og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) med farmakokinetikken til letrozol hos friske frivillige (N=8), økte AUC og $t_{1/2}$ med henholdsvis 95 % og 187 %. Letrozol bør derfor gis med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og etter grundig vurdering av risiko/nytte for hver enkelt pasient.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I en rekke prekliniske sikkerhetsstudier med vanlige dyrearter, er det ikke funnet holdepunkter for verken systemisk toksisitet eller toksisitet i målorganet.

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

Hovedfunnene i studier med gjentatt dosering i opptil 12 måneder hos rotte og hund, kan være forårsaket av legemidlets farmakologiske effekt. Nivået der det ikke ble sett bivirkninger var 0,3 mg/kg i begge dyreartene.

Oral administrering av letrozol hos hunnrotte medførte reduksjon i parrings- og drektighetsratioer og økninger i preimplantasjonstap.

Studier av letrozols mutage potensiale *in vitro* og *in vivo* har ikke vist noen form for gentoksisitet.

I en 104 ukers karsinogenitetsstudie hos rotte, ble det ikke observert behandlingsrelaterte tumorer hos hannrotte. Hos hunnrotte var insidensen av benigne og maligne mammatumorer redusert ved alle letrozoldosene.

I en 104-ukers karsinogenitetsstudie hos mus, ble det ikke observert behandlingsrelaterte tumorer hos hannmus. Hos hunnmus ble det observert en generell doserelatert økning i forekomst av godartede granulære theca-celle eggstokktumorer ved alle testede doser av letrozol. Disse tumorene antas 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 hos gravide rotter og kaniner etter oral administrering ved klinisk relevante doser. Hos rotter som hadde levende fostre var det økt insidens av føtale misdannelser, inkludert kuppelformet hode og cervikal/centrum vertebral fusjon. En økt insidens av føtale misdannelser ble ikke sett hos kanin. Det er ikke kjent om dette var en indirekte konsekvens av de farmakologiske egenskapene (hemming av østrogen biosyntese) eller en direkte effekt av legemidlet (se pkt. 4.3 og 4.6).

Prekliniske observasjoner ble begrenset til de som var forbundet med den farmakologiske virkemåten. Dette er de eneste resultatene fra dyrestudier som kan si noe om sikkerhet ved bruk hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen

Natriumstivelseglykolat
Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Drasjering

Gult jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E 172)
Hypromellose
Polydektrose
Makrogol
Kinolingult (E 104)
Triacetin
Titandioksid (E 171)

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)

PVC-PVdC/aluminiumfolieblistere eller HPDE-bokser med PP-lokk i pakningsstørrelser på 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 180, 200 eller 500 tabletter.
Perforerte endoseblistere av PVC/PVdC/aluminium med 30 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan AB
Boks 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

08-6414

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.11.2010
Dato for siste fornyelse: 01.06.2015

10. OPPDATERINGSDATO

23.12.2019