

Bilag III

Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

NB: Følgende produktresumé, etikettering og indlægsseddel er den gyldige version på det tidspunkt, hvor Kommissionen traf beslutningen.

Efter Kommissionens beslutning vil myndighederne i medlemslandene i samråd med referencelandet (RMS) opdatere produktinformationen som påkrævet. Følgende produktresumé, etikettering og indlægsseddel repæsenterer derfor ikke nødvendigvis den gældende tekst

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

{Lægemidlets (sær)navn} og relaterede navne (Se bilag I) styrke lægemiddelform
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

[Udfyldes nationalt]

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

- Adjuverende behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv invasiv tidlig brystcancer.
- Forlænget adjuverende behandling af hormonafhængig invasiv tidlig brystcancer hos postmenopausale kvinder, som forud har fået adjuverende standardbehandling med tamoxifen i 5 år.
- Førstevalgsbehandling til postmenopausale kvinder med hormonafhængig fremskreden brystcancer.
- Fremskreden brystcancer efter relaps eller progression hos kvinder i naturlig eller kunstigt induceret postmenopausal endokrin status, som tidligere har været i behandling med antiøstrogener.
- Neo-adjuverende behandling af postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv, HER-2-negativ brystcancer, hvor kemoterapi ikke er egnet og operation ikke aktuel.

Effekten er ikke blevet påvist hos patienter med hormonreceptor-negativ brystcancer.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne og ældre patienter

Den anbefalede dosis af {X} er 2,5 mg én gang daglig. Dosisjustering til ældre patienter er ikke nødvendig.

Hos patienter med fremskreden eller metastaserende brystcancer bør behandling med {X} fortsætte, indtil tumorprogression er evident.

Ved adjuverende behandling og forlænget adjuverende behandling bør behandling med {X} fortsætte i 5 år, eller indtil tumor recidiverer, afhængigt af hvad der indtræffer først.

Ved adjuverende behandling kan det også overvejes at anvende et sekventielt behandlingsprogram (letrozol i 2 år efterfulgt af tamoxifen i 3 år) (se pkt. 4.4 og 5.1).

Ved neo-adjuverende behandling kan behandling med {X} fortsættes i 4 til 8 måneder for at opnå optimal tumorreduktion. Hvis responset ikke er tilstrækkeligt, bør {X} seponeres og operation planlægges og/eller andre behandlingsmuligheder diskuteres med patienten.

Pædiatrisk population

{X} bør ikke anvendes til børn og unge. {Xs} sikkerhed og virkning hos børn i alderen op til 17 år er ikke klarlagt. Der foreligger begrænsede data, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af {X} er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvis kreatininclearance er ≥ 10 ml/min. Ved kreatininclearance mindre end 10 ml/min er data utilstrækkelige (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af {X} er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A eller B). Ved svært nedsat leverfunktion er data utilstrækkelige. Tæt opfølgning er nødvendig hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

{X} skal tages oralt og kan tages sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Præmenopausal endokrin status.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Menopausal status

Hos patienter, hvor menopausal status er uklar, skal serumkoncentrationen af luteiniserende hormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH) og/eller østradiol måles inden behandlingsstart. Kun kvinder i postmenopausal endokrin status må behandles med {X}.

Nedsat nyrefunktion

{X} er ikke undersøgt hos et tilstrækkeligt antal patienter med kreatininclearance < 10 ml/min. Risk/benefit hos disse patienter skal overvejes nøje inden behandling med {X}.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) var systemisk eksponering og terminal halveringstid næsten fordoblet sammenlignet med raske frivillige. Disse patienter bør derfor følges tæt (se pkt. 5.2).

Effekter på knoglerne

{X} er et potent østrogen-supprimerende stof. Kvinder med osteoporose og/eller knoglebrud i anamnesen, eller som har en øget risiko for osteoporose, skal have målt knoglemineraldensiteten før påbegyndelse af adjuverende og forlænget adjuverende behandling og skal monitoreres for udvikling af osteoporose under og efter behandling med letrozol. Behandling eller forebyggelse af osteoporose bør initieres på passende vis og monitoreres omhyggeligt. Ved adjuverende behandling kan et sekventielt behandlingsprogram også overvejes (letrozol i 2 år efterfulgt af tamoxifen i 3 år) afhængigt af patientens sikkerhedsprofil (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.1).

Andre advarsler

Samtidig administration af tamoxifen, andre antiøstrogener eller østrogener skal undgås, da disse stoffer kan nedsætte den farmakologiske virkning af letrozol (se pkt. 4.5).

Tabletterne indeholder lactose, og {X} bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactose-

malabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Letrozols metabolisme er delvist medieret via CYP2A6 og CYP3A4. Cimetidin, en svag, uspecifik CYP-hæmmer, påvirkede ikke plasmakoncentrationen af letrozol. Effekten af potente CYP-hæmmere er ukendt.

Der er ingen klinisk erfaring vedrørende anvendelse af {X} i kombination med østrogener eller andre anticancermedikler end tamoxifen. Tamoxifen, andre antiøstrogener eller østrogener kan nedsætte den farmakologiske virkning af letrozol. Desuden har samtidig behandling med tamoxifen og letrozol vist at nedsætte plasmakoncentrationen af letrozol betydeligt. Samtidig administration af letrozol og tamoxifen, andre antiøstrogener eller østrogener bør undgås.

In vitro hæmmer letrozol CYP-isoenzymet 2A6 og – i moderat grad – 2C19, men den kliniske relevans er ukendt. Forsigtighed bør således udvises ved samtidig indgift af letrozol og lægemidler, som hovedsageligt metaboliseres af disse isoenzymer, og som har et smalt terapeutisk indeks (fx phenytoin, clopidrogel).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i perimenopausal status eller fertil alder

{X} bør kun anvendes af kvinder med klart fastslået postmenopausal status (se pkt. 4.4). Da der er rapporter om kvinder, der har generhvervet ovariefunktionen under behandling med {X} på trods af en klar postmenopausal status ved behandlingsstart, skal lægen omtale passende kontraception, hvis det er nødvendigt.

Graviditet

Baseret på humane data, hvor der har været isolerede tilfælde af misdannelser (labial fusion, tvetydige genitalier), er det vist, at {X} kan forårsage medfødte misdannelser, når det anvendes under graviditeten. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

{X} er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amning

Det er ukendt, om letrozol/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

{X} er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Farmakologisk virker letrozol ved at reducere østrogenproduktionen ved aromatasehæmning. Hos præmenopausale kvinder fører hæmning af østrogensyntesen til feedback-mekanisme og stigning i gonadotropin (LH, FSH)-niveauer. Stigning i FSH-niveau stimulerer follikelvækst og kan inducere ægløsning.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

{X} påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Da træthed og svimmelhed kan forekomme hos patienter i behandling med {X}, og døsighed er rapporteret som en ikke almindelig bivirkning, bør der udvises forsigtighed ved bilkørsel og betjening af maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkningsfrekvenserne for {X} er hovedsageligt baseret på data indsamlet fra kliniske studier.

Op til omkring en tredjedel af patienterne behandlet med {X} ved metastasebehandling og omkring 80% af patienterne i adjuverende behandling eller forlænget adjuverende behandling oplevede bivirkninger. Hovedparten af bivirkningerne forekom i de første få behandlingsuger.

De hyppigst rapporterede bivirkninger i de kliniske studier var hedeture, hyperkolesterolæmi, artralgi, træthed, øget svedtendens og kvalme.

Yderligere væsentlige bivirkninger, som kan optræde ved behandling med {X}, er knoglerelaterede hændelser såsom osteoporose og/eller knoglebrud og kardiovaskulære hændelser (inklusive cerebrovaskulære og tromboemboliske hændelser). Frekvensen for disse bivirkninger er beskrevet i Tabel 1.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningsfrekvenserne for {X} er hovedsagelig baseret på data indsamlet fra kliniske studier.

Bivirkningerne, vist i Tabel 1, er blevet rapporteret fra kliniske studier og post marketing erfaring med {X}:

Tabel 1

Bivirkninger er opdelt under overskrifter efter organsystem og hyppighed med den hyppigste først efter følgende konvention: Meget almindelig $\geq 10\%$; almindelig $\geq 1\%$ til $<10\%$; ikke almindelig $\geq 0,1\%$ til $<1\%$; sjælden $\geq 0,01\%$ til $<0,1\%$; meget sjælden $<0,01\%$; ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Infektioner og parasitære sygdomme	
Ikke almindelig	Urinvejsinfektion
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	
Ikke almindelig	Tumorsmerter ¹
Blod og lymfesystem	
Ikke almindelig	Leukopeni
Immunsystemet	
Ikke kendt	Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring	
Meget almindelig	Hyperkolesterolæmi
Almindelig	Anoreksi, øget appetit
Psykiske forstyrrelser	
Almindelig	Depression
Ikke almindelig	Angst (inklusive nervøsitet), irritabilitet
Nervesystemet	
Almindelig	Hovedpine, svimmelhed
Ikke almindelig	Døsighed, søvnløshed, hukommelsessvækkelse, dysæstesi (inklusive paræstesi, hypæstesi), smagsforstyrrelser, cerebrovaskulær hændelse
Øjne	
Ikke almindelig	Grå stær, øjenirritation, sløret syn
Hjerte	
Ikke almindelig	Palpitationer ¹ , takykardi, iskæmiske hjertetilfælde (inklusive ny eller forværret angina, operationskrævende angina, myokardieinfarkt og myokardieiskæmi)
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig	Hedeture
Almindelig	Hypertension
Ikke almindelig	Tromboflebitis (inklusive overfladisk og dyb venetrombose),
Sjælden	Lungeemboli, arteriel blodprop og cerebrovaskulært infarkt
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig	Dyspnø, hoste

Mave-tarmkanalen	
Almindelig	Kvalme, dyspepsi ¹ , obstipation, abdominalsmerter, diarré, opkastning
Ikke almindelig	Mundtørhed, stomatitis ¹
Lever og galdeveje	
Ikke almindelig	Forhøjede leverenzzymer
Ikke kendt	Hepatitis
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Øget svedtendens
Almindelig	Alopeci, udslæt (inklusive erytematøst, makulopapuløst og psoriasislignende udslæt samt udslæt med blærer), tør hud.
Ikke almindelig	Pruritus, urticaria
Ikke kendt	Angioødem, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Artralgi
Almindelig	Myalgi, knoglesmerter ¹ , osteoporose, knoglebrud.
Ikke almindelig	Arthritis
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig	Øget urineringsfrekvens
Det reproduktive system og mammae	
Almindelig	Vaginalblødning
Ikke almindelig	Udflåd, vaginal tørhed og brystsmertter.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Træthed (inklusive asteni, utilpashed).
Almindelig	Perifert ødem
Ikke almindelig	Generaliseret ødem, tørre slimhinder, tørst, pyreksi
Undersøgelser	
Almindelig	Vægtstigning
Ikke almindelig	Vægttab

¹ Bivirkninger rapporteret alene ved metastaser.

Nogle bivirkninger er rapporteret med markant forskellige frekvenser ved adjuverende behandling. Følgende tabeller giver information om signifikante forskelle mellem {X} *versus* tamoxifen ved monoterapi og i {X} -tamoxifen sekventielt behandlingsprogram:

Tabel 2 Adjuverende {X} monoterapi *versus* tamoxifen monoterapi – bivirkninger med signifikante forskelle

	{X}, incidensrate	Tamoxifen, incidensrate
Knoglebrud	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Osteoporose	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Tromboembolisk hændelse	2,1% (2,9%)	3,6% (4,5%)
Myokardieinfarkt	1,0% (1,5%)	0,5% (1,0%)
Endometriehyperplasi / endometriecancer	0,2% (0,4%)	2,3% (2,9%)
Bemærk: Median varighed af behandlingen var 60 måneder. Rapporteringsperioden inkluderer behandlingsperioden plus 30 dage efter behandlingsophør Procenter i parentes indikerer hændelsesfrekvenser på enhvert tidspunkt efter randomisering, inklusive behandlingsperiode efter studiet. Median opfølgningstid var 73 måneder.		

Tabel 3 Sekventiel behandling versus {X} monoterapi – bivirkninger med signifikante forskelle

	{X} monoterapi	{X}->tamoxifen	Tamoxifen->{X}
Knoglebrud	9,9%	7,6%*	9,6%
Endometrielle proliferative sygdomme	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hyperkolesterolæmi	52,5%	44,2%*	40,8%*
Hedetur	37,7%	41,7%**	43,9%**
Vaginalblødning	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Signifikant mindre end med {X} monoterapi ** Signifikant større end med {X} monoterapi Bemærk: Rapporteringsperiode er under behandlingen eller inden for 30 dage efter behandlingsophør			

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hjerterelaterede bivirkninger

Ved adjuverende behandling blev der udover de bivirkninger, der er præsenteret i Tabel 2, rapporteret følgende bivirkninger for henholdsvis {X} og tamoxifen (ved median behandlingsvarighed på 60 måneder plus 30 dage): operationskrævende angina (1,0% vs. 1,0%); hjertesvigt (1,1% vs. 0,6%); hypertension (5,6% vs. 5,7%); cerebrovaskulær hændelse/transitorisk cerebral iskæmi (2,1% vs. 1,9%).

Ved forlænget adjuverende behandling med {X} (median behandlingstid 5 år) henholdsvis placebo (median behandlingstid 3 år) blev der rapporteret operationskrævende angina (0,8% vs. 0,6%), forekomst eller forværring af angina (1,4% vs. 1,0%), myokardieinfarkt (1,0% vs. 0,7%), tromboembolisk hændelse* (0,9% vs. 0,3%), apopleksi/transitorisk cerebral iskæmi* (1,5% vs. 0,8%).

Der var statistisk signifikant forskel mellem de to behandlingsarme for hændelser markeret med *.

Knoglerelaterede bivirkninger

For sikkerhedsdata for knogler fra den adjuverende behandling henvises til Tabel 2.

Ved forlænget adjuverende behandling opstod der knoglebrud og osteoporose hos signifikant flere patienter behandlet med {X} (knoglebrud 10,4% og osteoporose 12,2%) sammenlignet med placebo (henholdsvis 5,8% og 6,4%). Median behandlingstid var 5 år for {X} og 3 år for placebo.

4.9 Overdosering

Der er rapporteret om isolerede tilfælde af overdosering med {X}.

Der kendes ingen specifik behandling. Behandlingen bør være symptomatisk og understøttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Endokrin behandling. Hormon-antagonister og lignende stoffer, aromatasehæmmere. ATC-kode: L02BG04.

Farmakodynamisk virkning

Elimination af den østrogenmedierede vækststimulation er forudsætningen for tumorrespons i tilfælde, hvor tumorvækst afhænger af tilstedeværelsen af østrogen, og endokrin behandling anvendes. Hos postmenopausale kvinder dannes østrogen hovedsageligt ved hjælp af aromataseenzymet, som omdanner adenale androgener (primært androstendion og testosteron) til estron og estradiol.

Suppression af østrogensyntesen i perifere væv og i cancervævet kan derfor opnås ved specifik hæmning af aromataseenzymet.

Letrozol er en non-steroid aromatasehæmmer. Det hæmmer aromataseenzymet ved kompetitiv binding til hæmgruppen i CYP-enzymet, hvilket resulterer i reduktion af østrogensyntesen i alle væv, hvor det forekommer.

Hos raske postmenopausale kvinder nedsætter enkelt-doser af letrozol på 0,1 mg, 0,5 mg og 2,5 mg serum-estron og serum-estradiol med henholdsvis 75%, 78% og 78% fra *baseline*. Maksimal suppression opnås efter 48-78 timer.

Hos postmenopausale kvinder med fremskreden brystcancer nedsætter daglige doser på 0,1-5 mg plasmakoncentrationen af estradiol, estron og estronsulfat med 75-95% fra *baseline* hos alle behandlede patienter. Ved doser på 0,5 mg og højere var mange af værdierne af estron og estronsulfat under detektionsgrænsen, hvilket indikerer, at der opnås større østrogensuppression med disse doser. Østrogensuppressionen blev opretholdt gennem hele behandlingsforløbet hos alle disse patienter.

Letrozol er en meget specifik aromatasehæmmer. Der er ikke observeret nedsat adrenal steroidsyntese. Der blev ikke fundet klinisk relevante ændringer i plasmakoncentrationerne for cortisol, aldosteron, 11-deoxycortisol, 17-hydroxyprogesteron eller ACTH eller i plasmareninaktiviteten hos postmenopausale kvinder, der blev behandlet med en daglig dosis på 0,1-5 mg letrozol. ACTH-stimulationstest udført efter 6 og 12 ugers behandling med daglige doser på 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg og 5 mg antydede ingen nedsættelse i aldosteron- eller cortisolproduktionen. Supplement af glukokortikoid eller mineralokortikoid er derfor ikke nødvendig.

Der blev ikke fundet ændringer i plasmakoncentrationen af androgener (androstendion og testosteron) hos raske postmenopausale kvinder efter administration af enkelt-doser på 0,1 mg, 0,5 mg og 2,5 mg letrozol eller i plasmakoncentrationen af androstendion hos postmenopausale patienter i behandling med daglige doser på 0,1-5 mg. Dette indikerer, at blokering af østrogensyntesen ikke medfører akkumulering af androgene forstadier. Plasmakoncentrationen af LH eller FSH påvirkes ikke af behandling med letrozol, det samme gælder thyreoidea-funktionen bedømt ved TSH, T₄ og T₃.

Adjuverende behandling

Studie BIG 1-98

BIG 1-98 var et multicenter, dobbeltblindet studie, hvor mere end 8.000 postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv tidlig brystcancer blev randomiseret til en af følgende behandlinger: A. tamoxifen i 5 år; B. {X} i 5 år; C. tamoxifen i 2 år efterfulgt af {X} i 3 år; D. {X} i 2 år efterfulgt af tamoxifen i 3 år.

Det primære endepunkt var sygdomsfri overlevelse (DFS); sekundært endepunkt var tid til fjernmetastase (TDM), fjernmetastasefri overlevelse (DDFS), total overlevelse (OS), systemisk sygdomsfri overlevelse (SDFS), invasiv kontralateral brystcancer og tid til tilbagefald af brystcancer.

Effekteresultater ved median opfølgningstid på 26 og 60 måneder

Data i Tabel 4 viser resultater fra den primære analyse (PCA) baseret på data fra de 2 monoterapi-arme (A og B) og fra de 2 overkrydsende arme (C og D) efter en median behandlingsvarighed på 24 måneder og en median opfølgningstid på 26 måneder og ved en median behandlingsvarighed på 32 måneder og en median opfølgningstid på 60 måneder.

5 års DFS-rater var 84% for {X} og 81,4% for tamoxifen.

Tabel 4 Primær analyse: Sygdomsfri og total overlevelse ved en median opfølgningstid på 26 måneder og en median opfølgningstid på 60 måneder (ITT-population)

	Primær analyse					
	Median opfølgning 26 måneder			Median opfølgning 60 måneder		
	{X} N=4.003	Tamoxifen N=4.007	Relativ risiko ¹ (95% KI) P	{X} N=4.003	Tamoxifen N=4.007	Relativ risiko ¹ (95% KI) P
Sygdomsfri overlevelse (primær) – hændelser (protokol-defineret ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Total overlevelse (sekundær) – antal døde	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)

KI = konfidensinterval

¹ Log-rank-test, stratificeret i forhold til strata ved randomisering og brug af kemoterapi (ja/nej)

² Hændelser ved sygdomsfri overlevelse: lokoregionalt tilbagefald, fjernmetastaser, invasiv kontralateral brystcancer, sekundær (ikke-bryst) primær malignitet, død uanset årsag uden cancer i anamnesen.

Effektresultater ved median opfølgning på 73 måneder (kun monoterapi-arme)

Monoterapi-arm-analysen (MAA) – langtidsopdatering af effekten af {X} monoterapi sammenlignet med tamoxifen-monoterapi (median varighed af adjuverende behandling: 5 år) – vises i Tabel 5.

Tabel 5 Monoterapi-arm-analyse: Sygdomsfri og total overlevelse ved median opfølgning på 73 måneder (ITT-population)

	{X} N=2.463	Tamoxifen N=2.459	Relativ risiko ¹ (95% KI)	p-værdi
Hændelser ved sygdomsfri overlevelse (primær) ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Tid til fjernmetastaser (sekundær)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Total overlevelse (sekundær) – antal døde	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
Censoreret analyse af sygdomsfri overlevelse ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
Censoreret analyse af total overlevelse ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

¹ Log-rank-test, stratificeret i forhold til strata ved randomisering og brug af kemoterapi (ja/nej).

² Hændelser ved sygdomsfri overlevelse : lokoregionalt tilbagefald, fjernmetastaser, invasiv kontralateral brystcancer, sekundær (ikke bryst) primær cancer, død uanset årsag uden cancer i anamnesen.

³ Observationerne i tamoxifen-armen er vurderet på tidpunktet for selektivt skift til letrozol.

Analyse af sekvensbehandling (STA)

Analysen af sekvensbehandling (STA) undersøger BIG 1-98-studiets andet primære spørgsmål, dvs. om sekvensbehandling med tamoxifen og letrozol er bedre end monoterapi. Der var ingen signifikante forskelle i DFS, OS, SDFS eller DDFS af skift i forhold til monoterapi (Tabel 6).

Tabel 6 Analyse af sekvensbehandling med hensyn til sygdomsfri overlevelse med letrozol som initial endokrin behandling (STA-skift population)

	N	Antal hændelser ¹	Relativ risiko ²	(97,5% konfidensinterval)	Cox-model P-værdi
[Letrozol →]Tamoxifen	1.460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
Letrozol	1.463	178			

¹ Protokol-definition, inklusive anden (ikke-brystcancer) primær tumor, efter skift/ud over 2 år

² Justeret for brug af kemoterapi

Der var ingen signifikante forskelle i DFS, OS, SDFS eller DDFS i nogle STA fra randomiseringens parvise sammenligning (Tabel 7).

Tabel 7 Analyse af sekvensbehandling efter randomisering (STA-R) for sygdomsfri overlevelse (ITT-STA-R-population)

	Letrozol → Tamoxifen	Letrozol
Antal patienter	1.540	1.546
Antal patienter med DFS-hændelser (protokol-definition)	236	248
Relativ risiko ¹ (99% KI)	0,96 (0,76; 1,21)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen ²
Antal patienter	1.540	1.548
Antal patienter med DFS-hændelser (protokol-definition)	236	269
Relativ risiko ¹ (99% KI)	0,87 (0,69; 1,09)	
¹ Justeret for brug af kemoterapi		
² 624 (40%) patienter, som selektivt blev krydset over til letrozol, efter tamoxifen-armen blev afblindet i 2005		

Studie D2407

Studie D2407 er et åbent, randomiseret multicenter-studie designet som et fase 4-sikkerhedsstudie med henblik på at sammenligne effekten af adjuverende behandling med letrozol og tamoxifen på knoglemineraltæthed (BMD) og serumlipidprofil. Totalt 262 patienter fik enten letrozol i 5 år eller tamoxifen i 2 år efterfulgt af letrozol i 3 år.

Efter 24 måneder var der statistisk signifikant forskel på det primære endepunkt. BMD i lændehvirvlerne (L2-L4) viste et median fald på 4,1% for letrozol sammenlignet med en median øgning på 0,3% for tamoxifen.

Ingen patienter med normal BMD ved studiestart blev osteoporotiske under de 2 års behandling, og kun 1 patient med osteopeni ved studiestart (T-score på -1,9) udviklede osteoporose i behandlingsperioden (bedømt ved central gennemgang).

Resultaterne for total hofte-BMD var sammenlignelige med BMD for lændehvirvlerne, men mindre udtalte.

Der var ingen signifikant forskel på frakturen mellem behandlingerne – 15% i letrozol-armen og 17% i tamoxifen-armen.

Den mediane total-kolesterolværdi i tamoxifen-armen blev nedsat med 16% efter 6 måneder sammenlignet med *baseline*, og dette fald blev opretholdt ved de efterfølgende besøg indtil 24 måneder. I letrozol-armen var total-kolesterolværdien relativt stabil over tid, hvilket giver en statistisk signifikant forskel til fordel for tamoxifen på ethvert tidspunkt.

Forlænget adjuverende behandling (MA-17)

I et multicenter, dobbelt-blindet, randomiseret, placebokontrolleret studie (MA-17) blev over 5.100 postmenopausale kvinder med receptor-positiv brystcancer eller ukendt primær brystcancer,

som havde gennemført adjuverende behandling med tamoxifen (4,5-6 år), randomiseret til {X} eller placebo i 5 år.

Det primære endepunkt var sygdomsfri overlevelse defineret som intervallet mellem randomisering og første forekomst af lokoregionalt tilbagefald, fjerne metastase eller kontralateral brystcancer.

Den første planlagte interimanalyse, udført ved en median opfølgningstid på ca. 28 måneder (25% af patienterne blev fulgt mindst 38 måneder) viste, at {X} reducerede risikoen for tilbagefald af brystcancer signifikant med 42% sammenlignet med placebo (relativ risiko 0,58; 95% KI 0,45-0,76; $p=0,00003$). Den statistisk signifikante gavnlige effekt til fordel for letrozol blev observeret uagtet nodal status. Der var ingen signifikant forskel i total overlevelse: {X} 51 døde; placebo 62 (relativ risiko 0,82; 95% KI 0,56-1,19).

Efter den første interimanalyse blev studiet derfor ublindat og fortsatte åbent, og patienter i placebo-armen kunne skifte til {X} i op til 5 år. Over 60% af de kvalificerede patienter (forudsat at de var sygdomsfri på tidspunktet for afblinding) valgte at skifte til {X}. Den endelige analyse inkluderede 1.551 kvinder, som skiftede fra placebo til {X} med en medianperiode på 31 måneder (fra 12 til 106 måneder) efter afsluttet adjuverende tamoxifen-behandling. Median varighed af {X} efter skift var 40 måneder.

Den endelige analyse, der blev udført ved en median opfølgningsperiode på 62 måneder, bekræftede, at {X} reducerer risikoen for tilbagefald af brystcancer signifikant.

Tabel 8 Sygdomsfri og total overlevelse (modificeret ITT-population)

	28 måneder median opfølgning			62 måneder median opfølgning		
	Letrozol N=2.582	Placebo N=2.586	RR (95% KI) ² p-værdi	Letrozol N=2.582	Placebo N=2.586	RR (95% KI) ² p-værdi
Sygdomsfri overlevelse						
Hændelser	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)
Rate for sygdomsfri overlevelse efter 4 år	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Sygdomsfri overlevelse, inklusive dødsfald uanset årsag						
Hændelser	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49-0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77-1,03)
Rate for sygdomsfri overlevelse efter 5 år	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Fjernmetastase						
Hændelser	57 (2,2%)	93 (3,6%)	0,61 (0,44-0,84)	142 (5,5%)	169 (6,5%)	0,88 (0,70-1,0)
Total overlevelse						
Dødsfald	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56-1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95-1,36)
Dødsfald ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64-0,96)

RR= Relativ risiko; KI = konfidensinterval

¹ Da studiet blev afblindet i 2003, skiftede 1.551 patienter fra placebo-armen (60% af dem, der var egnet til at skifte – dvs. sygdomsfri) til letrozol med en median på 31 måneder efter randomisering. Analysen, som præsenteres her, ignorerer det selektive *crossover*.

² Stratificeret for receptorstatus, nodal status og tidligere adjuverende kemoterapi.

³ Protokol-definition af hændelser ved sygdomsfri overlevelse: lokoregionalt tilbagefald, fjernmetastaser eller kontralateral brystcancer.

⁴ Eksplorativ analyse med censur af opfølgningstider på datoen for behandlingsskift (hvis det opstod) i placebo-armen.

⁵ Median opfølgningstid 62 måneder.

⁶ Median opfølgningstid til skift (hvis det forekom) 37 måneder.

I knogle-substudiet til MA-17, hvor samtidig calcium og vitamin D blev indgivet, opstod større fald i BMD i forhold til *baseline* for {X} sammenlignet med placebo. Den eneste statistisk signifikante forskel opstod efter 2 år og var et større fald i BMD af hele hoften (median nedsættelse på 3,8% i letrozol-gruppen sammenlignet med 2,0% i placebogruppen).

I lipid-substudiet til MA-17 var der ingen signifikant forskel mellem {X}- og placebo-armene i total-kolesterol eller i nogen lipidfraktion.

I substudiet for livskvalitet var der ingen signifikant forskel mellem behandlingerne med hensyn til fysisk eller mental livskvalitet eller i scoren for andet domæne i SF-36-skalaen. På MENQOL-skalaen var der signifikant flere kvinder i {X}-armen end i placebo-armen, der var generet (normalt i det første år af behandlingen) af de symptomer, som opstår ved østrogenmangel – hedeture og vaginal tørhed. Det symptom, der generede flest patienter i begge behandlingsarme (men signifikant oftere i {X}-armen end i placebo-armen), var muskelsmerter.

Neo-adjuverende behandling

Et dobbeltblindet studie (P024) blev udført hos 337 postmenopausale brystcancerpatienter tilfældigt allokeret til enten {X} 2,5 mg i 4 måneder eller tamoxifen i 4 måneder. Ved *baseline* havde alle patienter tumorstadie T2-T4c, N0-2, M0, var ER- og/eller PgR-positive, og ingen af patienterne ville have været egnet til brystbevarende kirurgi. Baseret på den kliniske vurdering var der 55% objektive

respons i {X}-armen *versus* 36% i tamoxifen-armen ($p<0,001$). Dette fund blev regelmæssigt bekræftet ved ultralyd ({X} 35% vs. tamoxifen 25%, $p=0,04$) og mammografi ({X} 34% vs. tamoxifen 16%, $p<0,001$). Samlet gennemgik 45% af patienterne i {X}-gruppen *versus* 35% af patienterne i tamoxifen-gruppen ($p=0,02$) brystbevarende behandling. I løbet af den 4-måneders præ-operative behandlingsperiode havde 12% af de patienter, der blev behandlet med {X}, og 17% af de patienter, der blev behandlet med tamoxifen, sygdomsprogression ved kliniske vurdering.

Første-linje-behandling

Et kontrolleret dobbeltblindet studie sammenlignede {X} (letrozol) 2,5 mg med tamoxifen 20 mg som første-linje-behandling til postmenopausale kvinder med fremskreden brystcancer. Hos 907 kvinder var letrozol mere effektivt end tamoxifen med hensyn til tid til progression (primært endepunkt) og i det totale objektive respons, tid indtil behandlingssvigt og klinisk bedring.

Opsummerede resultater findes i Tabel 9.

Table 9 Resultater ved median-opfølgningstid på 32 måneder

Variabel	Statistik	{ X} N=453	Tamoxifen N=454
Tid til progression	Median	9,4 måneder	6,0 måneder
	(95% KI for median)	(8,9-11,6 måneder)	(5,4-6,3 måneder)
	Relativ risiko (RR)		0,72
	(95% KI for RR)		(0,62-0,83)
	<i>p</i>		<0,0001
Objektiv responsrate (ORR)	CR+PR	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

Progressionstiden var signifikant længere og responsrater signifikant højere for letrozol uafhængigt af, om der var givet adjuverende antiøstrogen-behandling eller ej. Progressionstiden var signifikant længere for letrozol uafhængigt af det dominerende sygdomssted. Mediantid til progression var 12,1 måneder for {X} og 6,4 måneder for tamoxifen hos patienter med sygdom udelukkende i bløddeler og 8,3 måneder for {X} og 4,6 måneder for tamoxifen hos patienter med viscerale metastaser.

Studiedesignet tillod patienterne at overgå til den anden behandlingsarm ved progression eller at udgå af studiet. Ca. 50% af patienterne overgik til den anden behandlingsarm, og *cross-over* var praktisk talt overstået efter 36 måneder. Mediantid til *cross-over* var henholdsvis 17 måneder ({X} til tamoxifen) og 13 måneder (tamoxifen til {X}).

{X}-behandling som første-linje-behandling af fremskreden brystcancer resulterede i en gennemsnitlig total overlevelse på 34 måneder sammenlignet med 30 måneder for tamoxifen (log-rank-test $p=0,53$; ikke signifikant). Den manglende fordel for {X} på den totale overlevelse kan skyldes studiets *cross-over* design.

Anden-linje-behandling

To velkontrollerede kliniske studier blev udført, hvor to doser letrozol (0,5 mg og 2,5 mg) blev sammenlignet med henholdsvis megestrolacetat og aminoglutethimid hos postmenopausale kvinder med fremskreden brystcancer, som tidligere havde været i behandling med antiøstrogen.

Perioden indtil progression var ikke signifikant forskellig mellem letrozol 2,5 mg og megestrolacetat ($p=0,07$). Der blev observeret statistisk signifikante forskelle til fordel for letrozol 2,5 mg sammenlignet med megestrolacetat i den samlede objektive tumorresponsrate (24% *versus* 16%,

$p=0,04$) og i perioden indtil behandlingssvigt ($p=0,04$). Der var ikke signifikant forskel i total overlevelse mellem de to behandlinger ($p=0,2$).

I det andet studie var responsraten mellem letrozol 2,5 mg og aminoglutethimid ikke signifikant forskellig ($p=0,06$). Letrozol 2,5 mg var aminoglutethimid statistisk overlegen i perioden indtil progression ($p=0,008$), i perioden indtil behandlingssvigt ($p=0,003$) og i total overlevelse ($p=0,002$).

Brystcancer hos mænd

Anvendelse af {X} til mænd med brystcancer er ikke blevet undersøgt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Letrozol absorberes hurtigt og fuldstændigt fra mave-tarmkanalen (gennemsnitlig absolut biotilgængelighed er 99,9%). Fødeindtagelse nedsætter absorptionshastigheden en smule (median $t_{\max}$ fastende er 1 time *versus* 2 timer ved fødeindtagelse, og middel- $C_{\max}$ $129 \pm 20,3$ nmol/l fastende *versus* $98,7 \pm 18,6$ nmol/l ved fødeindtagelse), medens absorptionsfraktionen (AUC) er uforandret. Den lille effekt på absorptionshastigheden anses ikke at have klinisk relevans, og letrozol kan derfor tages uden hensyn til måltider.

Distribution

Plasmaproteinbindingsgraden for letrozol er ca. 60%, og det bindes hovedsageligt til albumin (55%). Koncentrationen af letrozol i erythrocytter er ca. 80% af plasmakoncentrationen. Efter administration af 2,5 mg ^{14}C -mærket letrozol var ca. 82% af radioaktiviteten i plasma uomdannet stof. Den systemiske eksponering for metabolitter er derfor lav. Letrozol fordeles hurtigt og ekstensivt i væv. Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved *steady state* er ca. $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Biotransformation

Metabolisering til den farmakologisk inaktive carbinolmetabolit ($Cl_m = 2,1$ l/t) er den primære eliminationsvej for letrozol, men eliminationen er relativt langsom sammenlignet med den hepatiske blodgennemstrømning (ca. 90 l/t). CYP3A4 og 2A6 kan metabolisere letrozol til ovenstående metabolit. Dannelsen af mindre vigtige, uidentificerede metabolitter og direkte renal samt fækal ekskretion spiller kun en mindre rolle i den totale elimination af letrozol. Inden for to uger efter administration af 2,5 mg ^{14}C -mærket letrozol til raske postmenopausale frivillige forsøgspersoner blev $88,2 \pm 7,6\%$ af radioaktiviteten genfundet i urin og $3,8 \pm 0,9\%$ i fæces. Mindst 75% af den radioaktivitet, der blev genfundet i urinen i løbet af 216 timer ($84,7 \pm 7,8\%$ af dosis), kunne tilskrives et glukuronid af carbinolmetabolitten, ca. 9% kunne tilskrives to uidentificerede metabolitter, og 6% kunne tilskrives uomdannet letrozol.

Den tilsyneladende terminale plasmahalveringstid er ca. 2 dage. Efter administration af 2,5 mg dagligt opnås *steady state* i løbet af 2-6 uger. Plasmakoncentrationen i *steady state* er ca. 7 gange højere end koncentrationen målt efter en enkeltdosis på 2,5 mg, medens den er 1,5-2 gange højere end *steady state*-værdier skønnet ud fra koncentrationsmåling efter en enkelt dosis. Dette tyder på, at farmakokinetikken af letrozol ikke er helt lineær ved administration af 2,5 mg dagligt. Eftersom *steady state*-koncentrationen opretholdes over tid, kan man konkludere, at der ikke sker vedvarende akkumulering af letrozol.

Særlige populationer

Ældre

Alder havde ingen indflydelse på letrozols farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

I et studie med 19 frivillige med varierende grader af nyrefunktion (24-timers kreatininclearance 9-116 ml/min) fandtes ingen påvirkning af letrozols farmakokinetik efter administration af 2,5 mg som enkeltdosis.

Nedsat leverfunktion

I et tilsvarende studie, hvori personer med varierende grader af leverfunktion indgik, var AUC hos frivillige med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) 37% højere end hos personer med normal leverfunktion, men var dog stadig inden for det interval, der sås hos personer uden nedsat leverfunktion.

I en studie, som sammenlignede letrozols farmakokinetik efter en enkelt oral dosis hos otte mandlige forsøgspersoner med levercirrose og alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) og otte raske frivillige, steg AUC og $t_{1/2}$ med henholdsvis 95% og 187%. {X} bør derfor gives med forsigtighed til patienter med svært nedsat leverfunktion og under opvejning af risici og fordele for den enkelte patient.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I forskellige prækliniske sikkerhedsstudier udført på standard-dyrearter fandtes ikke evidens for toksicitet, hverken systemisk eller på målorganer.

Letrozol viste lav grad af akut toksicitet hos gnavere, der blev eksponeret for op til 2.000 mg/kg. Hos hunde viste letrozol tegn på moderat toksicitet ved 100 mg/kg.

I toksicitetsstudier med gentagne doser til rotter og hunde i indtil 12 måneder kan de fleste observerede fund henføres til letrozols farmakologiske virkning. Dosisniveauet uden bivirkninger var 0,3 mg/kg hos begge arter.

Hverken *in vitro* eller *in vivo* studier af letrozols mutagenicitet tydede på genotoksicitet.

I et 104 uger karcinogenicitetsstudie på rotter blev der ikke observeret behandlingsrelaterede tumorer hos hanrotter. Hos hunrotter fandtes reduceret incidens af benigne og maligne mammatumorer ved alle doser letrozol.

Letrozol var embryotoksisk og føtotoksisk hos gravide rotter og kaniner efter oral administration af klinisk relevante doser. Hos rotter, der havde levende fostre, sås en øget incidens af føtale misdannelser, inklusive hvælvet hoved og cervical/centrum vertebral fusion. En øget incidens af føtale misdannelser blev ikke set hos kaniner. Det vides ikke, om det indirekte skyldes de farmakologiske egenskaber (hæmning af østrogensyntesen) eller direkte skyldes lægemidlets effekt (se pkt. 4.3 og 4.6).

Prækliniske observationer var begrænset til dem, der er associeret med den kendte farmakologiske virkning, hvilket er den eneste problemstilling vedrørende sikkerheden ved human anvendelse, som kan uddrages fra dyrestudierne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforligeligheder

[Udfyldes nationalt]

6.3 Opbevaringstid

[Udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Udfyldes nationalt]

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

6.6 Regler for destruktion

[Udfyldes nationalt]

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

{Lægemidlets (sær)navn} og relaterede navne (Se bilag I) styrke lægemiddelform
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Letrozol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret {X} til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage {X}
3. Sådan skal du tage {X}
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Hvad {X} er, og hvordan det virker

{X} indeholder et aktivt stof, som hedder letrozol. Det tilhører gruppen af lægemidler, som kaldes aromatasehæmmere. Det er en hormonel (endokrin) behandling af brystkræft. Vækst af brystkræft stimuleres ofte af østrogener, som er kvindelige kønshormoner. {X} nedsætter mængden af østrogen ved at hæmme et enzym (aromatase), som medvirker ved produktionen af østrogener, og kan derfor blokere væksten af brystkræft, som behøver østrogen for at vokse. Dette medfører, at væksten af kræftceller eller spredningen af kræftceller til andre dele af kroppen stoppes eller hæmmes.

Hvad {X} bruges til

{X} bruges til at behandle brystkræft hos kvinder, der har passeret menopausen, dvs. efter ophør af menstruationer.

Det bruges til at forhindre brystkræft i at opstå igen. Det kan anvendes som førstebehandling før operation for brystkræft, hvis operation ikke er aktuelt, eller det kan anvendes som førstevalgsbehandling efter brystkræft-operation eller efter 5 års behandling med tamoxifen. {X} bruges også til at forebygge spredning af tumorer til andre dele af kroppen hos patienter med fremskreden brystkræft.

Tal med din læge, hvis du har spørgsmål om, hvordan {X} virker, eller er i tvivl om, hvorfor det er ordineret til dig.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE {X}

Følg altid lægens anvisning. Den kan være forskellig fra den generelle information i denne indlægsseddel.

Tag ikke {X}

- hvis du er allergisk over for letrozol eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du stadigvæk har menstruationer, dvs. hvis du ikke har passeret menopausen,

- hvis du er gravid,
- hvis du ammer.

Hvis noget af dette passer på dig, **må du ikke tage denne medicin, men skal fortælle det til din læge.**

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før du tager {X}

- hvis du lider af en alvorlig nyresygdom
- hvis du lider af en alvorlig leversygdom
- hvis du lider af knogleskørhed (osteoporose) eller tidligere har haft knoglebrud (se også ”Kontrol af behandling med {X}” i punkt 3)

Hvis noget af dette passer på dig, **skal du fortælle det til din læge.** Din læge vil tage det i betragtning under din behandling med {X}.

Børn og teenagere (under 18 år)

Børn og unge må ikke bruge dette lægemiddel.

Ældre (65 år og derover)

Patienter over 65 år kan bruge dette lægemiddel med samme dosering som for øvrige voksne.

Brug af anden medicin sammen med {X}

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, fx naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet, amning og fertilitet

- Du må kun tage {X}, når du har passeret menopausen. Din læge bør dog diskutere brug af effektiv prævention med dig, da der kan være en risiko for, at du kan blive gravid under behandling med {X}.
- Du må ikke tage {X}, hvis du er gravid eller ammer, da det kan skade dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du føler dig svimmel, træt eller generelt utilpas, må du ikke køre bil eller betjene værktøj og maskiner, før du føler dig frisk igen.

{X} indeholder lactose

{X} indeholder lactose (mælkesukker). Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE {X}

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis er 1 tablet daglig. Tag {X} på samme tidspunkt hver dag, da det kan hjælpe dig med at huske at tage tabletten.

Tabletten kan tages sammen med eller uden mad og skal synkes hel med et glas vand eller anden væske.

Hvor længe skal du tage {X}

Fortsæt med at tage {X} hver dag i så lang tid, som din læge siger, du skal tage det. Du kan have brug for at tage det i måneder eller i år. Spørg lægen, hvis du har spørgsmål om, hvor længe du skal blive ved med at tage {X}.

Kontrol af behandling med {X}

Du skal tage dette lægemiddel under nøje kontrol af en læge. Din læge vil undersøge dig jævnligt for at tjekke, om behandlingen har den rette effekt.

{X} kan give anledning til tab af knoglemasse (osteoporose), da det nedsætter mængden af østrogen i din krop. Dette betyder, at din læge kan beslutte at måle mineralindholdet i dine knogler (knoglemineraltætheden – en metode til at kontrollere osteoporose) før, under og efter behandlingen.

Hvis du har taget for mange {X}-tabletter

Kontakt straks læge eller skadestue, hvis du har taget flere {X}-tabletter, eller hvis en anden ved et uheld tager dine tabletter. Tag pakningen med. Lægebehandling kan være nødvendig.

Hvis du har glemt at tage {X}

- Hvis du snart skal tage den næste tablet (fx inden for 2 til 3 timer), så spring den glemte dosis over og tag den næste dosis til sædvanlig tid.
- Tag ellers den næste dosis, så snart du kommer i tanker om det, og tag derefter næste tablet, som du normalt ville have gjort.
- Tag aldrig dobbeltdosis for at erstatte den dosis, du har glemt.

Hvis du holder op med at tage {X}

Stop ikke med at tage {X}, medmindre lægen siger, at du skal. Se også afsnittet ”Hvor længe skal du tage {X}”.

4. BIVIRKNINGER

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De fleste af bivirkningerne er lette til moderate og vil almindeligvis forsvinde efter få dage til få uger.

Nogle af disse bivirkninger, som fx hedsure, hårtab og menstruationslignende blødning, kan skyldes østrogenmangel i kroppen.

Bliv ikke forskrækket over denne liste af bivirkninger. Du vil muligvis ikke få nogen af dem.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige:

Ikke almindelige eller sjældne bivirkninger (de kan forekomme hos mellem 1 og 100 ud af 10.000 patienter):

- Svaghed, lammelse eller følelsesløshed i en hvilken som helst del af kroppen (specielt arm eller ben), manglende koordinationsevne, kvalme, svært ved at tale eller trække vejret (tegn på blodprop i hjernen eller hjerneblødning)
- Pludselig, trykkende smerte i brystet (tegn på hjertesygdom)
- Besvær med at trække vejret, brystsmerte, besvimelsesanfald, hurtig hjerterytme (puls), blålig misfarvning af huden eller pludselig smerte i arm eller ben (tegn på en blodprop)
- Hævelse eller rødme langs en vene, som er ekstremt øm og kan være smertefuld ved berøring
- Høj feber, kulderystelser eller sår i munden på grund af infektion (mangel på hvide blodlegemer)
- Svære, vedvarende synsforstyrrelser.

Kontakt straks lægen, hvis du oplever et eller flere af ovenstående symptomer.

Du skal også straks fortælle lægen, hvis du får et af følgende symptomer under behandling med {X}:

- Hævelse, især af ansigt og hals (tegn på allergisk reaktion).
- Gul hud og øjne, kvalme, appetitløshed, mørkfarvet urin (tegn på leverbetændelse).
- Udslæt, rød hud, vabler på læber, øjne eller mund, afskalning af huden, feber (tegn på hudsygdom).

Nogle bivirkninger er meget almindelige. Disse bivirkninger forekommer hos flere end 10 ud af 100 patienter:

- Hædelse
- Forhøjet kolesterol i blodet (hyperkolesterolæmi)
- Træthed
- Øget svedtendens
- Smerter i knogler og led

Hvis nogle af disse bivirkninger påvirker dig meget, så fortæl det til lægen.

Nogle bivirkninger er almindelige. Disse bivirkninger forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter:

- Hududslæt
- Hovedpine
- Svimmelhed
- Utilpashed
- Maveproblemer såsom kvalme, opkastning, fordøjelsesbesvær, forstoppelse, diarré
- Øget appetit eller appetitmangel
- Muskelsmerter
- Tab af knoglemasse (osteoporose), som i nogle tilfælde kan føre til knoglebrud (se også ”Kontrol af behandling med {X}” i punkt 3).
- Hævelse af arme, hænder, fødder eller ankler (vand i kroppen)
- Nedtrykthed (depression)
- Vægtøgning
- Hårtab
- Forhøjet blodtryk
- Mavesmerter
- Tør hud
- Vaginalblødning

Hvis nogen af disse bivirkninger påvirker dig meget, så fortæl det til lægen.

Ikke almindelige bivirkninger. Disse bivirkninger forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter:

- Nervøse lidelser såsom ængstelse, nervøsitet, irritabilitet, døsigthed, problemer med at huske, søvnighed, søvnløshed
- Føleforstyrrelser, specielt ved tryk
- Synsforstyrrelser såsom sløret syn, øjenirritation
- Hjerteranken, hurtig hjerterytme (puls)
- Hudproblemer såsom kløe (nældefeber)
- Udflåd fra skeden eller tørhed i skeden
- Ledstivhed
- Brystsmerte
- Feber
- Tørst, smagsforstyrrelse, mundtørhed
- Tørhed i slimhinder
- Vægttab
- Blærebetændelse, øget vandladningstrang
- Hoste
- Forhøjet niveau af leverenzymmer

Hvis nogen af disse bivirkninger påvirker dig meget, så fortæl det til lægen.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

5. Opbevaring

[Udfyldes nationalt]

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

{X} indeholder:

- Aktivt stof: letrozol. Hver tablet indeholder 2,5 mg letrozol.
- Øvrige indholdsstoffer [Udfyldes nationalt]

Udseende og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Denne indlægsseddel blev senest revideret {MM/ÅÅÅÅ}

[Udfyldes nationalt]