

Vedlegg III

Preparatomtale, merking og pakningsvedlegg

NB: Denne SmPC, merking og pakningsvedlegg er gyldig versjon fra Kommisjonsvedtak.

Etter Kommisjonsvedtaket vil myndighetene i medlemslandene i samråd med referanselandet (RMS) oppdatere produktinformasjonen som påkrevet. Det er derfor ikke sikkert at denne SmPC, merking og pakningsvedlegg representerer den gjeldende tekst.

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

{Legemidlets navn} og andre berørte navn (se Vedlegg I) styrke legemiddelform
[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

[Fylles ut nasjonalt]

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

[Fylles ut nasjonalt]

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptor positiv brystkreft i tidlig fase.
- Utvidet adjuvant behandling av hormonavhengig brystkreft i tidlig fase hos postmenopausale kvinner som har gjennomgått 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 status med tilbakefall eller progresjon av sykdommen etter tidligere behandling med antiøstrogener.
- Neo-adjuvant behandling av postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv, HER-2 negativ brystkreft hvor kjemoterapi ikke er egnet og akutt operasjon ikke er indisert.

Effekt er ikke vist hos pasienter med østrogenreseptornegativ brystkreft.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre pasienter

Anbefalt dose av {Legemidlets navn} 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 {Legemidlets navn} fortsette til tumorprogresjon er vist.

Ved adjuvant behandling og utvidet adjuvant behandling, bør behandling med {Legemidlets navn} fortsette 5 år eller til tilbakefall dersom dette inntreffer først.

I en adjuvant setting bør 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 {Legemidlets navn} fortsettes i 4 til 8 måneder for å etablere optimal tumorreduksjon. Hvis responsen ikke er adekvat, bør behandling med {Legemidlets navn} avsluttes og operasjon planlegges og/eller videre behandlingsalternativer diskuteres med pasienten.

Pediatrisk populasjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av {Legemidlets navn} er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A eller B). Det er ikke tilstrekkelig tilgjengelig 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

{Legemidlets navn} skal tas oralt og kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Premenopausal endokrin status
- Graviditet (se pkt. 4.6)
- Amming (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Menopausal status

Hos pasienter med uklar menopausal status, bør luteiniserende hormon (LH), folikkelstimulerende hormon (FSH) og/eller østradiolnivåer måles før behandling med {Legemidlets navn} startes. Bare kvinner med postmenopausal status bør få {Legemidlets navn}.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Effekter på skjelettet

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

Andre advarsler

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

Siden tablettene inneholder laktose er {Legemidlets navn} ikke anbefalt til pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, alvorlig laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Det finnes til nå ikke klinisk erfaring med bruk av {Legemidlets navn} 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 administrasjon av tamoksifen og letrozol reduserer plasmakonsentrasjonen av letrozol betydelig. Samtidig administrasjon av letrozol og tamoksifen, andre antiøstrogener eller behandlinger med østrogen bør unngås.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner med perimenopausal status eller som kan bli gravide

{Legemidlets navn} bør bare brukes til kvinner med fastsatt postmenopausal status (se pkt. 4.4). Siden det finnes rapporter på kvinner som har fått tilbake ovariefunksjonen under behandling med {Legemidlets navn} 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 {Legemidlets navn} kan forårsake medfødte misdannelse når det gis under graviditet. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

{Legemidlets navn} er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amming

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

{Legemidlets navn} er kontraindisert ved amming (se punkt 4.3).

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkningsfrekvensene for {Legemidlets navn} er hovedsakelig basert på data fra kliniske studier.

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

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

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

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningsfrekvensene for {Legemidlets navn} er hovedsakelig basert på data fra kliniske studier.

Følgende bivirkninger, listet opp i tabell 1, ble rapportert i kliniske studier og er hentet fra erfaring med {Legemidlets navn} etter markedsføring:

Tabell 1

Bivirkninger er rangert under frekvensinndelingen den hyppigst frekvensen først, ved å bruke følgende konvensjon: Svært vanlige $\geq 10\%$, vanlige $\geq 1\%$ til $<10\%$, mindre vanlige $\geq 0.1\%$ til $<1\%$, sjeldne $\geq 0.01\%$ til $<0.1\%$, svært sjeldne $<0.01\%$, ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Mindre vanlige: Urinveisinfeksjon

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkl. cyster og polypper)

Mindre vanlige: Smerter lokalisert til svulster¹

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Mindre vanlige: Leukopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Anafylaktisk reaksjon

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige: Hyperkolesterolemi

Vanlige: Anorksi, økt appetitt

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Depresjon

Mindre vanlige: Angst (inkl. nervøsitet), irritabilitet

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Hodepine, svimmelhet

Mindre vanlige: Søvnighet, søvnløshet, svekket hukommelse, dysestesi (inkl. parestesi og hypoestesi), smaksforstyrrelser, cerebrovaskulære skader

Øyesykdommer

Mindre vanlige: Katarakt, irritasjon i øyet, tåkesyn

Hjertesykdommer

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

Karsykdommer

Svært vanlige: Hetetokter

Vanlige: Hypertensjon

Mindre vanlige: Tromboflebitt (inkl. overfladisk og dyp venetromboflebitt)

Sjeldne: Lungeemboli, arteriell trombose, cerebrovaskulært infarkt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Dyspné, hoste

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme, dyspepsi¹, obstopasjon, abdominale smerter, diaré, brekninger

Mindre vanlige: Munntørrehet, stomatitt¹

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Økning i leverenzymmer

Ikke kjent: Hepatitt

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige: Økt svetting

Vanlige: Håravfall, utslett (inkl. erytematøst utslett, makulopapuløst utslett, psoriasisliknende utslett og vesikulært utslett), tørr hud

Mindre vanlige: Kløe, urtikaria

Ikke kjent: Angioødem, toksisk epidermal nekrolyse, erytema multiforme

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlige: Artralgi

Vanlige: Myalgi, beinsmerter¹, osteoporose, benfrakturer

Mindre vanlige: Artritt

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: Økt vannlatingsfrekvens

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige: Vaginal blødning

Mindre vanlige: Vaginal utflod, tørr vagina, brystmerter

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Fatigue (including asteni, sykdomsfølelse)

Vanlige: Perifere ødem

Mindre vanlige: Generelt ødem, tørre slimhinner, pyreksi

Undersøkelser

Vanlige: Vektøkning

Mindre vanlige: Vekttap

¹ Bivirkninger kun rapportert ved behandling av metastaser

Det er ulik frekvens av bivirkninger når legemidlet brukes som adjuvant behandling. Noen bivirkninger har vært rapportert med særlig ulik frekvens ved adjuvant behandling. Følgende tabeller gir informasjon om signifikante forskjeller i {Legemidlets navn} versus tamoksifen monoterapi og i {Legemidlets navn}-tamoksifen sekvensiell terapi:

Tabell 2 Adjuvant {Legemidlets navn} monoterapi versus tamoksifen monoterapi – bivirkninger med signifikante forskjeller

	{Legemidlets navn}, insidensrate	Tamoksifen, insidensrate
Beinbrudd	10,1 % (13,8 %)	7,1 % (10,5 %)
Osteoporose	5,1 % (5,1 %)	2,7 % (2,7 %)
Tromboemboliske hendelser	2,1 % (2,9 %)	3,6 % (4,5 %)
Hjerteinfarkt	1,0 % (1,5 %)	0,5 % (1,0 %)
Endometriehyperplasi / endometrieccancer	0,2 % (0,4 %)	2,3 % (2,9 %)
Merk: Median ved 60 måneders behandling. Rapporteringsperioden inkluderer behandlingsperioden pluss 30 dager etter avslutning av behandling. Prosent i parentes indikerer hendelsesfrekvenser ved alle tider etter randomisering, inkludert etter studieavslutning. Median oppfølgingstid var 73 måneder.		

Tabell 3 Sekvensiell behandling versus {Legemidlets navn} monoterapi – bivirkninger med signifikante forskjeller

	{Legemidlets navn} monoterapi	{Legemidlets navn}- >tamoksifen	Tamoksifen- >{Legemidlets navn}
Beinbrudd	9,9 %	7,6 %*	9,6 %
Endometrieproliferative sykdommer	0,7 %	3,4 %**	1,7 %**
Hyperkolesterolemi	52,5 %	44,2 %*	40,8 %*
Hetetokter	37,7 %	41,7 %**	43,9 %**
Vaginalblødning	6,3 %	9,6 %**	12,7 %**
* Signifikant mindre enn med {Legemidlets navn} monoterapi ** Signifikant mer enn med {Legemidlets navn} monoterapi Merk: Rapporteringsperioden er under behandling eller innen 30 dager etter avslutning av behandling.			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hjertebivirkninger

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

Ved utvidet adjuvant behandling for henholdsvis {Legemidlets navn} (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 attack* (1,5 % vs. 0,8 %) rapportert.

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

Skjelettivirkninger

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

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

4.9 Overdosering

Isolerte tilfeller av overdosering med {Legemidlets navn} har vært rapportert.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi. Hormon antagonist og beslektede substanser: aromatasehemmer, ATC code: L02B G04

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

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

Letrozol er en svært spesifikk inhibitor av aromataseaktiviteten. Forstyrrelser i adrenal steroidgenese er ikke observert. Ingen klinisk relevante endringer er vist i plasmakonsentrasjonene av kortisol, aldosteron, 11-deoksykortisol, 17-hydroksyprogesteron og i ACTH eller i plasmarenin-aktivitet hos postmenopausale pasienter som ble behandlet med letrozol i daglige doser på 0,1 til 5 mg. ACTH stimulerings testen som ble utført etter 6 og 12 uker med behandling der det ble brukt daglige doser på 0,1, 0,25, 0,5, 1, 2,5 og 5 mg, indikerte ingen svekkelse i aldosteron- eller kortisolproduksjonen. Det er derfor ikke nødvendig med tilskudd av glukokortikoider eller mineralkortikoider.

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

Adjuvant behandling

Studien BIG 1-98

BIG 1-98 var en multisenter, dobbelblindet studie hvor over 8000 postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv brystkreft i tidlig fase ble randomisert til en av følgende behandlinger: A. tamoksifen i 5 år; B. {Legemidlets navn} i 5 år; C. tamoksifen i 2 år etterfulgt av {Legemidlets navn} i 3 år; D. {Legemidlets navn} i 2 år etterfulgt av tamoksifen i 3 år.

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

Effektresultater ved en median oppfølgingstid på 26 og 60 måneder

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

5-års DFS rater var 84 % for {Legemidlets navn} og 81,4 % for tamoksifen.

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

	Hovedanalysen (Primary Core Analysis)					
	Median oppfølging 26 måneder			Median oppfølging 60 måneder		
	{Legemidlets navn} N=4003	tamoksifen n N=4007	HR ¹ (95 % KI) P	{Legemidlets navn} N=4003	tamoksifen N=4007	HR ¹ (95 % KI) P
Sykdomsfri overlevelse (primary) - hendelser (protokolldefinert ²)	351	428	0.81 (0.70, 0.93) 0.003	585	664	0.86 (0.77, 0.96) 0.008
Total overlevelse (sekundær)	166	192	0.86 (0.70, 1.06)	330	374	0.87 (0.75, 1.01)
Antall dødsfall						

HR = hasardratio; KI = konfidensinterval

¹ Logrank-test, stratifisert ved randomiseringskriteringer og bruk av kjemoterapi (ja/nei)

² DFS-hendelser: loko-regionalt tilbakefall, fjerntliggende metastaser, invasiv kontralateral brystkreft, ny primær malignitet (ikke bryst), død av annen årsak enn tidligere påvist kreft.

Resultater fra median oppfølgingstid på 73 måneder (kun monoterapigrupper)

Analyse av monoterapigruppene (Monotherapy Arms Analysis, MAA), som gir langsiktig oppdatering av effekten av {Legemidlets navn} monoterapi sammenlignet med tamoksifen monoterapi (median behandlingsvarighet: 5 år) er presentert i tabell 5.

Table 5 **Analyse av monoterapigruppene (Monotherapy Arms Analysis): Sykdomsfri overlevelse og total overlevelse ved median oppfølgingstid på 73 måneder (ITT populasjon)**

	{Legemidlets navn}	tamoksifen N=2459	hasardratio ¹ (95 % KI)	P Value
Sykdomsfri overlevelse (primært) ²	509	565	0,88 (0,78, 0,99)	0,03
Tid til fjernmetastaser (sekundært)	257	298	0,85 (0,72, 1,00)	0,045
Total overlevelse (sekundært) – død	303	343	0,87 (0,75, 1,02)	0,08
Sensorert analyse av DFS ³	509	543	0,85 (0,75, 0,96)	
Sensorert analyse av OS ³	303	338	0,82 (0,70, 0,96)	

¹ Logrank-test, stratifisert på randomiseringsalternativ og bruk av kjemoterapi (ja/nei)

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

³ Observasjoner i tamoksifengruppen, sensorert ved tidspunkt for selektivt bytte til letrozol

Analyse av sekvensbehandling (Sequential Treatments Analysis, STA)

Analyse av sekvensbehandling (STA) omhandler det andre primærspørsmålet i BIG 1-98-studien, om sekvensiell behandling med tamoksifen og letrozol er bedre enn monoterapi. Det var ingen signifikante forskjeller i DFS, OS, SDFS eller DDFS ved bytte i forhold til monoterapi (tabell 6).

Tabell 6 **Analyse av sekvensbehandling med tanke på sykdomsfri overlevelse med letrozol som det første endokrine legemidlet (STA switch population)**

	N	Antall hendelser ¹	hasardrate ²	(97,5 % konfidensintervall)	Cox modell P-value
[letrozol →]tamoksifen	1460	160	0,92	(0,72, 1,17)	0,42
letrozol	1463	178			

1 Protokolldefinert, inkludert andre ikke-bryst primærmaligniteter, etter bytte/etter to år

2 Justert ved kjemoterapibruk

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

Tabell 7 **Analyse av sekvensbehandling med tanke på sykdomsfri overlevelse fra randomisering (ITT STA-R populasjon)**

	letrozol → tamoksifen	letrozol
Antall pasienter	1540	1546
Antall pasienter med DFS hendelser (protokolldefinert)	236	248
Hazardrate ¹ (99 % CI)	0,96 (0,76, 1,21)	
	letrozol → tamoksifen	tamoksifen ²
Antall pasienter	1540	1548
Antall pasienter med DFS hendelser (protokolldefinert)	236	269
Hasardratio ¹ (99 % CI)	0,87 (0,69, 1,09)	
¹ Justert ved kjemoterapibruk (ja/no)		
² 624 (40 %) pasienter byttet til letrozol etter tamoksifen ble avblindet i 2005		

Studie D2407

Studie D2407 er en åpen, randomisert, multisenter sikkerhetsstudie etter lansering designet for å sammenligne effektene av adjuvant behandling med letrozol og tamoksifen på beinmineraltetthet (BMD) og serumlipidprofiler. Totalt 262 pasienter ble randomisert til enten letrozol i 5 år eller

tamoksifen i 2 år, etterfulgt av letrozol i 3 år.

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

Ingen pasienter med en normal beinmineraltetthet ved baseline utviklet osteoporose i løpet av 2-års behandling og kun 1 pasient med osteopeni ved baseline (T score på -1,9) utviklet osteoporose under behandlingsperioden (sentral vurdering).

Resultatene for total BMD i hofte var lignende for resultatene for i lumbalvirvlene, men mindre uttalte

Det var ingen signifikant forskjell mellom behandlingene med hensyn til antall frakturer – 15 % i letrozolgruppen og 17 % i tamoksifengruppen.

Median totalkolesterolverdier i tamoksifengruppen økte med 16 % etter 6 måneder sammenlignet med baseline og denne økningen ble opprettholdt opp til 24 måneder. I letrozolgruppen var totalkolesterolnivåene relativt stabile over tid. Det var en statistisk signifikant forskjell i favør av tamoksifen ved hvert tidspunkt.

Utvidet adjuvantbehandling (MA-17)

I en multisenter, dobbelblind, randomisert, placebokontrollert studie (MA-17) ble over 5100 postmenopausale kvinner med reseptorpositiv eller ukjent primær brystkreft, som hadde avsluttet adjuvant behandling med tamoksifen (4,5 – 6 år), randomisert til enten {Legemidlets navn} eller placebo i 5 år.

Det primære endepunktet var sykdomsfri overlevelse, definert som tiden fra randomisering til tidligste hendelse av lokoregionalt tilbakefall, fjerntliggende metastaser, 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 {Legemidlets navn} signifikant reduserte risikoen for tilbakefall av brystkreft med 42 % sammenlignet med placebo (HR 0,58; 95 % KI 0,45,0,76; $p=0,00003$). Statistisk signifikant nytteverdi mht. sykdomsfri overlevelse ved bruk av letrozol ble observert uavhengig av lymfeknutestatus.

Det var ingen signifikant forskjell mellom behandlingene med hensyn på total overlevelse: ({Legemidlets navn} 51 dødsfall; placebo 62; HR 0,82; 95 % KI 0,56, 1,19; $p=0,29$).

Som en følge av den første interimanalysen fortsatte studien avblindet (dvs. åpen studie) og pasientene i placebogruppen kunne bytte til {Legemidlets navn} i opp til 5 år dersom de ønsket dette. Over 60 % av pasientene (sykdomsfrie ved avblinding) valgte å skifte til {Legemidlets navn}. Sluttanalysen inkluderte 1551 kvinner som byttet fra placebo til {Legemidlets navn} etter en median periode på 31 måneder (variasjonsbredde: 12-106 måneder) etter avsluttet adjuvant behandling med tamoksifen. Median periode for {Legemidlets navn} etter bytte var 40 måneder.

Sluttanalysen utført ved en median oppfølgingstid på 62 måneder bekreftet den signifikante risikoreduksjonen for tilbakefall av brystkreft med {Legemidlets navn}.

Tabell 8 Sykdomsfri total overlevelse (modifisert ITT-populasjon)

	Median oppfølging 28 måneder			Median oppfølging 62 måneder		
	letrozol N=2582	placebo N=2586	HR (95 % KI) ² P value	letrozol N=2582	placebo N=2586	HR (95 % KI) ² P value
Sykdomsfri overlevelse ³						
Hendelser	92 (3,6 %)	155 (6,0 %)	0.58 (0,45, 0,76) 0.00003	209 (8.1 %)	286 (11.1 %)	0.75 (0,63, 0,89)
DFS-rate ved 4 år	94.4%	89.8%		94.4%	91.4%	
Sykdomsfri overlevelse , inkludert dødsfall uansett årsak ³						
Hendelser	122 (4,7 %)	193 (7,5 %)	0,62 (0,49, 0,78)	344 (13,3 %)	402 (15,5 %)	0,89 (0,77, 1,03)
DFS-rate ved 5 år	90,5 %	80,8 %		88,8 %	86,7 %	
Fjernmetastaser						
Hendelser	57 (2,2 %)	93 (3,6 %)	0.61 (0,44, 0,84)	142 (5,5 %)	169 (6,5 %)	0,88 (0,70, 1,10)
Total overlevelse						
Dødsfall	51 (2,0 %)	62 (2,4 %)	0,82 (0,56, 1,19)	236 (9,1 %)	232 (9,0 %)	1.13 (0,95, 1,36)
Dødsfall ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1 %)	170 ⁶ (6,6 %)	0,78 (0,64, 0,96)

HR = hasardratio; KI = konfidensintervall

¹ Da studien ble avblindet i 2003 byttet 1551 pasienter i den randomiserte placebogruppen (60 % av de som kvalifiserte til bytte, dvs. de som var sykdomsfrie) til letrozol ved median 31 måneder etter randomisering. Analysene vist her ignorerer selektiv "cross-over".

² Stratifisert ved reseptorstatus, lymfeknutestatus og tidligere adjuvant kjemoterapi.

³ Protokollens definisjon på sykdomsfri overlevelse hendelser: loko-regionalt tilbakefall, fjernmetastaser eller kontralateral brystkreft.

⁴ Undersøkende analyser som fanget opp oppfølgningstider ved tidspunkt for bytte (hvis det ble gjennomført) i placebogruppen.

⁵ Median oppfølgningstid var 62 måneder.

⁶ Median oppfølgningstid til bytte (hvis det ble gjennomført) var 37 måneder.

I MA-17 substudien av bein hvor kalsium og D-vitamin ble gitt samtidig, ble reduksjon i BMD i forhold til baseline større for {Legemidlets navn} sammenlignet med placebo. Den eneste statistisk signifikante forskjellen var etter 2 år, i total BMD i hofte (median reduksjon på 3,8 % for letrozol mot 2,0 % for placebo)

I MA-17 substudien av lipider var det ingen signifikante forskjeller i total kolesterol eller noen av lipidfraksjonene mellom letrozol og placebo

I substudien av livskvalitet var det ingen signifikante forskjeller mellom behandlingene for fysisk komponent oppsummeringsscore eller mental komponent oppsummeringsscore, eller for noen av domenescorene i SF-36 skalaen. På MENQQL-skalaen, var det signifikant flere kvinner i {Legemidlets navn}-gruppen enn i placebogruppen som ble mest plaget (generelt i det første behandlingsåret) av symptomene som skyldes østrogenmangel, hetetokter og tørr skjede. Symptomene som plaget flest pasienter i begge behandlingsgruppene var verkende muskler, med en signifikant forskjell i favør av placebo.

Neo-adjuvant behandling

En dobbeltblindet studie (P024) ble utført på 337 postmenopausale brystkreftpasienter randomisert til enten {Legemidlets navn} 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 {Legemidlets navn}-gruppen versus 36 % i tamoksifengruppen ($P<0.001$). Dette funnet ble bekreftet med ultralyd ({Legemidlets navn} 35 % vs tamoksifen 25 %, $P=0.04$) og mammografi ({Legemidlets navn} 34 % versus tamoksifen 16 %, $P<0.001$). Totalt 45 % av pasientene i {Legemidlets navn}-gruppen versus 35 % av pasientene i tamoksifengruppen fikk brystbevarende kirurgi. I løpet av de 4 månedene før kirurgibehandling, ble 12 % av pasientene som fikk {Legemidlets navn} og 17 % av pasientene som fikk tamoksifen sykdomsfri progresjon, basert på klinisk vurdering.

Førstelinjebehandling

I en kontrollert, dobbeltblind studie ble {Legemidlets navn} (letrozol) 2,5 mg sammenlignet med tamoksifen 20 mg som førstelinjebehandling hos postmenopausale kvinner med avansert brystkreft. Hos 907 kvinner var letrozol bedre enn tamoksifen med hensyn til tid til progresjon (primært endepunkt), og i samlet objektiv respons, tid til behandlingssvikt, og kliniske fordeler.

Resultatene er oppsummert i tabell 9:

Tabell 9 Resultater etter median oppfølgingstid på 32 måneder

Variabel	Statistikk	{Legemidlets navn} 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% CI for rate)	(28, 36 %)	(17, 25 %)
	Oddsratio		1,78
	(95% CI for odds ratio)		(1,32, 2,40)
	<i>P</i>		0,0002

Tid til progresjon var signifikant lengre, og responsraten signifikant høyere, for letrozol uavhengig av om adjuvant antiøstrogenbehandling var gitt samtidig. Tid til progresjon var signifikant lengre for letrozol uavhengig av dominerende sykdomsfokus. Median tid til progresjon var 12,1 måneder for {Legemidlets navn} og 6,4 måneder for tamoksifen hos pasienter med affeksjon av kun bløtdeler. Hos pasienter med viscerale metastaser var median tid til progresjon 8,3 måneder for {Legemidlets navn} og 4,6 måneder for tamoksifen.

Studien var utformet slik at den for pasienter med progresjon tillot "cross over" til den andre behandlingen eller å avslutte studien. Ca. 50 % av pasientene byttet til den andre behandlingsgruppen, og byttet var nærmest fullstendig ved 36 måneder. Median tid til bytte var 17 måneder (({Legemidlets navn} til tamoksifen) og 13 måneder (tamoksifen til ({Legemidlets navn})).

Bruk av {Legemidlets navn} som førstelinjebehandling ved avansert brystkreft viste en samlet median overlevelse på 34 måneder sammenlignet med 30 måneder for tamoksifen, (logrank-test $p=0,53$, ikke signifikant). Studiens utforming, med hensyn til bytting av behandling ved progresjon, kan forklare hvorfor det ikke ble vist bedre effekt av {Legemidlets navn} 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, i postmenopausale kvinner med fremskreden brystkreft, som tidligere var behandlet med antiøstrogener.

Tiden frem til progresjon var ikke signifikant forskjellig mellom letrozol 2,5 mg og megestrolacetat ($p=0,07$). Det ble observert statistisk signifikante forskjeller til fordel for letrozol 2,5 mg sammenlignet med megestrolacetat i den samlede objektive tumor responsrate (24 % vs. 16 %, $p=0,04$) og i tid til behandlingssvikt ($p=0,04$). Total overlevelse var ikke signifikant forskjellig i de to gruppene ($p=0,2$).

I den andre studien var det ingen signifikante forskjeller i responsfrekvens mellom letrozol 2,5 mg og aminoglutetimid ($p=0,06$). Letrozol 2,5 mg statistisk overlegen aminoglutetimid når det gjelder tid til progresjon ($p=0,008$), tid til behandlingssvikt ($p=0,003$) og total overlevelse ($p=0,002$).

Brystkreft hos menn

Bruk av {Legemidlets navn} hos menn med brystkreft har ikke vært studert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

Alder påvirker ikke farmakokinetikken til letrozol.

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie med 19 frivillige med varierende nyrefunksjon (24 timers kreatininclearance på 9-116 ml/min) ble det ikke funnet noen effekt på farmakokinetikken til letrozol etter en enkeltdose på 2,5 mg.

Nedsatt leverfunksjon

I en tilsvarende studie på frivillige med varierende leverfunksjon, var gjennomsnittlige AUC verdier hos individer med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score B) 37 % høyere enn hos normale individer, men likevel innenfor området sett hos individer med normal leverfunksjon. I en studie som sammenlignet farmakokinetikken av letrozol etter en enkel oral dose hos 8 pasienter med levercirrhose og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score C) med farmakokinetikken av letrozol hos friske frivillige (N=8), økte AUC og halveringstiden med henholdsvis 95 og 187 %. {Legemidlets navn} bør derfor gis med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og etter en grundig vurdering av potensiell risiko/nytte for slike pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

Hverken *in vitro* og *in vivo* studier av det mutagene potensiale til letrozol har ikke vist noe tegn på genotoksitet

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

Etter oral administrering av letrozol til drektige rotter ble det observert en svak økning i insidens av føtale misdannelser blant dyrene som ble behandlet.

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

[Fylles ut nasjonalt]

6.2 Uforlikeligheter

[Fylles ut nasjonalt]

6.3 Holdbarhet

[Fylles ut nasjonalt]

6.4 Oppbevaringsbetingelser

[Fylles ut nasjonalt]

6.5 Emballasje (type og innhold)

[Fylles ut nasjonalt]

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

[Fylles ut nasjonalt]

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/ SISTE FORNYELSE

[Fylles ut nasjonalt]

10. OPPDATERINGSDATO

[Fylles ut nasjonalt]

PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: Informasjon til brukeren

{Legemidlets navn} og andre berørte navn (se Vedlegg I) styrke legemiddelform
[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

Letrozol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva {Legemidlets navn} er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker {Legemidlets navn}
3. Hvordan du bruker {Legemidlets navn}
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer {Legemidlets navn}
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva {Legemidlets navn} er og hva det brukes mot

Hva {Legemidlets navn} er og hvordan det virker

{Legemidlets navn} inneholder et aktivt stoff som kalles letrozol. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles aromatasehemmere. Det er en hormonell (eller "endokrin") brystkreftbehandling. Vekst av brystkreft stimuleres ofte av østrogener, som er kvinnelige kjønns hormoner. {Legemidlets navn} reduserer mengden østrogen ved å blokkere et enzym ("aromatase") som er involvert i produksjon av østrogener og derfor kan blokkere den veksten av brystkreften som trenger østrogener for å vokse. Som følge av dette vokser tumorcellene saktere eller stopper å vokse og/eller spre seg til andre deler av kroppen.

Hva {Legemidlets navn} brukes mot

{Legemidlets navn} brukes for å behandle brystkreft hos kvinner som har gjennomgått menopause, dvs. sluttet å menstruere.

Det brukes for å forhindre at brystkreft kommer tilbake. Det kan brukes som en første behandling før brystkreftoperasjon dersom operasjon ikke er et alternativ, eller det kan brukes som første behandling etter brystoperasjonen eller etter fem års behandling med tamoksifen. {Legemidlets navn} kan også brukes for å forhindre spredning av brystsvulstene til andre deler av kroppen hos pasienter med avansert brystkreft

Hvis du har spørsmål om hvordan {Legemidlets navn} virker eller hvorfor du får dette legemidlet, spør legen din eller på apoteket.

2. Hva du må vite før du bruker {Legemidlets navn}

Følg legens instruksjoner nøye. De kan være annerledes enn den generelle informasjonen i dette pakningsvedlegget.

Bruk ikke {Legemidlets navn}

- Dersom du er allergisk overfor letrozol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette

- legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- hvis du har menstruasjonssyklus, dvs. dersom du ikke har passert overgangsalderen,
- hvis du er gravid,
- hvis du ammer.

Dersom noen av disse tilstandene gjelder deg, **skal du ikke ta legemidlet og snakke med legen din.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker {Legemidlets navn}

- hvis du har en alvorlig nyresykdom,
- hvis du har en alvorlig leversykdom,
- hvis du har hatt benskjørhet eller benbrudd (se også ”Oppfølging under {Legemidlets navn}-behandlingen” under pkt. 3).

Informér legen din dersom noen av disse tilstandene gjelder deg. Legen din vil ta hensyn til dette når du får {Legemidlets navn}.

Barn og ungdom (under 18 år)

Barn og ungdom bør ikke bruke dette legemidlet.

Eldre (65 år eller eldre)

Personer på 65 år eller eldre kan bruke samme dose av denne medisinen som andre voksne.

Andre legemidler og {Legemidlets navn}

Rådfør deg alltid med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet amming og fertilitet

- Du skal kun ta {Legemidlets navn} dersom du har passert overgangsalderen. Legen din skal snakke med deg om bruk av effektiv prevensjon siden du fortsatt kan bli gravid under behandling med {Legemidlets navn}.
- Du må ikke ta {Legemidlets navn} dersom du er gravid eller ammer fordi det kan skade barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg svimmel, trett, søvnig eller generelt uvel skal du ikke kjøre eller bruke maskiner eller verktøy før du føler deg normal igjen.

{Legemidlets navn} inneholder laktose

{Legemidlets navn} inneholder laktose (melkesukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker {Legemidlets navn}

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek dersom du er usikker.

Den vanlige dosen er en tablett {Legemidlets navn} en gang daglig. Dersom du tar {Legemidlets navn} til samme tidspunkt hver dag vil det bli lettere for deg å huske å ta tablett.

Tabletten kan tas med eller uten mat og skal svelges hele med et glass vann eller annen væske.

Hvor lenge skal du ta {Legemidlets navn}

Fortsett å ta {Legemidlets navn} hver dag så lenge legen din sier det. Du kan behøve å ta det i flere måneder eller til og med år. Snakk med legen din dersom du lurer på hvor lenge du skal ta {Legemidlets navn}.

Oppfølging under {Legemidlets navn}-behandling

Du bør bare ta dette legemidlet under nøye medisinsk oppfølging. Legen din vil undersøke tilstanden din regelmessig for å sjekke om behandlingen har riktig effekt.

{Legemidlets navn} kan forårsake porøse eller svake bein (beinskjørhet) på grunn av reduksjon av mengden østrogen i kroppen din. Legen din kan bestemme at du må få utført en måling av beintetthet (en måte å osteoporose må) før, under eller etter behandling.

Hvis du tar for mye av {Legemidlets navn}

Hvis du har fått i deg for mye {Legemidlets navn}, eller hvis noen andre ved uhell har tatt tablettene dine, rådfør deg med lege eller sykehus med en gang. Vis dem pakningen med tabletter. Medisinsk behandling kan være nødvendig.

Hvis du har glemt å ta {Legemidlets navn}

- Dersom det er like før tid for neste dose (dvs. innen 2 eller 3 timer) skal du hoppe over den glemte dosen og ta neste dose til planlagt tid.
- Ellers skal du ta dosen så snart du husker det og deretter ta den neste dosen til normal tid.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med {Legemidlets navn}

Du må ikke slutte å ta {Legemidlets navn} hvis ikke legen din sier at du skal gjøre det. Se også avsnittet ”Hvor lenge skal du ta {Legemidlets navn}” over.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan {Legemidlets navn} forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste bivirkningene er milde til moderate og vil vanligvis forsvinne etter noen få dager eller få uker av behandlingen.

Noen av disse bivirkningene, for eksempel hetetokter, håravfall eller vaginal blødning kan være en følge av østrogenmangelen i kroppen din.

Du må ikke bli urolig på grunn av denne listen med mulige bivirkninger. Det er ikke sikkert du vil oppleve noen av dem.

Noen bivirkninger kan være alvorlige:

Sjeldne eller mindre vanlige bivirkninger (dvs. at de kan påvirke mellom 1 og 100 av 10 000 pasienter):

- Svakheter, lammelse eller følelsesløshet i en hvilken som helst del av kroppen (spesielt armer eller ben), tap av koordinasjon, kvalme eller problemer med å snakke eller puste (symptomer på en hjernesykdom, dvs. slag).
- Åndenød, brystsmerte, besvimelse, rask puls, blåaktig misfarging av huden eller plutselige smerter i armer eller ben eller føtter (symptomer på en blodpropp).
- Hevelse og rødhet langs et blodkar, som er svært ømt og eventuelt smertefullt ved berøring.
- Alvorlig feber, frysninger eller munnsår på grunn av infeksjoner (mangel på hvite blodceller).
- Alvorlig vedvarende tåkesyn.

Informér legen din umiddelbart dersom du opplever noen av bivirkningene nevnt over.

Du bør også informere legen din umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer under behandling med {Legemidlets navn}:

- Opphovning hovedsakelig av ansikt og hals (symptomer på allergisk reaksjon).
- Gulffarge i huden og øynene, kvalme, manglende matlyst, mørk urin (symptomer på hepatitt).

- Utslett, rød hud, blemmer på leppene, øynene eller munnen, hudavskalling, feber (symptomer på hudlidelse).

Noen bivirkninger er svært vanlige. Disse bivirkningene kan påvirke flere enn 10 av 100 pasienter.

- Hetetokter
- Økt kolesterolnivå (hyperkolesterolemi)
- Tretthet
- Økt svetting
- Skjelett- og leddsmerter (artralgia)

Informer legen din dersom noen av disse påvirker deg i stor grad.

Noen bivirkninger er vanlige. Disse bivirkningene kan påvirke mellom 1 og 10 av 100 pasienter.

- Utslett
- Hodepine
- Svimmelhet
- Utilpassethet (generell følelse av å være uvel)
- Mage- og tarmsykdommer, slik som kvalme, oppkast, fordøyelsesbesvær, forstoppelse, diaré
- Økt eller redusert appetitt
- Muskelsmerter
- Mer porøst eller ødelagt skjelett (benskjørhet) som av og til medfører beinbrudd (se også "Oppfølging under {Legemidlets navn}-behandlingen" under pkt. 3)
- Hevelse i armer, hender, føtter, ankler (ødemer)
- Tristhetsfølelse (depresjon)
- Vektøkning
- Håravfall
- Økt blodtrykk (hypertensjon)
- Magesmerter
- Tørr hud
- Vaginalblødning

Informer legen din dersom noen av disse påvirker deg i stor grad.

Andre bivirkninger er mindre vanlige. Disse bivirkningene kan påvirke mellom 1 og 10 av 1000 pasienter.

- Nevrologiske sykdommer, slik som angst, nervøsitet, irritabilitet, sløvheter, hukommelsesproblemer, søvnighet, søvnløshet
- Impairment of sensation, especially that of touch
- Øyesykdommer, slik som tåkesyn, irritasjon
- Hjertebank, høy puls
- Hudsykdommer, slik som kløe (urtikaria)
- Vaginal utflod eller tørrhet
- Stive ledd (artritt)
- Brystsmerter
- Feber
- Tørste, smaksforstyrrelser, munntørrhet
- Tørre slimhinner
- Vektreduksjon
- Urinveisinfeksjon, hyppigere vannlating
- Hoste
- Forhøyet nivå av leverenzymmer

Informer legen din dersom noen av disse påvirker deg i stor grad.

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. Hvordan du oppbevarer {Legemidlets navn}

[Fylles ut nasjonalt]

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av {Legemidlets navn}

- Virkestoff er letrozol. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg letrozol.
- Andre innholdsstoffer er [Fylles ut nasjonalt]

Hvordan {Legemidlets navn} ser ut og innholdet i pakningen

[Fylles ut nasjonalt]

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Dette legemidlet er godkjent i EØS-landene med følgende navn:

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

[Fylles ut nasjonalt]