

Bilaga III

Produktresumé, märkning och bipacksedel

Observera: Denna produktresumé, märkning och bipacksedel är den version som gäller vid tidpunkten för kommissionsbeslutet.

Efter kommissionsbeslutet kommer medlemsstaternas behöriga myndigheter, i samarbete med referensmedlemsstaten att uppdatera produktinformationen efter behov. Därför behöver denna produktresumé, märkning och bipacksedel inte nödvändigtvis representera den aktuella texten.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

{Läkemedlets namn} och associerade namn (se bilaga I) styrka läkemedelsform
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

[Kompletteras nationellt]

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

[Kompletteras nationellt]

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Adjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med tidig hormonreceptorpositiv invasiv bröstcancer.
- Förlängd adjuvant behandling vid hormonberoende tidig invasiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som tidigare behandlats med standard adjuvant tamoxifenbehandling i 5 år.
- Primärbehandling av hormonberoende avancerad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor.
- Avancerad bröstcancer efter recidiv eller vid progredierande sjukdom hos kvinnor i naturlig eller artificiellt inducerad postmenopausal endokrin status, som tidigare har behandlats med antiöstrogen.
- Neoadjuvant behandling av postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv, HER-2-negativ bröstcancer hos vilka kemoterapi inte är lämplig och omedelbar kirurgi inte är indicerad.

Effekt har inte påvisats hos patienter med negativ hormonreceptorstatus.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och äldre patienter

Den rekommenderade dosen av {läkemedlets namn} är 2,5 mg en gång dagligen. Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Hos patienter med avancerad eller metastaserad cancer bör behandling med {läkemedlets namn} pågå tills tumörprogression påvisas.

Vid adjuvant och förlängd adjuvant behandling bör behandling med {läkemedlets namn} pågå under 5 år eller tills tumörrecidiv inträffar, beroende på vad som inträffar först.

Vid adjuvant behandling kan även sekventiell behandling övervägas (dvs. letrozol i 2 år följt av tamoxifen i 3 år) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Neoadjuvant behandling med {läkemedlets namn} kan pågå i 4 till 8 månader för att uppnå optimal tumörminskning. Om svaret är otillfredsställande, bör behandling med {läkemedlets namn} avbrytas och operation planeras och/eller ytterligare behandlingsalternativ diskuteras med patienten.

Pediatrisk population

{Läkemedlets namn} är inte avsett för barn och ungdomar. Säkerhet och effekt för {läkemedlets namn} för barn i åldern upp till 17 år har inte ännu fastställts. Begränsade data är tillgängliga och ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av {läkemedlets namn} krävs hos patienter med njurinsufficiens och kreatininclearance ≥ 10 ml/min. Det finns inte tillräckligt med data tillgängligt för att ge doseringsrekommendationer vid nedsatt njurfunktion när kreatininclearance är lägre än 10 ml/min (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av {läkemedlets namn} krävs hos patienter med mild till måttlig leverinsufficiens (Child-Pugh A eller B). Det finns inte tillräckligt med data för patienter med grav leverfunktionsnedsättning. Patienter med grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C) måste följas noggrant (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

{Läkemedlets namn} ska tas peroralt och kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Premenopausal endokrin status
- Graviditet (se avsnitt 4.6)
- Amning (se avsnitt 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Menopausal status

Hos patienter med oklar menopausal status måste luteiniserande hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) och/eller östradiolnivåer utvärderas innan behandling med {läkemedlets namn} påbörjas. Endast kvinnor med postmenopausal endokrin status bör ges {läkemedlets namn}.

Nedsatt njurfunktion

{Läkemedlets namn} har inte undersökts hos tillräckligt många patienter med kreatininclearance under 10 ml/min. Den potentiella risken/nyttan för sådana patienter ska övervägas noga innan {läkemedlets namn} ges.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med grav leverfunktionsnedsättning (Child-PughC) var den systemiska exponeringen och terminala halveringstiden ungefär fördubblad jämfört med friska frivilliga. Sådana patienter ska därför följas noggrant (se avsnitt 5.2).

Effekter på benvävnad

{Läkemedlets namn} är ett potent östrogensänkande preparat. Kvinnor med tidigare frakturer och/eller osteoporos eller med ökad risk för osteoporos ska få en vederbörlig bentäthetsutvärdering innan adjuvant eller förlängd adjuvant behandling påbörjas, samt regelbundet följas upp under och efter behandlingen med letrozol. Behandling eller profylax av osteoporos bör sättas in vid behov och därefter följas noggrant. Vid adjuvant behandling kan även sekventiell behandling (letrozol i 2 år följt av tamoxifen i 3 år) övervägas utifrån patientens riskprofil (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.1).

Andra varningar

Samtidig administrering av {läkemedlets namn} och tamoxifen, andra antiöstrogener eller östrogeninnehållande behandlingar bör undvikas eftersom dessa substanser kan minska letrozols farmakologiska verkan (se avsnitt 4.5).

Eftersom tablettarna innehåller laktos, bör patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd inte använda {läkemedlets namn}: galaktosintolerans, allvarlig laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Metabolism av letrozol medieras delvis av CYP2A6 och CYP3A4. Cimetidin, en svag, ospecifik hämmare av CYP450-enzym, påverkade inte plasmakoncentrationerna av letrozol. Effekten av potenta CYP450-hämmare är okänd.

Det finns ännu ingen klinisk erfarenhet av användningen av {läkemedlets namn} i kombination med östrogener eller andra cancerläkemedel än tamoxifen. Tamoxifen, andra antiöstrogener eller östrogeninnehållande behandlingar kan minska letrozols farmakologiska verkan. Det har dessutom visats att samtidig administrering av tamoxifen och letrozol leder till betydligt sänkta plasmakoncentrationer av letrozol. Samtidig administrering av letrozol och tamoxifen, andra antiöstrogener eller östrogener bör undvikas.

In vitro hämmar letrozol cytokrom P450-isoenzymerna 2A6 och, i viss mån, 2C19 men den kliniska betydelsen av detta är okänd. Försiktighet ska därför iakttagas vid samtidig administrering av letrozol och läkemedel vars nedbrytning huvudsakligen är beroende av dessa isoenzymer och vars terapeutiska bredd är liten (t.ex. fenytoin, klopido-rel).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Perimenopausala kvinnor eller kvinnor som kan bli gravida

{Läkemedlets namn} ska endast användas till kvinnor med klart etablerad postmenopausal status (se avsnitt 4.4). Eftersom det finns rapporter om kvinnor som har fått tillbaka ovariell funktion under behandling med {läkemedlets namn} trots en klart postmenopausal status vid behandlingsstart, måste läkaren vid behov diskutera lämpliga preventivmetoder med patienten.

Graviditet

Baserat på erfarenhet från människa, hos vilka enstaka fall av kongenitala missbildningar (labiafusion, tvetydiga genitalier) har förekommit, kan {läkemedlets namn} orsaka kongenitala missbildningar när det ges under graviditeten. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

{Läkemedlets namn} är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Amning

Det är okänt om letrozol och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

{Läkemedlets namn} är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Letrozol verkar farmakologiskt genom att via aromatashämning minska produktionen av östrogen. Hos premenopausala kvinnor leder hämning av östrogensyntesen till att nivåerna av gonadotropin (LH, FSH) ökar. Ökade FSH-nivåer stimulerar i sin tur follikeltillväxt och kan inducera ovulation.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

{Läkemedlets namn} har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom trötthet och yrsel har observerats vid användning av {läkemedlets namn} och somnolens har rapporterats som mindre vanligt, rekommenderas försiktighet vid framförande av fordon och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsfrekvenserna för {läkemedlets namn} baseras huvudsakligen på data från kliniska studier.

Biverkningar sågs hos upp till cirka en tredjedel av de patienter som behandlades med {läkemedlets namn} för metastaserad sjukdom och hos cirka 80 % av patienterna som fick adjuvant behandling eller förlängd adjuvant behandling. De flesta biverkningarna uppträdde under de första behandlingsveckorna.

De vanligast förekommande biverkningarna i kliniska studier var blodvallningar, hyperkolesterolemi, artralgi, trötthet, ökad svettning och illamående.

Övriga andra biverkningar som kan förekomma med {läkemedlets namn} är: skelettrelaterade biverkningar såsom benskörhet och/eller benfrakturer och kardiovaskulära biverkningar (inklusive cerebrovaskulära och tromboemboliska). Förekomsten av dessa biverkningar anges i tabell 1.

Biverkningar i tabellform

Biverkningsfrekvenserna för {läkemedlets namn} baseras huvudsakligen på data från kliniska studier.

Läkemedelsbiverkningarna i tabell 1 har rapporterats vid kliniska prövningar och efter försäljningsgodkännande av {läkemedlets namn}:

Tabell 1

Biverkningarna är rangordnade efter frekvens, med den vanligast förekommande först, enligt följande: mycket vanliga $\geq 10\%$, vanliga $\geq 1\%$ till $<10\%$, mindre vanliga $\geq 0.1\%$ till $<1\%$, sällsynta $\geq 0.01\%$ till $<0.1\%$, mycket sällsynta $<0.01\%$, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: Urinvägsinfektion

Neoplasier; benigna, maligna och ospecifierade (samt cystor och polyper)

Mindre vanliga: Tumörsmärta¹

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: Leukopeni

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Anafylaktisk reaktion

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: Hyperkolesterolemi

Vanliga: Anorexi, ökad aptit

Psykiska störningar

Vanliga: Depression

Mindre vanliga: Ångest (inklusive nervositet) irritabilitet

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk, yrsel.

Mindre vanliga: Sömnighet, sömnlöshet, minnesförsämring, dysestesi (inklusive parestesi, hypoestesi), smakförändring, cerebrovaskulär sjukdom

Ögon

Mindre vanliga: Katarakt, ögonirritation, dimsyn

Hjärtat

Mindre vanliga: Palpitationer¹ takykardi, ischemisk hjärtsjukdom (inklusive debut av eller förvärrad kärlkramp, kärlkramp som kräver kirurgi, hjärtinfarkt och myokardiell ischemi)

Blodkärl

Mycket vanliga: Blodvallningar

Vanliga: Hypertoni

Mindre vanliga: Tromboflebit (inklusive ytlig och djup tromboflebit)

Sällsynta: Lungemboli, arteriell trombos, cerebrovaskulär infarkt

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné, hosta

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående, dyspepsi¹, förstoppning, buksmärta, diarré, kräkning

Mindre vanliga: Muntorrhet, stomatit¹

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Förhöjda leverenzymmer

Ingen känd Hepatit

frekvens:

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: Ökad svettning

Vanliga: Alopeci, hudutslag (inklusive erytemiskt, makulopapulöst, psoriasisliknande och vesikulärt utslag), torr hud

Mindre vanliga: Klåda, urtikaria

Ingen känd Anafylaktisk reaktion, angioödem, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme

frekvens:

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket vanliga: Artralgi

Vanliga: Myalgi, skelettsmärta¹, osteoporos, frakturer

Mindre vanliga: Artrit

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: Ökad miktionsfrekvens

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Vaginalblödning

Mindre vanliga: Vaginalflytning, vaginaltorrhet, bröstsmärta

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Trötthet (inklusive asteni, sjukdomskänsla)

Vanliga: Perifert ödem

Mindre vanliga: Generaliserat ödem, torra slemhinnor, törst, feber

Undersökningar

Vanliga: Viktökning

Mindre vanliga: Viktminskning

¹ Biverkningar som enbart rapporterats vid metastaserad sjukdom.

För vissa biverkningar har påtagliga skillnader i den rapporterade frekvensen observerats vid adjuvant behandling. Följande tabeller innehåller information om signifikanta skillnader vid monoterapi med {läkemedlets namn} kontra tamoxifen och vid sekventiell behandling med {läkemedlets namn} och tamoxifen:

Tabell 2 Adjuvant behandling med {läkemedlets namn} i monoterapi mot tamoxifen i monoterapi – biverkningar med signifikanta skillnader

	{Läkemedlets namn}, incidens	Tamoxifen, incidens
Benfraktur	10,1% (13,8%)	7,1% (10,5%)
Benskörhet	5,1% (5,1%)	2,7% (2,7%)
Tromboemboliska biverkningar	2,1 % (2,9%)	3,6 % (4,5%)
Hjärtinfarkt	1,0 % (1,5%)	0,5 % (1,0%)
Endometriell hyperplasi / endometrie cancer	0,2 % (0,4%)	2,3 % (2,9%)
Obs! Behandlingstiden var 60 månader i median. Rapportperioden inkluderar behandlingstiden plus 30 dagar efter avslutad behandling. Procentandelen inom parentes anger biverkningsfrekvenser när som helst efter randomisering, inklusive efter perioden med studiebehandling. Mediantiden för uppföljning var 73 månader.		

Tabell 3 Sekventiell behandling mot {läkemedlets namn} i monoterapi – biverkningar med signifikanta skillnader

	{Läkemedlets namn} monoterapi	{Läkemedlets namn}->tamoxifen	Tamoxifen-> {läkemedlets namn}
Benfrakturer	9,9%	7,6%*	9,6%
Proliferativ endometriesjukdom	0,7%	3,4%**	1,7%**
Hyperkolesterolemi	52,5%	44,2%*	40,8%*
Blodvallningar	37,7%	41,7%**	43,9%**
Vaginalblödning	6,3%	9,6%**	12,7%**
* Signifikant färre med {läkemedlets namn} i monoterapi ** Signifikant fler med {läkemedlets namn} i monoterapi Obs! Rapportperioden är behandlingstiden eller inom 30 dagar från avslutad behandling			

Beskrivning av valda biverkningar

Hjärtat

Vid adjuvant behandling har följande biverkningar, utöver de data som presenteras i tabell 2, rapporterats för {läkemedlets namn} respektive tamoxifen (under en behandlingstid på 60 månader i median plus 30 dagar): kärlkramp som kräver kirurgi (1,0% mot 1,0%), hjärtsvikt (1,1% mot 0,6%), hypertoni (5,6% mot 5,7%), cerebrovaskulär sjukdom/transient ischemisk attack (2,1% mot 1,9%).

Vid förlängd adjuvant behandling har följande biverkningar rapporterats för {läkemedlets namn} (behandlingstid 5 år i median) respektive placebo (behandlingstid 3 år i median): kärlkramp som kräver kirurgi (0,8% mot 0,6%), nydebuterad eller förvärrad kärlkramp (1,4% mot 1,0%), hjärtinfarkt (1,0% mot 0,7%), tromboemboliska biverkningar* (0,9% mot 0,3%), stroke/transient ischemisk attack* (1,5% mot 0,8%).

För biverkningar markerade med * var skillnaden mellan de två behandlingsgrupperna statistiskt signifikant.

Skeletala systemet

Se tabell 2 för data om skelettrelaterade biverkningar vid adjuvant behandling.

Vid förlängd adjuvant behandling inträffade frakturer eller osteoporos hos signifikant fler patienter som behandlades med {läkemedlets namn} (benfrakturer 10,4% och osteoporos 12,2%) jämfört med placebo (5,8% och 6,4%). Behandlingstiden var i median 5 år för {läkemedlets namn} och 3 år för placebo.

4.9 Överdoser

Enstaka fall av överdosering av {läkemedlets namn} har rapporterats.

Det finns ingen känd behandling. Behandlingen bör vara symtomatisk och understödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrin terapi. Antihormoner och relaterade medel: aromatashämmare, ATC-kod: L02BG04.

Farmakodynamiska effekter

I de fall där tillväxten av tumörvävnad är beroende av östrogen och där endokrin terapi används är elimination av östrogenmedierade tillväxtstimuli en förutsättning för tumörrespons. Hos postmenopausala kvinnor bildas östrogen huvudsakligen genom aktivitet av enzymet aromatas, som

omvandlar androgener från binjuren, främst androstendion och testosteron, till östron och östradiol. Östrogensyntesen i perifer vävnad och i tumören kan därför undertryckas genom specifik hämning av enzymet aromatas.

Letrozol är en icke-steroid aromatashämmare. Letrozol hämmar enzymet aromatas genom kompetitiv bindning till hemgrupper i aromatascytokrom-P450, vilket resulterar i en minskning av östrogensyntesen i all vävnad där den förekommer.

Hos friska postmenopausala kvinnor reduceras serumnivåerna av östron och östradiol med 75 %, 78 % och 78% efter enkeldoser på 0,1 mg, 0,5 mg respektive 2,5 mg letrozol. Maximal hämning uppnås inom 48-78 timmar.

Hos postmenopausala patienter med avancerad bröstcancer sjunker plasmakoncentrationerna av östradiol, östron och östronsulfat med 75-95% av utgångsvärdet hos alla behandlade patienter efter dygnsdoser på 0,1 mg till 5 mg. Efter doser på 0,5 mg och högre ligger i många fall värdena på östron och östronsulfat under analysmetodernas detektionsgräns, vilket antyder att en kraftigare östrogenhämning uppnås med dessa doser. Östrogensuppressionen kvarstod under hela behandlingen hos samtliga patienter.

Letrozol hämmar mycket specifikt aromatasaktiviteten. Hämning av binjurens steroidsyntes har inte observerats. Inga kliniskt relevanta förändringar av plasmakoncentrationen av kortisol, aldosteron, 11-deoxikortisol, 17-hydroxiprogesteron eller ACTH, eller av plasmareninaktiviteten har observerats hos postmenopausala patienter som behandlats med dygnsdoser på 0,1-0,5 mg letrozol. Vid ACTH-stimulering utförd efter 6 och 12 veckors behandling med dagliga doser på 0,1 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg och 5 mg kunde ingen minskning av aldosteron- eller kortisolproduktionen påvisas. Substitution med glukokortikoider är följaktligen inte nödvändig.

Inga förändringar i plasmakoncentrationen av androgener (androstendion och testosteron) har observerats hos friska postmenopausala kvinnor efter engångsdos på 0,1 mg, 0,5 mg och 2,5 mg letrozol. Detsamma gäller plasmakoncentrationen av androstendion hos postmenopausala patienter som dagligen behandlats med doser på 0,1-5 mg. Detta indikerar att blockaden av östrogenbiosyntesen inte leder till ackumulering av androgena prekursorer. Plasmanivåerna av LH och FSH påverkas inte av letrozol, inte heller tyreoidfunktionen mätt med TSH, T4 och T3-upptag.

Adjuvant behandling

Studie BIG 1-98

BIG 1-98 var en dubbelblind multicenterstudie där över 8 000 postmenopausala kvinnor med tidig hormonreceptorpositiv bröstcancer randomiserades till någon av följande behandlingar:

- A. Tamoxifen under 5 år
- B. {Läkemedlets namn} under 5 år
- C. Tamoxifen under 2 år följt av {läkemedlets namn} under 3 år
- D. {läkemedlets namn} under 2 år följt av tamoxifen under 3 år.

Det primära effektmåttet var sjukdomsfri överlevnad (DFS). De sekundära effektmåttarna var tid till fjärrmetastaser (TDM), fjärrmetastasfri överlevnad (DDFS), total överlevnad (OS), systemisk sjukdomsfri överlevnad (SDFS), invasiv kontralateral bröstcancer och tid till återfall i bröstcancer.

Effekten vid en uppföljningstid på 26 respektive 60 månader i median

Data i tabell 4 visar resultaten från den primära huvudanalysen baserat på data från monoterapigrupperna (A och B) samt data från de två grupper där byten skedde (C och D) med en behandlingstid på 24 månader i median och medianuppföljning på 26 månader och en behandlingstid på 32 månader i median och medianuppföljning på 60 månader.

5-års DFS-frekvens var 84% för {läkemedlets namn} och 81,4% för tamoxifen.

Tabell 4 Primär huvudanalys: Sjukdomsfri och total överlevnad vid medianuppföljning i 26 månader och medianuppföljning i 60 månader (ITT-population)

	Primär huvudanalys					
	Medianuppföljning 26 månader			Medianuppföljning 60 månader		
	{Läkemedlets namn} N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% CI) P	{Läkemedlets namn} N=4003	Tamoxifen N=4007	HR ¹ (95% CI) P
Sjukdomsfri överlevnad (primär) – händelser (protokolldefinition ²)	351	428	0,81 (0,70; 0,93) 0,003	585	664	0,86 (0,77; 0,96) 0,008
Total överlevnad (sekundär)	166	192	0,86 (0,70; 1,06)	330	374	0,87 (0,75; 1,01)
Antal dödsfall						

HR = hazard ratio; CI = konfidensintervall

¹ Logrank test, stratifierad för randomiseringsalternativ och användning av kemoterapi (ja/nej)

² DFS-händelser: lokalt-regionalt recidiv, fjärrmetastaser, invasiv kontralateral bröstcancer, annan primär malignitet (ej bröstcancer), icke cancerrelaterad död oavsett orsak.

Resultat vid monoterapi med en medianuppföljning på 73 månader (endast monoterapiarmen)

Långtidseffekten av {läkemedlets namn} i monoterapi jämfört med tamoxifen i monoterapi (mediantid för adjuvant behandling: 5 år) redovisas nedan, tabell 5.

Tabell 5 Monoterapiresultat: Sjukdomsfri och total överlevnad vid en medianuppföljning på 73 månader (ITT-population)

	{Läkemedlets namn} N=2463	Tamoxifen N=2459	Hazard Ratio ¹ (95% CI)	P-värde
Sjukdomsfri överlevnad (primärt) ²	509	565	0,88 (0,78; 0,99)	0,03
Tid till fjärrmetastaser (sekundärt)	257	298	0,85 (0,72; 1,00)	0,045
Total överlevnad (sekundärt) – dödsfall	303	343	0,87 (0,75; 1,02)	0,08
Censurerad analys av DFS ³	509	543	0,85 (0,75; 0,96)	
Censurerad analys av OS ³	303	338	0,82 (0,70; 0,96)	

¹ Logrank test, stratifierad för randomiseringsalternativ och användning av kemoterapi (ja/nej)

² DFS-händelser: lokalt-regionalt recidiv, fjärrmetastaser, invasiv kontralateral bröstcancer, annan primär malignitet (ej bröstcancer), icke cancerrelaterad död oavsett orsak.

³ Observationer i tamoxifengruppen censurerade vid tidpunkten för byte till letrozol

Resultat vid sekventiell behandling (STA)

Analysen av sekventiell behandling (Sequential Treatments Analysis, STA) tar upp den andra primära frågeställningen i BIG 1-98, nämligen den om sekventiell behandling med tamoxifen och letrozol är bättre än monoterapi. Det fanns inga signifikanta skillnader i DFS, OS, SDFS eller DDFS från bytet med hänsyn till monoterapi (tabell 6).

Tabell 6 Resultat för sjukdomsfri överlevnad vid sekventiell behandling med letrozol som initial endokrin terapi (STA-S)

	N	Antal händelser ¹	Hazard ratio ²	(97,5 % konfidensintervall)	Cox-modell P-värde
[Letrozol →]Tamoxifen	1460	160	0,92	(0,72; 1,17)	0,42
Letrozol	1463	178			

1 Protokolldefinition, inklusive annan icke bröstcancer primär malignitet, efter byte/efter två år

2 Justerat för användning av kemoterapi

Det fanns inga signifikanta skillnader i DFS, OS, SDFS eller DDFS i något av STA-resultaten från randomisering vid parvisa jämförelser (tabell 7).

Tabell 7 Resultat för sjukdomsfri överlevnad vid sekventiell behandling (ITT STA) från randomisering (STA-R)

	Letrozol → Tamoxifen	Letrozol
Antal patienter	1540	1546
Antal patienter med DFS-händelser (protokolldefinition)	236	248
Hazard ratio ¹ (99% CI)	0,96 (0,76; 1,21)	
	Letrozol → Tamoxifen	Tamoxifen ²
Antal patienter	1540	1548
Antal patienter med DFS-händelser (protokolldefinition)	236	269
Hazard ratio ¹ (99% CI)	0,87 (0,69; 1,09)	
¹ Justerat för användning av kemoterapi (ja/nej)		
² 624 patienter (40%) valde att byta från tamoxifen till letrozol efter studiens avblindning 2005		

Studie D2407

Studie D2407 är en öppen, randomiserad multicenterstudie av säkerheten efter försäljningsgodkännande med syftet att jämföra effekterna av adjuvant behandling med letrozol och tamoxifen på bentätheten (BMD) och serumlipidprofiler. Totalt 262 patienter tilldelades antingen letrozol i 5 år eller tamoxifen i 2 år följt av letrozol i 3 år.

Efter 24 månader sågs en statistiskt signifikant skillnad avseende primärt effektmått. Bentätheten i ländryggen (L2-L4) minskade med 4,1% för letrozol och ökade med 0,3% för tamoxifen (median).

Ingen patient med normal bentäthet vid studiestart utvecklade osteoporos efter 2 års behandling och endast en patient med osteopeni vid studiestart (T-poäng -1,9) utvecklade osteoporos under behandlingsperioden (bedömning via central granskning).

Resultaten för total bentäthet i höft var jämförbara med dem för ländryggen, men mindre uttalade.

Efter 2 år sågs ingen signifikant skillnad mellan behandlingarna avseende andel frakturer, 15% för letrozol och 17% för tamoxifen.

Medianvärden för kolesterolnivåer i tamoxifengruppen sjönk med 16% efter 6 månader jämfört med utgångsvärdena och denna sänkning bibehölls vid senare besök fram till månad 24. I letrozolgruppen

var de totala kolesterolnivåerna tämligen stabila över tid, vilket innebär en statistiskt signifikant skillnad till fördel för tamoxifen vid denna tidpunkt.

Förlängd adjuvant behandling (MA-17)

I en dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad multicenterstudie (MA-17) med fler än 5 100 postmenopausala kvinnor med primär bröstcancer där receptorstatus var positiv eller okänd, randomiserades patienterna, vilka hade slutförd adjuvant behandling med tamoxifen (4,5 till 6 år), till antingen {läkemedlets namn} eller placebo i 5 år.

Det primära effektmåttet var DFS, definierat som tiden för första händelse av lokalt-regionalt recidiv, fjärrmetastaser eller kontralateral bröstcancer.

Den första planerade interimsanalysen utfördes vid en uppföljningstid på cirka 28 månader i median (25% av patienterna följdes upp i minst 38 månader) och visade att {läkemedlets namn} signifikant minskade risken för återfall i bröstcancer med 42% jämfört med placebo (HR 0,58, 95% CI 0,45; 0,76, P=0,00003). Denna nytta till fördel för letrozol observerades oavsett nodal status. Det fanns ingen signifikant skillnad i total överlevnad: ({läkemedlets namn} 51 dödsfall; placebo 62; HR 0,82; 95% CI 0,56, 1,19).

Efter den första interimsanalysen avblindades studien och fortsatte med öppen studiedesign och patienter i placeboarmen fick gå över till {läkemedlets namn} i upp till 5 år. Över 60% av de lämpliga patienterna (sjukdomsfria vid avblindning) valde att gå över till {läkemedlets namn}. I den slutliga analysen ingick 1 551 kvinnor som bytte från placebo till {läkemedlets namn} vid 31 månader i median (intervall 12-106 månader) efter avslutad adjuvant behandling med tamoxifen. Mediantiden för behandling med {läkemedlets namn} efter bytet var 40 månader.

Den slutliga analysen, med en medianuppföljning på 62 månader, bekräftar en signifikant minskning av risken för återfall i bröstcancer med {läkemedlets namn}.

Tabell 8 Sjukdomsfri och total överlevnad (modifierad ITT-population)

	Medianuppföljning 28 månader			Medianuppföljning 62 månader		
	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² P-värde	Letrozol N=2582	Placebo N=2586	HR (95% CI) ² P-värde
Sjukdomsfri³ överlevnad						
Händelser	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)
4-års DFS-frekvens	94,4%	89,8%		94,4%	91,4%	
Sjukdomsfri överlevnad, inklusive död oavsett orsak						
Händelser	122 (4,7%)	193 (7,5%)	0,62 (0,49; 0,78)	344 (13,3%)	402 (15,5%)	0,89 (0,77; 1,03)
5-års DFS-frekvens	90,5%	80,8%		88,8%	86,7%	
Fjärrmetastaser						
Händelser	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 överlevnad						
Dödsfall	51 (2,0%)	62 (2,4%)	0,82 (0,56; 1,19)	236 (9,1%)	232 (9,0%)	1,13 (0,95; 1,36)
Dödsfall ⁴	--	--	--	236 ⁵ (9,1%)	170 ⁶ (6,6%)	0,78 (0,64; 0,96)

HR = hazard ratio; CI = konfidensintervall

¹ När studien avblindades 2003 bytte 1 551 patienter i placebogrupper (60% av de som vara lämpade för byte – dvs var sjukdomsfria) till letrozol vid i median 31 månader efter randomisering. Analysen som visas här tar inte hänsyn till det selektiva övergången.

² Stratifierat efter receptorstatus, nodal status och tidigare adjuvant kemoterapi.

³ Protokolldefinition av DFS-händelser: loko-regional återkomst, fjärrmetastaser eller kontralateral bröstcancer.

⁴ Explorativ analys, censurerad uppföljning vid tidpunkten för byte (om så skedde) i placebogrupper.

⁵ Medianuppföljning 62 månader

⁶ Medianuppföljning till byte (om så skedde) 37 månader.

I delstudien av bentäthet i MA-17, i vilken tillskott av kalcium och vitamin D gavs, var minskningarna av BMD jämfört med utgångsvärdet större med {läkemedlets namn} än med placebo. Den enda statistiskt signifikanta skillnaden observerades efter 2 år och avsåg total bentäthet i höft (medianminskning med letrozol 3,8% mot 2,0% med placebo).

I delstudien av lipider i MA-17 observerades inga signifikanta skillnader mellan letrozol och placebo vad avser totalt kolesterol eller någon lipidfraktion.

I den uppdaterade delstudien av livskvalitet observerades inga signifikanta skillnader mellan behandlingarna vad avser totalpoängen för den fysiska respektive den psykiska komponenten eller i någon del av SF-36-skalan. På MENQOL-skalan var det signifikant fler kvinnor i gruppen som fick {läkemedlets namn} än i placebogrupper som var mest besvärade (i allmänhet under det första behandlingsåret) av de symtom som beror på östrogenhämning – blodvallningar och vaginal torrhet. De symtom som besvärade de flesta patienterna i båda behandlingsgrupperna var muskelsmär, med en statistiskt signifikant skillnad till fördel för placebo.

Neuadjuvant behandling

En dubbelblind studie (P024) utfördes på 337 postmenopausala bröstcancerpatienter som randomiserades till antingen {läkemedlets namn} 2,5 mg i 4 månader eller tamoxifen i 4 månader. Vid

studiestart hade alla patienter tumörstadium T2-T4c, N0-2, M0, ER och/eller PgR-positiv och ingen patient skulle ha lämpat sig för bröstbevarande kirurgi. Enligt klinisk bedömning var frekvensen av objektiv tumörrespons 55% i gruppen som fick {läkemedlets namn} mot 36% i tamoxifengruppen ($P<0,001$). Detta fynd bekräftades konsekvent vid ultraljudsundersökning ({läkemedlets namn} 35% mot tamoxifen 25%, $P<0,04$) och vid mammografi ({läkemedlets namn} 34% mot tamoxifen 16%, $P<0,001$). Totalt 45% av patienterna i gruppen som fick {läkemedlets namn} mot 35% av patienterna i tamoxifengruppen ($P=0,02$) genomgick bröstbevarande terapi. Vid klinisk bedömning under den 4 månader långa preoperativa behandlingstiden konstaterades sjukdomsprogression hos 12% av patienterna som behandlades med {läkemedlets namn} och hos 17% av patienterna som behandlades med tamoxifen.

Primärbehandling

En kontrollerad dubbelblind studie utfördes för att jämföra {läkemedlets namn} (letrozol) 2,5 mg med tamoxifen 20 mg som primärbehandling av postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer. Hos 907 kvinnor var letrozol bättre än tamoxifen när det gäller tid till progression (primärt effektmått) och total objektiv tumörrespons, tid till behandlingssvikt och klinisk nytta.

Resultaten sammanfattas i tabell 9:

Tabell 9 Resultat vid medianuppföljning på 32 månader

Variabel	Statistik	{Invented Name} N=453	Tamoxifen N=454
Tid till progression	Median	9,4 månader	6,0 månader
	(95% CI för median)	(8,9; 11,6 månader)	(5,4; 6,3 månader)
	Hazard ratio (HR)		0,72
	(95% CI för HR)		(0,62; 0,83)
	<i>P</i>		<0,0001
Objektiv tumörrespons	CR+PR	145 (32%)	95 (21%)
	(95% CI för frekvens)	(28; 36%)	(17; 25%)
	Odds ratio		1,78
	(95% CI för odds ratio)		(1,32; 2,40)
	<i>P</i>		0,0002

Tiden till progression var signifikant längre och tumörresponsen signifikant högre för letrozol oavsett om adjuvant antiöstrogenerbehandling hade givits eller inte. Tiden till progression var signifikant längre för letrozol oberoende av huvudsaklig sjukdomslokalisering. Mediantiden till progression var 12,1 månader för {läkemedlets namn} och 6,4 månader för tamoxifen hos patienter med enbart mjukvävnadstumör samt 8,3 månader för {läkemedlets namn} och 4,6 månader för tamoxifen hos patienter med visceral metastaser.

Studiens crossover-design gjorde det möjligt för patienterna att vid progression av sjukdomen byta till den andra behandlingen, eller avbryta sin medverkan i studien. Omkring 50% av patienterna bytte till den motsatta behandlingsarmen, och crossover-förfarandet var i stort sett slutfört inom 36 månader. Mediantiden till crossover var 17 månader (från {läkemedlets namn} till tamoxifen) och 13 månader (från tamoxifen till {läkemedlets namn}).

Behandling med {läkemedlets namn} som primärterapi för patienter med avancerad bröstcancer gav medianvärdet 34 månader för total överlevnad, jämfört med 30 månader för tamoxifen (logrank-test p -värde=0,53, ej signifikant). Att {läkemedlets namn} saknade fördelar vad avser total överlevnad kan förklaras med studiens crossover-design.

Sekundärbehandling

Två välkontrollerade kliniska studier har genomförts där två doser letrozol (0,5 mg och 2,5 mg) jämfördes med megestrolacetat respektive aminoglutetimid hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer som tidigare behandlats med antiöstrogener.

Avseende tid till progression sågs ingen signifikant skillnad mellan letrozol 2,5 mg och megestrolacetat ($P=0,07$). Statistiskt signifikanta skillnader sågs till fördel för letrozol 2,5 mg jämfört med megestrolacetat vad gäller total tumörrespons (24% mot 16%, $P=0,04$) och tid till behandlingssvikt ($P=0,04$). Ingen signifikant skillnad i total överlevnad sågs mellan de två behandlingsarmarna ($P=0,2$).

I den andra studien sågs ingen signifikant skillnad i behandlingssvar mellan letrozol 2,5 mg och aminoglutetimid ($P=0,06$). Letrozol 2,5 mg var statistiskt överlägset aminoglutetimid avseende tid till progression ($P=0,008$), tid till behandlingssvikt ($P=0,003$) och total överlevnad ($P=0,002$).

Bröstcancer hos män

Användning av {läkemedlets namn} hos män med bröstcancer har inte studerats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Letrozol absorberas snabbt och fullständigt från magtarmkanalen (genomsnittlig absolut biotillgänglighet: 99,9%). Absorptionshastigheten minskar något vid födointag (värdet för median $t_{\max}$ ökar från 1 timme till 2 timmar efter föda och genomsnittligt $C_{\max}$ sjunker från $129 \pm 20,3$ nmol/l till $98,7 \pm 18,6$ nmol/l). AUC ändras dock inte. Denna ringa inverkan på absorptionen kan inte anses vara av klinisk betydelse och letrozol kan tas utan hänsyn till födointag.

Distribution

Bindningen till plasmaprotein för letrozol är ca 60% och sker huvudsakligen till albumin (55%). Koncentrationen av letrozol i erytrocyterna är ungefär 80% av den i plasma. Efter tillförsel av 2,5 mg ^{14}C -märkt letrozol utgjordes ca 82% av radioaktiviteten i plasma av oförändrad substans. Systemisk exponering för metaboliter är därför ringa. Letrozol distribueras snabbt och i stor utsträckning till vävnader. Distributionsvolymen är vid steady state ca $1,87 \pm 0,47$ l/kg.

Metabolism

Metaboliskt clearance med bildande av en farmakologiskt inaktiv karbinolmetabolit är den huvudsakliga eliminationsvägen för letrozol ($Cl_m=2,1$ l/tim) men den är relativt långsam jämfört med leverblodflödet (ca 90 l/tim). Man har funnit att isoenzymerna 3A4 och 2A6 i cytokrom-P450-systemet kan omvandla letrozol till denna metabolit. Bildandet av små mängder oidentifierade metaboliter och direkt utsöndring i urin och feces spelar endast en liten roll i den totala elimineringen av letrozol. Inom 2 veckor efter administrering av 2,5 mg ^{14}C -märkt letrozol till friska postmenopausala kvinnor återfanns $88,2 \pm 7,6\%$ av radioaktiviteten i urin och $3,8 \pm 0,9\%$ i feces. Åtminstone 75% av den radioaktivitet som återfanns i urin inom 216 timmar ($84,7 \pm 7,8\%$ av dosen) kunde hänföras till karbinolmetabolitens glukuronid, ca 9% till två odefinierade metaboliter och 6% till oförändrat letrozol.

Den synbara terminala halveringstiden i plasma är ungefär 2 dagar. Efter dagligt intag av 2,5 mg nås steady-state inom 2 till 6 veckor. Den uppmätta plasmakoncentrationen vid steady-state är ungefär 7 gånger högre än efter en enkeldos på 2,5 mg, medan den är 1,5 till 2 gånger högre än de steady-statevärden som kunde förväntas av den uppmätta koncentrationen efter en enkeldos. Detta indikerar att farmakokinetiken av letrozol inte är helt linjär vid dagligt intag av 2,5 mg. Eftersom steady-statenivåerna förblir konstanta vid långtidsbehandling, kan man dra slutsatsen att kontinuerlig ackumulation av letrozol inte sker.

Särskilda populationer

Äldre

Ålder påverkade inte letrozols farmakokinetik.

Nedsatt njurfunktion

I en studie av 19 frivilliga med varierande njurfunktion (24 timmars kreatininclearance 9-116 ml/min) sågs ingen påverkan på letrozols farmakokinetik efter en engångsdos på 2,5 mg.

Nedsatt leverfunktion

I en liknande studie på personer med varierande leverfunktion var medelvärdet för AUC hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) 37% högre än hos dem med normal leverfunktion, men fortfarande inom samma område som hos personer utan nedsatt leverfunktion. I en studie jämfördes letrozols farmakokinetik efter en peroral enkeldos till åtta män med levercirros och allvarlig leversjukdom (Child-Pugh klass C) med den hos friska frivilliga (N=8). AUC och $t_{1/2}$ ökade med 95 respektive 187%. {Läkemedlets namn} bör därför ges med försiktighet och efter bedömning av potentiell risk/fördel till sådana patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I ett antal olika prekliniska säkerhetsstudier på vedertagna djurslag har ingen evidens för lokal intolerans, systemisk eller organspecifik toxicitet framkommit.

Letrozol uppvisar låg akut toxicitet hos gnagare som exponerats för upp till 2 000 mg/kg. Hos hund orsakade letrozol måttliga toxiska symtom vid dosen 100 mg/kg.

I upprepade dos toxicitetsstudier på råttor och hund upp till 12 månader observerades huvudsakligen effekter som kan tillskrivas substansens farmakologiska effekt. "NOAEL-level" var 0,3 mg/kg hos båda dessa djurslag.

Varken *in vitro*- och *in vivo*-undersökningar av letrozols mutagena potential visade några tecken på gentoxicitet.

I en 104-veckors karcinogenicitetsstudie på råttor observerades inga behandlingsrelaterade tumörer hos hanrättor. Hos honrättor sågs en minskad förekomst av benigna och maligna mammatumörer vid alla dosnivåer.

Letrozol var embryotoxiskt och fetotoxiskt hos dräktiga råttor och kaniner efter oral administrering vid kliniskt relevanta doser. Hos råttor som hade levande foster ökade incidensen av fetala missbildningar i form av välvd skalle och cervikal/central kotfusion. Hos kanin sågs ingen ökad incidens av fetala missbildningar. Det är inte känt om detta var en indirekt följd av de farmakologiska egenskaperna (hämmning av östrogenbiosyntesen) eller en direkt läkemedelseffekt (se avsnitt 4.3 och 4.6).

De prekliniska observationerna var begränsade till dem som sammanhänger med letrozols farmakologiska effekt då den är den enda humana säkerhetsaspekt som kan belysas i djurexperiment.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

[Kompletteras nationellt]

6.2 Inkompatibiliteter

[Kompletteras nationellt]

6.3 Hållbarhet

[Kompletteras nationellt]

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

[Kompletteras nationellt]

6.5 Förpackningstyp och innehåll

[Kompletteras nationellt]

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

[Kompletteras nationellt]

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga 1 - Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

{Läkemedlets namn} och associerade namn (se bilaga I) styrka läkemedelsform
[Se bilaga 1 - Kompletteras nationellt]

letrozol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad {läkemedlets namn} är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar {läkemedlets namn}
3. Hur du tar {läkemedlets namn}
4. Eventuella biverkningar
5. Hur {läkemedlets namn} ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad {läkemedlets namn} är och vad det används för

Vad {läkemedlets namn} är och hur det verkar

{Läkemedlets namn} innehåller en aktiv substans som heter letrozol. Det tillhör en grupp av läkemedel som kallas aromatashämmare. Det är en hormonell (eller ”endokrin”) behandling mot bröstcancer. Brösttumörers tillväxt stimuleras ofta av det kvinnliga könshormonet östrogen. {Läkemedlets namn} minskar mängden östrogen genom att blockera ett enzym (”aromatas”) som deltar i produktionen av östrogen och kan därför stoppa tillväxten hos brösttumörer som behöver östrogen för att växa. Därmed bromsas eller stoppas tillväxt hos tumörceller och deras spridning till andra delar av kroppen.

Vad {läkemedlets namn} används för

{Läkemedlets namn} används för att behandla bröstcancer hos kvinnor som har genomgått menopausen, dvs. inte längre har mens.

Det används för att hindra återfall av cancer. Det kan användas som första behandling före en bröstoperation när omedelbar operation inte är lämplig, eller som första behandling efter en bröstoperation eller efter fem års behandling med tamoxifen. {Läkemedlets namn} används också för att hindra brösttumörer från att sprida sig till andra delar av kroppen hos patienter med framskriden bröstcancer.

Fråga din läkare om du undrar hur {läkemedlets namn} verkar eller varför du har fått det ordinerat.

2. Vad du behöver veta innan du tar {läkemedlets namn}

Följ läkarens anvisningar noggrant. De kan skilja sig från den allmänna information som finns i den här bipacksedeln.

Ta inte {läkemedlets namn}

- om du är allergisk mot letrozol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),

- om du fortfarande har mens, dvs. om du ännu inte har genomgått menopausen,
- om du är gravid,
- om du ammar.

Om något av detta gäller dig, **ta inte detta läkemedel och prata med din läkare.**

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar {läkemedlets namn}

- om du har en allvarlig njursjukdom,
- om du har en allvarlig leversjukdom,
- om du har eller har haft benskörhet eller frakturer (se även ”Uppföljning under behandling med {läkemedlets namn}” i avsnitt 3).

Om något av detta gäller dig, ska du **tala om det för din läkare**. Din läkare kommer att ta hänsyn till detta under din behandling med {läkemedlets namn}.

Barn och ungdomar (under 18 år)

Barn och ungdomar ska inte använda detta läkemedel.

Äldre personer (från 65 år)

Människor som är 65 år eller äldre kan använda detta läkemedel vid samma dos som andra vuxna.

Andra läkemedel och {läkemedlets namn}

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet, amning och fertilitet

- Du ska endast ta {läkemedlets namn} när du har genomgått menopaus (dvs inte längre har mens). Emellertid ska din läkare prata med dig om användning av en effektiv preventivmetod eftersom du fortfarande kan bli gravid under behandling med {läkemedlets namn}.
- Du får inte ta {läkemedlets namn} om du är gravid eller ammar eftersom det kan skada ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du känner dig yr, trött, dåsig eller allmänt dålig, ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner förrän du känner dig som vanligt igen.

{Läkemedlets namn} innehåller laktos

{Läkemedlets namn} innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar {läkemedlets namn}

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den vanliga dosen är en tablett {läkemedlets namn} en gång dagligen. Om du tar {läkemedlets namn} samma tid varje dag blir det lättare att komma ihåg när du ska ta tabletten.

Tabletten kan tas med eller utan mat och ska sväljas hel med ett glas vatten eller annan dryck.

Hur länge du ska ta {läkemedlets namn}

Fortsätt att ta {läkemedlets namn} varje dag så länge din läkare ordinerar det. Du kan behöva ta det i månader eller till och med år. Prata med din läkare om du undrar hur länge du ska fortsätta att ta {läkemedlets namn}.

Kontroller under behandling med {läkemedlets namn}

Du ska endast ta detta läkemedel under överinseende av läkare. Läkaren kommer att regelbundet

kontrollera ditt tillstånd för att försäkra sig om att behandlingen har rätt effekt.

{Läkemedlets namn} kan orsaka benskörhet (osteoporos) på grund av den minskade mängden östrogen i kroppen. Läkaren kan bestämma sig för att mäta din bentäthet (ett sätt att undersöka om du har osteoporos) före, under och efter behandlingen.

Om du har tagit för stor mängd av {läkemedlets namn}

Om du har tagit för många {läkemedlets namn} tabletter, eller om någon annan av misstag tar dina tabletter, ska du omedelbart kontakta läkare eller sjukhuspersonal och visa förpackningen med tabletterna för dem. Överdoserering kan kräva behandlingsåtgärder.

Om du glömmer att ta {läkemedlets namn}

- Om det är nära inpå nästa dos (t.ex. 2 eller 3 timmar kvar till dosen), hoppa över den dos du glömde och ta nästa dos när det är dags att göra det.
- I annat fall ska du ta dosen så snart du kommer ihåg det och sedan ta nästa tablett vid samma tidpunkt som vanligt.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för den glömda tabletten.

Om du slutar att ta {läkemedlets namn}

Sluta inte att ta {läkemedlets namn} såvida inte läkaren ordinerar dig det. Se även avsnittet ”Hur länge du ska ta {läkemedlets namn}” ovan.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De flesta av biverkningarna är milda till måttliga och försvinner i allmänhet efter några få dagars till några få veckors behandling.

Vissa av dessa biverkningar, som blodvallningar, håravfall och vaginalblödning, kan bero på östrogenbrist i kroppen.

Låt inte denna lista med biverkningar göra dig orolig. Du kanske inte får någon av dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga:

Sällsynta eller mindre vanliga biverkningar (dvs. kan förekomma hos 1 till 100 av 10 000 patienter):

- Kraftlöshet, förlamning eller förlust av känseln i någon kroppsdel (framförallt en arm eller ett ben), försämrad koordinationsförmågan, illamående, talsvårigheter eller andningssvårigheter (tecken på hjärnpåverkan, t.ex. stroke).
- Plötslig, tryckande bröstsmärta (tecken på hjärtsjukdom).
- Andningssvårigheter, bröstsmärta, svimning, snabb puls, blåaktig missfärgning av huden eller plötslig smärta i en arm, en fot eller ett ben (tecken på att en blodpropp kan ha bildats).
- Svullnad och rodnad längs en ven som är mycket öm och eventuellt smärtsam vid beröring.
- Hög feber, frossa eller munsår på grund av infektioner (brist på vita blodkroppar).
- Svår, ihållande dimsyn.

Om du upplever något av dessa symtom, ska du omedelbart tala om det för din läkare.

Du ska också informera läkaren omedelbart om du får något av följande symtom under behandling med {läkemedlets namn}:

- Svullnad, främst i ansiktet och halsen (tecken på en allergisk reaktion).
- Gulfärgad hud och gulfärgade ögonvitor, illamående, minskad aptit, mörk urin (tecken på hepatit).
- Hudutslag, röd hud, blåsor på läppar, ögon eller mun, hudfjällning, feber (tecken på en hudsjukdom).

Några biverkningar är mycket vanliga. Dessa biverkningar kan förekomma hos fler än 10 av 100 patienter.

- Blodvallningar
- Förhöjd kolesterolhalt (hyperkolesterolemi)
- Trötthet
- Ökad svettning
- Värk i skelett och leder (artragi)

Om någon av dessa biverkningar är svår, ska du tala om det för din läkare.

Några biverkningar är vanliga. Dessa biverkningar kan förekomma hos mellan 1 och 10 av 100 patienter.

- Hudutslag
- Huvudvärk
- Yrsel
- Allmän sjukdomskänsla
- Magtarmrubbningar, som illamående, kräkning, matsmältningsbesvär, förstoppning, diarré
- Ökad eller minskad aptit
- Muskelvärk
- Benskörhet (osteoporos), som i vissa fall leder till frakturer (se även ”Uppföljning under behandling med {läkemedlets namn}” i avsnitt 3).
- Svullnad i armar, händer, fötter, fotleder (ödem)
- Depression
- Viktökning
- Håravfall
- Högt blodtryck (hypertoni)
- Buksmärta
- Torr hud
- Vaginalblödning

Om någon av dessa biverkningar är svår, ska du tala om det för din läkare.

Andra biverkningar är mindre vanliga. Dessa biverkningar kan förekomma hos mellan 1 och 10 av 1 000 patienter.

- Nervösa tillstånd som oro, ångslan, irritabilitet, dåsighet, minnesproblem, sömnighet, sömnsvårigheter
- Nedsatt känsel, särskilt känslighet för beröring
- Ögonbesvär, såsom dimsyn, ögonirritation
- Hjärtklappning, snabb puls
- Hudrubbningar, såsom klåda (urtikaria)
- Vaginal flytning eller torrhet
- Stela leder (artrit)
- Bröstmärta
- Feber
- Törst, smakrubbningar, muntorrhet
- Torra slemhinnor
- Viktminskning
- Urinvägsinfektion, ökad blåstömningsfrekvens
- Hosta
- Förhöjd halt av enzymer

Om någon av dessa biverkningar är svår, ska du tala om det för din läkare.

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

5. Hur {läkemedlets namn} ska förvaras

[Kompletteras nationellt]

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är letrozol. Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg letrozol.
- Övriga innehållsämnen är [Kompletteras nationellt].

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

[Kompletteras nationellt]

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga 1 - Kompletteras nationellt]

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

[Se bilaga 1 - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

[Kompletteras nationellt]