

3. februar 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Letrozol ”Medical Valley", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

28189

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Letrozol ”Medical Valley”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2,5 mg letrozol.

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 85,0 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Mørkegul, rund, svagt bikonveks, filmovertrukket tablet med skrå kanter. Den ene side bærer prægningen ”5”, den anden ”H”.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

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

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Voksne og ældre patienter*

Den anbefalede dosis af Letrozol ”Medical Valley” er 2,5 mg én gang daglig. Dosisjustering til ældre patienter er ikke nødvendig.

Hos patienter med fremskreden eller metastaserende brystcancer bør behandling med Letrozol ”Medical Valley” fortsætte, indtil tumorprogression er evident.

Ved adjuverende behandling og forlænget adjuverende behandling bør behandling med Letrozol ”Medical Valley” fortsætte i 5 år, eller indtil tumor recidiverer, afhængigt af hvad der indtræffer først.

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

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

*Pædiatrisk population*

Letrozol ”Medical Valley” bør ikke anvendes til børn og unge. Letrozols sikkerhed og virkning hos børn i alderen op til 17 år er ikke klarlagt. Der foreligger begrænsede data, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Nedsat leverfunktion*

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

Administration

Letrozol ”Medical Valley” skal tages oralt og kan tages sammen med eller uden mad.

Den glemte dosis skal tages lige så snart patienten husker det. Hvis det næsten er tid til næste dosis (inden for 2 eller 3 timer), skal den næste dosis dog springes over, og patienten skal vende tilbage til det regelmæssige doseringsregime. Doser må ikke fordobles, da der blev observeret overproportionalitet ved systemisk eksponering ved doser over den anbefalede dosis på 2,5 mg dagligt (se pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Menopausal status

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

Nedsat nyrefunktion

Letrozol er ikke undersøgt hos et tilstrækkeligt antal patienter med kreatininclearance < 10 ml/min. Risk/benefit hos disse patienter skal overvejes nøje inden behandling med Letrozol ”Medical Valley”.

Nedsat leverfunktion

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

Effekter på knoglerne

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

Tendinitis og seneruptur

Tendinitis og seneruptur kan (i sjældne til) forekomme. Tæt overvågning af patienterne og passende foranstaltninger for den berørte sene (f.eks. immobilisering) skal iværksættes (se pkt. 4.8).

Andre advarsler

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

Tabletterne indeholder lactose, og Letrozol ”Medical Valley” bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig lactasemangel (Lapp Lactase defiency) eller glucose/galactose-malabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

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

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

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

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

Kvinder i perimenopausal status eller fertil alder

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

Graviditet

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

Letrozol ”Medical Valley” er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3 og 5.3).

Amning

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

Letrozol ”Medical Valley” er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Bivirkningsfrekvenserne for letrozol er hovedsageligt baseret på data indsamlet fra kliniske studier.

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

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

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

Tabel over bivirkninger

Bivirkningsfrekvenserne for letrozol er hovedsagelig baseret på data indsamlet fra kliniske studier.

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

**Tabel 1**

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | |
| Ikke almindelig | Urinvejsinfektion |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** | |
| Ikke almindelig | Tumorsmerter1 |
| **Blod og lymfesystem** | |
| Ikke almindelig | Leukopeni |
| **Immunsystemet** | |
| Ikke kendt | Anafylaktisk reaktion |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Meget almindelig | Hyperkolesterolæmi |
| Almindelig | Nedsat appetit, øget appetit |
| **Psykiske forstyrrelser** | |
| Almindelig | Depression |
| Ikke almindelig | Angst (inklusive nervøsitet), irritabilitet |
| **Nervesystemet** | |
| Almindelig | Hovedpine og svimmelhed |
| Ikke almindelig | Døsighed, søvnløshed, hukommelsessvækkelse, dysæstesi (inklusive paræstesi, hypoæstesi), dysgeusi, cerebrovaskulær hændelse, karpaltunnelsyndrom |
| **Øjne** | |
| Ikke almindelig | Grå stær, øjenirritation, sløret syn |
| **Hjerte** | |
| Almindelig | Palpitationer1 |
| Ikke almindelig | Takykardi,iskæmiske hjertetilfælde (inklusive ny eller forværret angina, operationskrævende angina, myokardieinfarkt og myokardieiskæmi) |
| **Hjerte** | |
| Almindelig | Palpitationer1 |
| Ikke almindelig | Takykardi,iskæmiske hjertetilfælde (inklusive ny eller forværret angina, operationskrævende angina, myokardieinfarkt og myokardieiskæmi) |
| **Vaskulære sygdomme** | |
| Meget almindelig | Hedeture |
| Almindelig | Hypertension |
| Ikke almindelig | Tromboflebitis (inklusiv overfladisk og dyb venetrombose), |
| Sjælden | Lungeblodprop, arteriel blodprop og cerebralt infarkt |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Ikke almindelig | Dyspnø, hoste |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Almindelig | Kvalme, dyspepsi1, obstipation, abdominalsmerter, diarré, opkastning |
| Ikke almindelig | Mundtørhed, stomatitis1 |
| **Lever og galdeveje** | |
| Ikke almindelig  Ikke kendt | Forøget leverenzymer, hyperbilirubinæmi, gulsot  Hepatitis |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Meget almindelig | Hyperhidrose |
| Almindelig | Alopeci, udslæt (inklusiv erytematøs, makulopapuløst og psoriasislignende udslæt samt udslæt med blærer), tør hud. |
| Ikke almindelig | Pruritus, urticaria |
| Ikke kendt | Angioødem, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| Meget almindelig | Artralgi |
| Almindelig | Myalgi, knoglesmerter1, osteoporose, knoglebrud, artritis |
| Ikke almindelig | Tendinitis |
| Sjælden | Seneruptur |
| Ikke kendt | Springfinger |
| **Nyrer og urinveje** | |
| Ikke almindelig | Pollakiuri |
| **Det reproduktive system og mammae** | |
| Almindelig | Vaginal hæmoragi |
| Ikke almindelig | Udflåd, vulvovaginal tørhed og brystsmerter. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Meget almindelig | Træthed (inklusive asteni, utilpashed). |
| Almindelig | Perifert ødem, brystsmerter |
| Ikke almindelig | Generaliseret ødem, tørre slimhinder, tørst, pyrexi |
| **Undersøgelser** | |
| Almindelig | Vægtstigning |
| Ikke almindelig | Vægttab |

1 Bivirkninger rapporteret alene ved metastaser.

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

**Tabel 2 Adjuverende letrozol monoterapi *versus* tamoxifen monoterapi – bivirkninger med signifikante forskelle**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **e** | **Letrozol, incidensrate** | | **Tamoxifen, incidensrate** | |
| N=2448 | | N=2447 | |
| Under  behandling  (median 5 år) | Ethvert tidspunkt efter randomise­ring  (median 8 år) | Under  behandling  (median 5 år) | Ethvert tids­punkt efter randomisering  (median 8 år) |
| Knoglebrud | 10,2% | 14,7% | 7,2% | 11,4% |
| Osteoporose | 5,1% | 5,1% | 2,7% | 2,7% |
| Tromboembolisk hændelse | 2,1% | 3,2% | 3,6% | 4,6% |
| Myokardieinfarkt | 1,0% | 1,7% | 0,5% | 1,1% |
| Endometriehyperplasi / endometriecancer | 0,2% | 0,4% | 2,3% | 2,9% |
| Bemærk: ”Under behandling” inkluderer 30 dage efter sidste dosis. ”Ethvert tidspunkt” inkluderer opfølgning efter afslutning eller afbrydelse af forsøgsbehandling.  Forskellene blev baseret på risiko-ratio og 95 % konfidensintervaller. | | | | |

**Tabel 3 Sekventiel behandling *versus* letrozol monoterapi – bivirkninger med signifikante forskelle**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Letrozol monoterapi** | **Letrozol-> tamoxifen** | **Tamoxifen-> letrozol** |
| N=1535 | N=1527 | N=1541 |
| 5 år | 2 år -> 3 år | 2 år -> 3 år |
| Knoglebrud | 10,0% | 7,7%\* | 9,7% |
| Endometrielle proliferative sygdomme | 0,7% | 3,4%\*\* | 1,7%\*\* |
| Hyperkolesterolæmi | 52,5% | 44,2%\* | 40,8%\* |
| Hedeture | 37,6% | 41,7%\*\* | 43,9%\*\* |
| Vaginalblødning | 6,3% | 9,6%\*\* | 12,7%\*\* |
| \* Signifikant mindre end med letrozol monoterapi  \*\* Signifikant større end med letrozol monoterapi  Bemærk: Rapporteringsperiode er under behandlingen eller inden for 30 dage efter behandlingsophør | | | |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Hjerterelaterede bivirkninger*

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

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

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

*Knoglerelaterede bivirkninger*

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er rapporteret om isolerede tilfælde af overdosering med letrozol.

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: L 02 BG 04. Endokrin behandling. Hormon-antagonister og lignende stoffer, aromatasehæmmere.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakodynamisk virkning

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

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

Letrozol er en non-steroid aromatasehæmmer. Det hæmmer aromataseenzymet ved kompetitiv binding til hæmgruppen i aromatase cytochrom P450, hvilket resulterer i reduktion af østrogensyntesen i alle væv, hvor det forekommer.

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

Hos postmenopausale kvinder med fremskreden brystcancer nedsætter daglige doser på 00,1 mg til 5 mg plasmakoncentrationen af østradiol, østron og østronsulfat med 75-95% fra *baseline* hos alle behandlede patienter. Ved doser på 0,5 mg og højere var mange af værdierne af østron og østronsulfat under detektionsgrænsen, hvilket indikerer, at der opnås større østrogensuppression med disse doser. Østrogensuppressionen blev opretholdt gennem hele behandlingsforløbet hos alle disse patienter.

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

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

Adjuverende behandling

*Studie BIG 1-98*

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

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

*Effektresultater ved median opfølgningstid på 26 og 60 måneder*

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

5 års DFS-rater var 84% for letrozol og 81,4% for tamoxifen.

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Primær analyse** | | | | | |
|  | **Median opfølgning 26 måneder** | | | **Median opfølgning 60 måneder** | | |
|  | **Letrozol**  **N=4.003** | **Tamoxifen**  **N=4.007** | **Relativ risiko1**  **(95% KI)**  ***P*** | **Letrozol**  **N=4.003** | **Tamoxifen**  **N=4.007** | **Relativ**  **risiko1**  **(95% KI)**  ***P*** |
| Sygdomsfri overlevelse (primær)  – hændelser (protokol-defineret2) | 351 | 428 | 0,81  (0,70; 0,93)  0,003 | 585 | 664 | 0,86  (0,77; 0,96)  0,008 |
| Total overlevelse (sekundær)  – antal døde | 166 | 192 | 0,86  (0,70; 1,06) | 330 | 374 | 0,87  (0,75; 1,01) |
| KI = konfidensinterval  1 Log-rank-test, stratificeret i forhold til strata ved randomisering og brug af kemoterapi (ja/nej)  2 Hændelser ved sygdomsfri overlevelse: lokoregionalt tilbagefald, fjernmetastaser, invasiv kontralateral brystcancer, sekundær (ikke-bryst) primær malignitet, død uanset årsag uden cancer i anamnesen. | | | | | | |

*Effektresultater ved median opfølgning på 96 måneder (kun monoterapi-arme)*

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

**Tabel 5 Monoterapi-arm-analyse: Sygdomsfri og total overlevelse ved median opfølgning på 96 måneder (ITT-population)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Letrozol**  **N=2.463** | | **Tamoxifen**  **N=2.459** | | **Relativ risiko1**  **(95% KI)** | **p-værdi** |
| Hændelser ved sygdomsfri overlevelse (primær)2 | 626 | | 698 | | 0,87 (0,78; 0,97) | 0,01 |
| Tid til fjernmetastaser (sekundær) | 301 | | 342 | | 0,86 (0,74; 1,01) | 0,06 |
| Total overlevelse (sekundær) – antal døde | 393 | | 436 | | 0,89 (0,77; 1,02) | 0,08 |
| Censureret analyse af sygdomsfri overlevelse3 | | 626 | | 649 | 0,83 (0,74; 0,92) |  |
| Censureret analyse af total overlevelse3 | | 393 | | 419 | 0,81 (0,70; 0,93) |  |
| 1 Log-rank-test, stratificeret i forhold til strata ved randomisering og brug af kemoterapi (ja/nej).  2 Hændelser ved sygdomsfri overlevelse: lokoregionalt tilbagefald, fjernmetastaser, invasiv kontralateral brystcancer, sekundær (ikke bryst) primær cancer, død uanset årsag uden cancer i anamnesen.  3 Observationerne i tamoxifen-armen er vurderet på tidspunktet for selektivt skift til letrozol. | | | | | | |

*Analyse af sekvensbehandling (STA)*

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

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **N** | **Antal**  **hændelser1** | **Relativ**  **risiko2** | **(97,5%**  **konfidensinterval)** | **Cox-model**  ***P*-værdi** |
| **[Letrozol →]Tamoxifen** | 1.460 | 254 | 1,03 | (0,84; 1,26) | 0,72 |
| **Letrozol** | 1.463 | 249 |  | | |

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

2 Justeret for brug af kemoterapi

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Letrozol → Tamoxifen** | **Letrozol** |
| Antal patienter | 1.540 | 1.546 |
| Antal patienter med DFS-hændelser (protokol-definition) | 330 | 319 |
| Relativ risiko1 (99% KI) | 1,04 (0,85; 1,27) | |
|  | **Letrozol → Tamoxifen** | **Tamoxifen2** |
| Antal patienter | 1.540 | 1.548 |
| Antal patienter med DFS-hændelser (protokol-definition) | 330 | 353 |
| Relativ risiko1 (99% KI) | 0,92 (0,75; 1,12) | |
| 1 Justeret for brug af kemoterapi  2 626 (40%) patienter, som selektivt blev krydset over til letrozol, efter tamoxifen-armen blev afblindet i 2005. | | |

*Studie D2407*

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

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

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

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

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

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

*Forlænget adjuverende behandling (MA-17)*

I et multicenter, dobbelt-blindet, randomiseret, placebokontrolleret studie (MA-17) blev over 5.100 postmenopausale kvinder med receptor-positiv brystcancer eller ukendt primær brystcancer, som havde gennemført adjuverende behandling med tamoxifen (4,5-6 år), randomiseret til letrozol eller placebo i 5 år.

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

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

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

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

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | 28 måneder median opfølgning | | | | | 62 måneder median opfølgning | | | | |
|  | | Letrozol  N=2.582 | | Placebo  N=2.586 | | RR (95% KI)2  p-værdi | Letrozol  N=2.582 | Placebo  N=2.586 | | RR (95% KI)2  p-værdi |
| **Sygdomsfri overlevelse** | | | | | | | | | | | |
| Hændelser | 92 (3,6%) | | | 155 (6,0%) | | 0,58  (0,45-0,76)  0,00003 | 209 (8,1%) | 286 (11,1%) | | 0,75  (0,63-0,89) | |
| Rate for sygdomsfri overlevelse efter 4 år | | | 94,4% | 89,8% | |  | 94,4% | 91,4% | |  | |
| **Sygdomsfri overlevelse, inklusive dødsfald uanset årsag** | | | | | | | | | | | |
| Hændelser | 122 (4,7%) | | | 193 (7,5%) | | 0,62  (0,49-0,78) | 344 (13,3%) | 402 (15,5%) | | 0,89  (0,77-1,03) | |
| Rate for sygdomsfri overlevelse efter 5 år | | | 90,5% | | 80,8% |  | 88,8% | 86,7% | |  | |
| Fjernmetastase | | | | | | | | | | | |
| Hændelser | 57 (2,2%) | | | 93 (3,6%) | | 0,61  (0,44-0,84) | 142  (5,5%) | 169  (6,5%) | 0,88  (0,70-1,0) | | |
| **Total overlevelse** | | | | | | | | | | | |
| Dødsfald | 51 (2,0%) | | | 62 (2,4%) | | 0,82  (0,56-1,19) | 236 (9,1%) | 232 (9,0%) | 1,13  (0,95-1,36) | | |
| Dødsfald4 | - - | | | - - | | - - | 2365 (9,1%) | 1706 (6,6%) | 0,78  (0,64-0,96) | | |
| RR= Relativ risiko; KI = konfidensinterval  1 Da studiet blev afblindet i 2003, skiftede 1.551 patienter fra placebo-armen (60% af dem, der var egnet til at skifte – dvs. sygdomsfri) til letrozol med en median på 31 måneder efter randomisering. Analysen, som præsenteres her, ignorerer det selektive *crossover*.  2 Stratificeret for receptorstatus, nodal status og tidligere adjuverende kemoterapi.  3 Protokol-definition af hændelser ved sygdomsfri overlevelse: lokoregionalt tilbagefald, fjernmetastaser eller kontralateral brystcancer.  4 Eksplorativ analyse med censur af opfølgningstider på datoen for behandlingsskift (hvis det opstod) i placebo-armen.  5 Median opfølgningstid 62 måneder.  6 Median opfølgningstid til skift (hvis det forekom) 37 måneder. | | | | | | | | | | | |

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

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

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

*Neo-adjuverende behandling*

Et dobbeltblindet studie (P024) blev udført hos 337 postmenopausale brystcancerpatienter tilfældigt allokeret til enten letrozol 2,5 mg i 4 måneder eller tamoxifen i 4 måneder. Ved *baseline* havde alle patienter tumorstadie T2-T4c, N0-2, M0, var ER- og/eller PgR-positive, og ingen af patienterne ville have været egnet til brystbevarende kirurgi. Baseret på den kliniske vurdering var der 55% objektive respons i letrozol-armen *versus* 36% i tamoxifen-armen (p<0,001). Dette fund blev regelmæssigt bekræftet ved ultralyd (letrozol 35% *vs.* tamoxifen 25%, p=0,04) og mammografi (letrozol 34% *vs.* tamoxifen 16%, p<0,001). Samlet gennemgik 45% af patienterne i letrozol-gruppen *versus* 35% af patienterne i tamoxifen-gruppen (p=0,02) brystbevarende behandling. I løbet af den 4-måneders præ-operative behandlingsperiode havde 12% af de patienter, der blev behandlet med letrozol, og 17% af de patienter, der blev behandlet med tamoxifen, sygdomsprogression ved kliniske vurdering.

*Første-linje-behandling*

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

Opsummerede resultater findes i Tabel 9.

**Tabel 9 Resultater ved median-opfølgningstid på 32 måneder**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Variabel** | **Statistik** | **Letrozol**  **N=453** | **Tamoxifen**  **n=454** |
| **Tid til progression** | Median | 9,4 måneder | 6,0 måneder |
| (95% KI1) for median) | (8,9; 11,6 måneder) | (5,4; 6,3 måneder) |
| Relativ risiko (RR) | 0,72 | |
| (95 % KI for RR) | (0,62; 0,83) | |
|  | *P* < 0,0001 | |
| **Objektiv respons rate (ORR)** | CR2)+PR3) | 145 (32%) | 95 (21%) |
|  | (95% KI for rate) | (28, 36%) | (17, 25%) |
|  | Odds-forhold | 1,78 |  |
|  | (95 % KI for odds-forhold) | (1,32; 2,40) |  |
|  |  | *P* = 0,0002 |  |

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

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

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

Anden-linje-behandling

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

Perioden indtil progression var ikke signifikant forskellig mellem letrozol 2,5 mg og megestrolacetat (p=0,07). Der blev observeret statistisk signifikante forskelle til fordel for letrozol 2,5 mg sammenlignet med megestrolacetat i den samlede objektive tumorresponsrate (24% *versus* 16%, p=0,04) og i perioden indtil behandlingssvigt (p=0,04). Der var ikke signifikant forskel i total overlevelse mellem de to behandlinger (p=0,2).

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

Brystcancer hos mænd

Anvendelse af letrozol til mænd med brystcancer er ikke blevet undersøgt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

Metabolisering til den farmakologisk inaktive carbinolmetabolit (Clm = 2,1 l/t) er den primære eliminationsvej for letrozol, men eliminationen er relativt langsom sammenlignet med den hepatiske blodgennemstrømning (ca. 90 l/t). Cytochrom P450-isoenzymerne og 2A6 kan metabolisere letrozol til ovenstående metabolit. Dannelsen af mindre vigtige, uidentificerede metabolitter og direkte renal samt fækal ekskretion spiller kun en mindre rolle i den totale elimination af letrozol. Inden for to uger efter administration af 2,5 mg 14C-mærket letrozol til raske postmenopausale frivillige forsøgspersoner blev 88,2 ± 7,6% af radioaktiviteten genfundet i urin og 3,8 ± 0,9% i fæces. Mindst 75% af den radioaktivitet, der blev genfundet i urinen i løbet af 216 timer (84,7 ± 7,8% af dosis), kunne tilskrives glukuronidet af carbinolmetabolitten, ca. 9% kunne tilskrives to uidentificerede metabolitter, og 6% kunne tilskrives uomdannet letrozol.

Elimination

Den tilsyneladende terminale plasmahalveringstid er ca. 2-4 dage. Efter administration af 2,5 mg dagligt opnås *steady state* i løbet af 2-6 uger. Plasmakoncentrationen i *steady state* er ca. 7 gange højere end koncentrationen målt efter en enkeltdosis på 2,5 mg, medens den er 1,5-2 gange højere end *steady state*-værdier skønnet ud fra koncentrationsmåling efter en enkelt dosis. Dette tyder på, at farmakokinetikken af letrozol ikke er helt lineær ved administration af 2,5 mg dagligt. Eftersom *steady state*-koncentrationen opretholdes over tid, kan man konkludere, at der ikke sker vedvarende akkumulering af letrozol.

Linearitet/non-linearitet

Letrozols farmakokinetik var dosisproportional efter enkelte orale doser på op til 10 mg (dosisinterval: 0,01 til 30 mg) og efter daglige doser på op til 1,0 mg (dosisinterval: 0,1 til 5 mg). Efter en enkelt oral dosis på 30 mg var der en let dosis-overproportional stigning i AUC‑værdi. Dosis-overproportionaliteten er sandsynligvis resultatet af en mætning af den metaboliske eliminationsproces. Stabile niveauer blev nået efter 1 til 2 måneder ved alle testede dosisregimer (0,1 ‑5,0 mg dagligt).

Særlige populationer

*Ældre*

Alder havde ingen indflydelse på letrozols farmakokinetik.

*Nedsat nyrefunktion*

I et studie med 19 frivillige med varierende grader af nyrefunktion (24-timers kreatininclearance 9-116 ml/min) fandtes ingen påvirkning af letrozols farmakokinetik efter administration af 2,5 mg som enkeltdosis. Ud over det ovenfor nævnte studie, hvor indflydelsen af nedsat nyrefunktion på letrozol blev vurderet, blev der også udført en kovarians-analyse af data fra to pivotale studier (AR/BC2-studiet og AR/BC3-studiet). Beregnet kreatininclearance (CLcr) [AR/BC2-studiets interval: 19 til 187 ml/min; AR/BC3-studiets interval: 10 til 180 ml/min] viste ikke statistisk signifikant sammenhæng mellem letrozols plasma-dalværdier ved steady state (Cmin). Desuden viste data fra AR/BC2-studiet og AR/BC3-studiet i 2. linje metastatisk brystkræft ingen tegn på en negativ effekt af letrozol på hverken CLcr eller nedsat nyrefunktion.

Dosisjustering er derfor ikke nødvendig for patienter med nedsat nyrefunktion (CLcr ≥ 10 ml/min). Der foreligger kun begrænset information vedrørende patienter med svært nedsat nyrefunktion (CLcr < 10 ml/min).

*Nedsat leverfunktion*

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

I en studie, som sammenlignede letrozols farmakokinetik efter en enkelt oral dosis hos otte mandlige forsøgspersoner med levercirrose og alvorligt nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) og otte raske frivillige, steg AUC og t½ med henholdsvis 95% og 187%. Letrozol bør derfor gives med forsigtighed til patienter med svært nedsat leverfunktion og under opvejning af risici og fordele for den enkelte patient.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

Oral administration af letrozol til hunrotter resulterede i nedsat parring og graviditetshyppighed og i øget præimplantationstab.

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

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

I et 104-ugers karcinogenicitetsstudie på mus blev der ikke observeret behandlings-relaterede tumorer hos hanmus. Hos hunmus blev der ved alle undersøgte doser letrozol observeret en generel dosisrelateret stigning i incidensen af benigne ovarietumorer af granulosa-/thecacelleoprindelse. Disse tumorer anses for at være relateret til farmakologisk hæmning af østrogensyntese og kan skyldes forhøjet LH som er forårsaget af et fald i cirkulerende østrogen.

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletindhold

Laktosemonohydrat

Croscarmellosenatrium

Povidon

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Overtræk

Hypromellose

Gul jernoxid

Titandioxid

Macrogol

Talcum

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Aluminium/Aluminium blister.

PVC/PE/PVDC/Aluminium blister.

Pakningsstørrelser

10, 14, 28, 30, 60, 90, 98 og 100 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

50072

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. april 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. februar 2021