

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Anastrozol Sandoz 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg anastrotsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 62,49 mg laktoosia ja 0,02 mmol (0,47 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”A1”.

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pitkälle edenneen rintasyövän hoito postmenopausaalisilla naisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Anastrozol Sandozin suositeltu annos aikuisille, myös vanhuksille, on yksi 1 mg:n tabletti kerran päivässä.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Anastrozol Sandozia ei suositella lapsille eikä nuorille, koska turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi tietoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Anastrozol Sandozin annossa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä maksasairaus. Varovaisuutta on syytä noudattaa potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Anastrozol Sandoz otetaan suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Anastrozol Sandoz on vasta-aiheinen:

- raskaana olevilla ja imettävillä
- potilailla, jotka ovat yliherkkiä anastrotsolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Anastrozol Sandozia ei tule käyttää premenopausaalisille naisille. Vaihdevuodet tulee määrittää biokemiallisesti (luteinisoivan hormonin [LH], follikkelia stimuloivan hormonin [FSH], ja/tai estradiolin tasot), jos on epäselvää, onko potilas saavuttanut vaihdevuodet. Tietoa anastrotsolin käytöstä LHRH-analogien kanssa ei ole selvitetty.

Anastrotsolin käyttöä yhdessä tamoksifeenia tai estrogeenejä sisältävien hoitojen kanssa tulee välttää, sillä anastrotsolin farmakologinen vaikutus saattaa heikentyä (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Vaikutus luun mineraalitiheyteen

Anastrotsoli alentaa estrogeenin kiertoa ja voi alentaa luun mineraalitiheyttä, mikä voi aiheuttaa lisääntyneen murtumisriskin (ks. kohta 4.8).

Naisten, joilla on osteoporoosi tai jotka ovat osteoporoosiryhmässä, luun mineraalitiheys tulee tutkia hoidon alkaessa ja säännöllisin väliajoin sen jälkeen. Osteoporoosin hoito tai ennaltaehkäisy tulee aloittaa tarvittaessa ja se tulee tehdä tarkoin valvotusti. Erityishoitojen, kuten bisfosfonaattien, käyttö voi pysäyttää anastrotsolin aiheuttaman luun mineraalitiheyden alenemisen postmenopausaalisilla naisilla, ja niiden käyttöä voidaan harkita (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Anastrotsolia ei ole tutkittu rintasyöpäpotilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Anastrotsolialtistus voi lisääntyä potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2); Anastrozol Sandoz -valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Hoidon tulee perustua kunkin potilaan yksilölliseen hyöty-haittasuhteen arvioon.

Munuaisten vajaatoiminta

Anastrozol Sandoz -valmistetta ei ole tutkittu rintasyöpäpotilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Anastrotsolialtistus ei lisääntynyt potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min, ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, Anastrozol Sandoz -valmistetta tulee käyttää varoen (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Anastrozol Sandozin käyttöä ei suositella lapsille eikä nuorille, sillä sen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.1).

Anastrozol Sandoz -valmistetta ei saa käyttää kasvuhormonihoidon lisäksi pojille, joilla on kasvuhormonivajaus. Tehoa tai turvallisuutta ei osoitettu keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Koska anastrotsoli alentaa estradiolitasoja, Anastrozol Sandoz -valmistetta ei saa käyttää kasvuhormonihoidon lisäksi tytöille, joilla on kasvuhormonivajaus. Pitkän ajan turvallisuustietoja valmisteen käytöstä lapsilla ja nuorilla ei ole saatavilla.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Laktoosiyliherkkyys

Tämä tuote sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -kokeissa on osoitettu, että anastrotsoli estää CYP -entsyymejä 1A2-, 2C8/9- ja 3A4. Antipyriinillä ja varfariinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että anastrotsolin 1 mg:n annos ei estänyt merkittävästi antipyriinin ja R- ja S-varfariinin metaboliaa. Tämä osoittaa, että Anastrozol Sandoz -valmisteen samanaikainen käyttö muiden lääkeaineiden kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittäviä CYP-entsyymivälitteisiä lääkeaineiden yhteisvaikutuksia.

Anastrotsolin metaboliaan osallistuvia entsyymejä ei ole tunnistettu. Simetidiini, joka on heikko epäspesifinen CYP-entsyymien estäjä, ei vaikuttanut anastrotsolin pitoisuuksiin plasmassa. Voimakkaiden CYP-estäjien vaikutusta ei tunneta.

Kliinisissä tutkimuksissa saatuja tietoja tarkasteltaessa ei havaittu viitteitä muista kliinisesti merkittävistä yhteisvaikutuksista Anastrozol Sandozilla hoidetuilla potilailla, jotka saivat myös muita yleisesti määrättyjä lääkkeitä. Bisfosfonaattien käyttöön ei todettu liittyvän kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia (ks. kohta 5.1).

Anastrozol Sandozin käyttöä yhdessä tamoksifeenia tai estrogeenejä sisältävien hoitojen kanssa tulee välttää, sillä Anastrozol Sandozin farmakologinen vaikutus saattaa heikentyä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Anastrozol Sandoz -valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa. Eläinkokeissa valmisteen on osoitettu olevan lisääntymistoksinen (ks. kohta 5.3). Anastrozol Sandoz on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Tietoa Anastrozol Sandoz -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole. Anastrozol Sandoz on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Anastrozol Sandozin vaikutuksia ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa valmisteen on osoitettu olevan lisääntymistoksinen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Anastrozol Sandozilla ei ole lainkaan tai juuri lainkaan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Voimattomuutta ja uneliaisuutta on kuitenkin raportoitu Anastrozol Sandozin käytön yhteydessä. Näiden oireiden aikana on oltava varovainen autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa on esitetty kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaitut sekä omaehtoisesti ilmoitetut haittavaikutukset. Ellei muuten ole ilmoitettu, esiintymistiheysluokat on laskettu niiden haittavaikutusten lukumäärästä, jotka raportoitiin suuressa

vaiheen III tutkimuksessa, johon osallistui 9 366 postmenopausaalista naista, joilla oli leikattavissa oleva rintasyöpä ja joille oli annettu liitännäishoitoa viiden vuoden ajan (anastrotsoli ja/tai tamoksifeeni [ATAC-tutkimus]).

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti. Esiintymistiheysryhmät on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, kuumat aallot, pahoinvointi, ihottuma, nivelsärky, niveljäykkyys, niveltulehdus ja voimattomuus.

Taulukko 1 Haittavaikutukset elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaisesti

Haittavaikutukset elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaisesti		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Anoreksia Hyperkolesterolemia
	Melko harvinainen	Hyperkalsemia (riippumatta siitä lisääntykö lisäkilpirauhashormonin määrä)
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Masennus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Uneliaisuus Rannekanavaoireyhtymä* Aistihäiriöt (mukaan lukien parestesia, makuaistin menetys ja makujen vääristyminen)
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kuumat aallot
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Ripuli Oksentelu
Maksa ja sappi	Yleinen	Alkalisen fosfataasin, alaniiniaminotransferaasin ja aspartaattiaminotransferaasin kohoaminen
	Melko harvinainen	Kohonneet gamma-GT- ja bilirubiiniarvot Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Ihottuma
	Yleinen	Hiusten ohentuminen (alopecia) Allergiset reaktiot
	Melko harvinainen	Urtikaria
	Harvinainen	Monimuotoinen punavihoittuma Anafylaktoidiset reaktiot Kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien muutama Henoch-Schönleinin purppuratapaus)**
	Hyvin harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä Angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky tai nivelten jäykkyys Niveltulehdus Osteoporoosi
	Yleinen	Luukipu Myalgia
	Melko harvinainen	Napsusormisuus
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Emättimen kuivuus Emätinverenvuoto***
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus

- * Rannekanavaoireyhtymää on kliinisisä tutkimuksissa raportoitu anastrotsolihoitoa saavilla potilailla enemmän kuin tamoksifeenihoitoa saavilla potilailla. Suurin osa näistä tapauksista esiintyi kuitenkin potilailla, joilla oli tunnistettavissa olevia riskitekijöitä tämän sairauden kehittymiselle.
- ** Koska kutaanista vaskuliittia ja Henoch-Schönleinin purppuraa ei havaittu ATAC-tutkimuksessa, näiden tapahtumien esiintymistiheysluokkia voidaan pitää harvinaisina ($\geq 0,01$ %, $< 0,1$ %) piste-estimaatin huonoimpaan arvoon perustuen.
- *** Emätinverenvuotoa on raportoitu yleisesti pääosin potilailla, joilla on pitkälle edennyt rintasyöpä, ensimmäisten viikkojen aikana sen jälkeen, kun aiemmin käytetty hormonihoito on vaihdettu anastrotsolihoitoon. Jos verenvuoto jatkuu, lisätutkimuksia tulee harkita.

Alla olevassa taulukossa on esitetty ATAC-tutkimuksen aikana ja 14 päivää hoidon päättymisen jälkeen tutkimushoitoa saaneilla potilailla raportoitujen, ennalta määritettyjen haittatapahtumien esiintymistiheys 68 kuukauden mediaaniseurannan jälkeen syysuhteesta riippumatta.

Taulukko 2 ATAC-tutkimuksen ennalta määritetyt haittavaikutukset

Haittavaikutukset	Anastrotsoli (N=3 092)	Tamoxifen (N=3 094)
Kuumat aallot	1 104 (35,7 %)	1 264 (40,9 %)
Nivelsärky/-jäykkyys	1 100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Mielialahäiriöt	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Väsymys/voimattomuus	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Pahoinvointi ja oksentelu	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Murtumat	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Selkärangan, lonkan, ranteen murtumat/Collesin murtuma	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Ranteen/Collesin murtumat	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Selkärangan murtumat	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Lonkan murtumat	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Kaihit	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Emätinverenvuoto	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Iskeeminen sydän- ja verisuonisairaus	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Rasitusrintakipu	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Sydäninfarkti	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Sepelvaltimotauti	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Sydänlihasiskemia	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Emätinvuoto	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Laskimon tromboembolinen tapahtuma	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Syvä laskimotukos ja keuhkoembolia	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Iskeemiset aivoverisuonitapahtumat	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Endometriumsyöpä	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Murtumien esiintymistiheys oli 22 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti anastrotsoliryhmässä ja 15 tapausta 1 000 potilasvuotta kohti tamoksifeeniryhmässä, kun seuranta-ajan mediaani oli 68 kuukautta. Murtumien esiintyvyys anastrotsoliryhmässä oli samaa luokkaa kuin samanikäisessä postmenopausaalisisa populaatiossa yleensä. Osteoporoosin esiintyvyys oli 10,5 % potilailla, joita hoidettiin anastrotsolilla, ja 7,3 % potilailla, joita hoidettiin tamoksifeenilla.

Ei ole selvitetty, osoittavatko ATAC-tutkimuksessa anastrotsolihoitoa saaneilla potilailla havaitut murtumat ja osteoporoosi tamoksifeenin suojaavaa vaikutusta tai tiettyä anastrotsoli vaikutusta vai näitä molempia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinistä kokemusta yliannostuksesta on vain rajallisesti. Eläintutkimuksissa anastrotsolilla todettiin olevan vähäinen akuutti toksisuus. Kliinisiä tutkimuksia, joissa on käytetty erilaisia anastrotsoliannoksia, on tehty terveille vapaaehtoisille miehille, joille on kerta-annoksena annettu enintään 60 mg, sekä postmenopausaalille pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastaville naisille, joille on annettu enintään 10 mg päivittäin. Nämä annokset siedettiin hyvin. Hengenvaarallisia oireita aiheuttavaa anastrotsolin kerta-annosta ei ole määritetty. Yliannostuksiin ei ole olemassa spesifistä vastalääkettä, ja hoidon on oltava oireiden mukaista.

Yliannostustapauksien hoidossa tulee ottaa huomioon, että potilas on voinut ottaa useita lääkkeitä. Potilasta voidaan yrittää oksennuttaa, jos hän on virkeä. Dialyysistä voi olla hyötyä, sillä anastrotsoli sitoutuu vain vähäisessä määrin proteiineihin. Yleinen tukihoido, mukaan lukien säännöllinen elintoimintojen valvonta ja potilaan huolellinen tarkkailu, on tarpeen.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokriiniset lääkkeaineet, hormoni antagonistit ja vastaavat valmisteet, aromataasi-inhibiittorit
ATC-koodi: L02BG03

Vaikutustapa ja farmakodynaamiset vaikutukset

Anastrotsoli on voimakas ja hyvin selektiivinen ei-steroidinen aromataasin estäjä.

Postmenopausaalisten naisten elimistössä estradiolia muodostuu lähinnä androsteenidionin muuttuessa aromataasientsyymikompleksin välityksellä estroniksi perifeerisissä kudoksissa, minkä jälkeen estroni muuttuu estradioliksi. Plasman estradiolipitoisuuksien alentamisen on osoitettu vaikuttavan suotuisasti rintasyöpää sairastavilla naisilla. Postmenopausaalilla naisilla 1 mg:n anastrotsolipäiväannoksella oli yli 80 %:n vaikutus estradiolin estämiseen erittäin herkällä analysointimenetelmällä mitattuna.

Anastrotsolilla ei ole progesteroni-, androgeeni- eikä estrogeenivaikutusta.

Enintään 10 mg vuorokausiannokset anastrotsolia eivät vaikuta kortisolin eivätkä aldosteronin eritykseen ACTH-rasituskoetta edeltävien ja sen jälkeisten arvojen perusteella. Näin ollen kortikosteroidilisiä ei ole tarpeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pitkälle edennyt rintasyöpä

Pitkälle edenneen rintasyövän ensilinjan hoito postmenopausaalilla naisilla

Kahdessa tutkimusasetelmaltaan samankaltaisessa kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa (tutkimus 1033IL/0030 ja tutkimus 1033IL/0027) arvioitiin anastrotsolin tehoa tamoksifeeniin verrattuna hormonireseptoripositiivisen tai hormonireseptoristatukseltaan tuntemattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän ensilinjan hoidossa postmenopausaalilla naisilla. Yhteensä 1 021 potilasta satunnaistettiin saamaan 1 mg anastrotsolia

kerran päivässä tai 20 mg tamoksifeenia kerran päivässä. Molempien tutkimusten ensisijaisena päätetapahtumana oli aika syövän etenemiseen, syövän objektiivinen hoitovaste sekä turvallisuus.

Ensisijaisten päätetapahtumien osalta tutkimus 1033IL/0030 osoitti, että anastrotsolia oli tilastollisesti merkitsevä etu tamoksifeeniin nähden syövän etenemisajassa (riskisuhde [HR] 1,42, 95% luottamusväli [lv] [1,11, 1,82], mediaaniaika taudin etenemiseen 11,1 kk anastrotsol-ryhmässä ja 5,6 kk tamoksifeeniryhmässä, $p = 0,006$). Syövän objektiiviset hoitovasteet olivat samankaltaiset anastrotsolia ja tamoksifeenilla. Tutkimus 1033IL/0027 osoitti, että anastrotsolia ja tamoksifeenilla oli samankaltaiset objektiiviset syövän hoitovasteet ja syövän etenemisajat. Toissijaisten päätetapahtumien tulokset tukivat ensisijaisten tehon päätetapahtumien tuloksia. Molempien tutkimusten hoitoryhmissä oli liian vähän kuolemantapauksia, jotta olisi voitu tehdä johtopäätöksiä kokonaiseloonjäämistä koskevista eroista.

Pitkälle edenneen rintasyövän toisen linjan hoito postmenopausaalisilla naisilla

Anastrotsolia tutkittiin kahdessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 0004 ja tutkimus 0005) pitkälle edennyt rintasyöpää sairastavilla postmenopausaalisilla naisilla, joilla sairaus oli edennyt joko varhaisvaiheen tai pitkälle edenneen rintasyövän hoitoon aloitetun tamoksifeenilääkityksen jälkeen. Yhteensä 764 potilasta satunnaistettiin saamaan joko yksi 1 mg:n tai 10 mg:n päiväannos anastrotsolia tai 40 mg megestroliasetaattia neljästi päivässä. Aikaa sairauden etenemiseen ja objektiivisia hoitovasteita pidettiin ensisijaisina tehomuuttujina. Vakaan sairauden pitkittyminen (yli 24 viikkoa), etenemisen aste sekä eloonjääminen laskettiin myös. Kummassakaan tutkimuksessa ei minkään tehoparametrin suhteen havaittu merkitseviä eroja hoitohaarojen välillä.

Pediatriset potilaat

Anastrotsolia ei ole hyväksytty käytettäväksi lapsille eikä nuorille. Tehoa ei ole osoitettu tutkituissa pediatrisissa potilaissa (ks. alla). Hoidettujen lasten lukumäärä oli liian pieni luotettavien turvallisuutta koskevien johtopäätösten tekoon. Saatavilla ei ole tietoja mahdollisista anastrotsoli-hoidon pitkäaikaisista vaikutuksista lapsiin ja nuoriin (ks. myös kohta 5.3).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset anastrotsolin käytöstä yhdessä tai useissa kasvuhormonin vajaatoiminnan, testotoksikoosin, gynekomastian ja McCune-Albrightin syndrooman vuoksi pienikokoisten pediatristen potilaiden ryhmien tai alaryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2).

Kasvuhormonivajauksesta johtuva lyhytkasvuisuus

Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa arvioitiin 52 murrosiässä olevaa poikaa (ikä 11–16 vuotta), joiden kasvuhormonivajauksia hoidettiin 12–36 kuukauden ajan anastrotsolin 1 mg:n päiväannoksella tai lumelääkkeellä samanaikaisesti kasvuhormonin kanssa. Vain 14 anastrotsolia saanutta tutkimushenkilöä pysyi tutkimuksessa 36 kuukauden ajan.

Kasvuun liittyvissä parametreissa kuten aikuisiän ennustetussa pituudessa, pituudessa, pituuden standardipoikkeamayksikössä (SDS, standard deviation score) ja kasvunopeudessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa lumelääkkeeseen verrattuna. Lopullisia pituustietoja ei ollut saatavilla. Vaikka hoidettujen lasten määrä oli liian pieni luotettavien turvallisuutta koskevien johtopäätösten tekemiseen, anastrotsoli-haarassa todettiin enemmän murtumia ja taipumus pienempään luun mineraalitiheyteen verrattuna lumelääkehaaraan.

Testotoksikoosi

Avoimessa, ei-vertailevassa, monikeskustutkimuksessa arvioitiin 14 miespuolista potilasta (ikä 2–9 vuotta), joilla oli familiaalinen miehiin rajoittuva ennenaikainen puberteetti (testotoksikoosi) ja joita hoidettiin anastrotsolin ja bikalutamidin yhdistelmällä. Ensisijainen tavoite oli arvioida tämän yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta 12 kuukauden ajan. Tutkimukseen osallistuneista 14 potilaasta 13 jatkoi yhdistelmähoitoa 12 kuukauden ajan (yksi potilas kadotettiin seurannasta). Kasvussa ei havaittu merkittävää eroa 12 kuukauden hoidon jälkeen verrattuna kasvuun kuuden kuukauden ajalta ennen tutkimukseen tuloa.

Gynekomastiatutkimukset

Tutkimus 0006 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, monikeskustutkimus, jossa 82 murrosiässä olevaa poikaa (ikä 11–18 vuotta), joilla oli ollut gynekomastia yli 12 kuukauden ajan, hoidettiin anastrotsolin 1 mg:n päiväannoksella tai kerran päivässä annettavalla lumelääkkeellä enintään kuuden kuukauden ajan. Huomattavia eroja ei havaittu anastrotsolin 1 mg:n ja lumelääkeryhmän välillä niiden potilaiden lukumäärässä, joiden rintojen kokonaismassa pieneni vähintään 50 % kuuden kuukauden hoitojakson jälkeen.

Tutkimus 0001 oli avoin, usean annoksen farmakokineettinen tutkimus, jossa arvioitiin anastrotsolin 1 mg:n päiväannosta 36 murrosikäisellä pojalla, joilla oli ollut gynekomastia alle 12 kuukauden ajan. Toissijaisina tavoitteina oli arvioida valmisteen siedettävyyttä ja turvallisuutta sekä niiden potilaiden osuutta, joilla molempien rintojen gynekomastian yhteen laskettu tilavuus pieneni lähtötasoon verrattuna vähintään 50 % kuuden kuukauden tutkimushoidon jälkeen. Rintojen kokonaistilavuuden havaittiin pienenevän 50 % tai enemmän 56 %:lla pojista (20/36) kuuden kuukauden jälkeen.

McCune-Albrightin oireyhtymän tutkimus

Tutkimus 0046 oli kansainvälinen, avoin eksploratiivinen monikeskustutkimus, jossa tutkittiin anastrotsolia 28:lla 2–10-vuotiaalla tytöllä, joilla oli McCune-Albrightin oireyhtymä (MAS). Ensisijainen tavoite oli arvioida anastrotsolin 1 mg päiväannoksen turvallisuutta ja tehoa MAS-potilailla. Tutkimushoidon teho perustui sellaisten potilaiden osuuteen, joilla määritetyt emätinverenvuotoa, luuston ikää ja kasvunopeutta koskevat kriteerit täyttyivät. Tilastollisesti merkitsevää emätinverenvuotopäivien esiintymistiheyden muutosta ei havaittu hoidon aikana. Kliinisesti merkitseviä muutoksia ei havaittu Tannerin asteikolla (Tanner staging) keskimääräisessä munasarjojen ja kohdun koossa. Luun ikääntymisen nopeutumisessa ei havaittu hoidon aikana tilastollisesti merkitseviä muutoksia verrattuna lähtötason arvoon. Kasvunopeus (cm/vuosi) väheni merkittävästi ($p < 0,05$) verrattuna ennen hoitoa kuukausien 0–12 aikana sekä verrattuna ennen hoitoa toiseen kuuden kuukauden jaksoon (kuukaudet 7–12).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Anastrotsoli imeytyy nopeasti ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan tyypillisesti kahden tunnin kuluessa annoksen ottamisesta (paasto-olosuhteissa). Ruoka hidastaa hieman imeytymisen nopeutta, mutta ei vaikuta imeytymisen määrään. Imeytymisnopeuden vähäisen hidastumisen ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkitsevää vaikutusta vakaan tilan pitoisuuksiin plasmassa annettaessa anastrotsolitabletteja kerran päivässä. Noin 90–95 % anastrotsolin vakaan tilan pitoisuuksista plasmassa saavutetaan seitsemän päivän antamisen jälkeen, ja kertyminen on kolmin- tai nelinkertaista. Näyttöä anastrotsolin farmakokineettisten parametrien aika- ja annosriippuvuudesta ei ole.

Anastrotsolin farmakokinetiikka on riippumaton postmenopausaalisten naisten iästä.

Jakautuminen

Anastrotsolista vain 40 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Eliminaatio

Anastrotsoli eliminoituu hitaasti. Sen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 40–50 tuntia. Anastrotsoli metaboloituu suurelta osin postmenopausaalisilla naisilla, ja alle 10 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana 72 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta. Anastrotsolin metaboloituu N-dealkylaatioissa, hydroksylaatioissa ja glukuronidaatioissa. Metaboliitit erittyvät pääosin virtsan mukana. Plasman pääasiallinen metaboliitti, triatsoli, ei estä aromataasia.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Suun kautta otetun anastrotsolin näennäinen puhdistuma (CL/F) vapaaehtoisilla tutkittavilla, joilla oli stabiili maksakirroosi, oli noin 30 % alhaisempi kuin verrokkiryhmällä (tutkimus 1033IL/0014). Plasman anastrotsolipitoisuudet olivat maksakirroosia sairastavilla vapaaehtoisilla kuitenkin vastaavan

pitoisuusalueen sisällä kuin muissa tutkimuksissa potilailla, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa. Pitkäaikaisissa tehotutkimuksissa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaitut anastrotsolipitoisuudet plasmassa olivat sellaisen anastrotsolipitoisuusalueen sisällä, jota havaittiin myös potilailla, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa.

Tutkimuksessa 1033IL/0018 suun kautta otetun anastrotsolin näennäinen puhdistuma (CL/F) ei muuttunut vapaaehtoisilla tutkittavilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min). Tämä on yhdenmukainen sen tiedon kanssa, että anastrotsoli eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Pitkäaikaisissa tehotutkimuksissa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla havaitut anastrotsolipitoisuudet plasmassa olivat vastaavalla anastrotsolipitoisuusalueella kuin potilailla, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa. Anastrotsolin annossa tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

10–17-vuotiailla pojilla, joilla oli murrosiän gynekomastia, anastrotsoli imeytyi nopeasti, jakautui laajalti ja eliminoitui hitaasti. Puoliintumisaika oli noin kaksi päivää. Puhdistuma oli 3–10-vuotiailla tytöillä heikompaa ja altistus voimakkaampaa kuin vanhemmilla pojilla. Anastrotsolin jakaantuminen oli tytöillä laajaa ja eliminoituminen hidasta

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliiniset tiedot, jotka perustuvat farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskeviin tutkimuksiin, eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa.

Akuutti toksisuus

Toksisuutta havaittiin eläinkokeissa vain suurilla annoksilla. Akuutin toksisuuden tutkimuksissa suun kautta otetun anastrotsolin LD50 oli jyrksijöillä yli 100 mg/kg/vrk ja vatsaonteloon annetun anastrotsolin yli 50 mg/kg/vrk. Koirilla tehdyissä akuutin toksisuuden tutkimuksessa LD50 oli suun kautta otettuna yli 45 mg/kg/vrk.

Krooninen toksisuus

Haittavaikutuksia havaittiin eläinkokeissa vain suurilla annoksilla. Useissa annostoksisuustutkimuksissa käytettiin rotia ja koiria. Vaikutuksettomia annostasoja ei määritetty anastrotsolille toksisuustutkimuksissa, mutta pienillä annoksilla (1 mg/kg/vrk) ja keskisuurilla annoksilla (koiralla 3 mg/kg/vrk, rotalla 5 mg/kg/vrk) havaitut vaikutukset liittyivät joko anastrotsolin farmakologisiin tai sen entsyymiä indusoiviin ominaisuuksiin eikä niihin liittynyt merkittäviä toksisia tai degeneratiivisia muutoksia.

Mutageenisuus

Geneettiset toksisuustutkimukset osoittavat, että anastrotsoli ei ole mutageeninen eikä klastogeeninen.

Lisääntymistoksisuus

Vieroitettaville urosrotille annettiin hedelmällisyystutkimuksessa oraalisesti 50 mg/l tai 400 mg/l anastrotsolia juomavedessä 10 viikon ajan. Mitattu keskiarvoinen pitoisuus plasmassa oli 50 mg/l:n annoksella 44,4 (±14,7) ng/ml ja 400 mg/l:n annoksella 165 (±90) ng/ml. Paritteluindeksit heikkenivät molemmissa annosryhmissä, kun taas hedelmällisyyden aleneminen oli ilmeistä vain 400 mg/l:n annoksella. Hedelmällisyyden aleneminen oli tilapäistä, sillä kaikki parittelu- ja fertilititeettiparametrit olivat samankaltaiset kontrolliryhmän arvoihin nähden yhdeksän viikon lääkkeettömän palautumisjakson jälkeen.

Anastrotsolin oraalinen annostelu naarasrotille lisäsi infertiliteettiä huomattavasti annoksella 1 mg/kg/vrk ja lisäsi preimplantaatiohävikkiä annoksella 0,02 mg/kg/vrk. Nämä vaikutukset ilmenivät kliinisesti merkittäville annoksilla. Vaikutusta ihmisiin ei voida sulkea pois. Nämä vaikutukset liittyivät yhdisteen farmakologiaan, ja ne palautuivat täysin viiden viikon aineesta vieroitusjakson jälkeen.

Tiineille rotille ja kaneille suun kautta annettuna anastrotsoli ei aiheuttanut teratogeenisiä vaikutuksia 1,0 mg/kg:n (rotat) ja 0,2 mg/kg:n (kanit) päiväannoksiin saakka. Havaitut vaikutukset (istukan suureneminen rotilla ja tiineyden keskeytyminen kaneilla) liittyivät yhdisteen farmakologiaan.

Kun anastrotsolia annettiin rotille 0,02 mg/kg:n päiväannoksina tai sitä suurempina annoksina, syntyneiden poikueiden eloonjääminen vaarantui (17. raskauspäivästä 22. päivään synnytyksen jälkeen). Nämä vaikutukset johtuivat yhdisteen farmakologisista vaikutuksista synnytykseen. Ensimmäisen polven jälkeläisten käyttäytymisessä tai reproduktiivisessa suorituskyvyssä ei havaittu haittavaikutuksia, jotka voitaisiin yhdistää emon anastrotsolihoitoon.

Karsinogeenisuus

Rotilla tehdyssä kaksivuotisessa onkogeneisyydetkimuksessa todettiin lisääntynyt sairastuvuus maksakasvaimiin ja kohdun stromaalisiiin polyyppeihin naarailta sekä kilpirauhasadenoomiin koirasrotilla vain suurella annoksella (25 mg/kg/vrk). Nämä muutokset ilmenivät annoksilla, jotka olivat sata kertaa suuremmat kuin ihmisillä käytettävät terapeuttiset annokset, eikä niitä pidetä kliinisesti merkittävinä potilaiden hoidossa anastrotsolilla.

Kaksivuotisessa hiirten onkogeneisessä tutkimuksessa havaittiin hyvänlaatuisia munasarjakasvaimia sekä muutoksia lymforetikulaaristen kasvainten esiintymisessä (vähemmän histiosyyttisiä sarkoomia naarailta ja enemmän lymfoomien aiheuttamaa kuolleisuutta). Näitä muutoksia pidetään hiirille spesifisinä aromataasi-inhibition vaikutuksina eikä niillä siten ole kliinistä merkitystä potilaiden anastrotsolihoiton kannalta.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Hydroksipropyyliselluloosa

Tabletin päällyste:

Valkoinen Opadry II:
Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Makrogoli 4000
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

ALU/PVC-läpipainopakkaus:

5 vuotta

HDPE-purkki:

4 vuotta

6.4 Säilytys

ALU/PVC -läpipainopakkaus:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

HDPE-purkki:

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu Al/PVC-läpipainopakkauksiin, jotka ovat pahvirasiassa, tai HDPE-purkkiin, jossa on PP-kierrekorkki.

Läpipainopakkaus: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia

Purkki: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

8 MYYNTILUVAN NUMERO

23772

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.11.2009/8.12.2013

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.06.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Anastrozol Sandoz 1 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 1 mg anastrozol.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 62,49 mg laktos och 0,02 mmol (0,47 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund och bikonvex filmdragerad tablett märkt med "A1" på den ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av framskriden bröstcancer hos postmenopausala kvinnor.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos av Anastrozol Sandoz för vuxna, inklusive äldre, är 1 mg tablett en gång per dag.

Speciella populationer

Pediatrisk population

Anastrozol Sandoz rekommenderas inte till barn och ungdomar beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosändring rekommenderas för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ska administrering av Anastrozol Sandoz ske med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosändring rekommenderas för patienter med lindrig leversjukdom. Försiktighet rekommenderas för patienter med måttlig till grav nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

Anastrozol Sandoz ska tas peroralt.

4.3 Kontraindikationer

Anastrozol Sandoz är kontraindicerat hos:

- gravida och ammande kvinnor
- patienter med känd överkänslighet mot anastrozol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Anastrozol Sandoz ska inte användas av premenopausala kvinnor. Menopaus ska definieras biokemiskt (luteiniserande hormon [LH], follikelstimulerande hormon [FSH] och/eller östradiolnivåer) hos patienter där den premenopausala statusen är oklar. Det finns inga data som stödjer användning av anastrozol tillsammans med LHRH-analoger.

Samtidig administrering av tamoxifen eller östrogeninnehållande behandlingar tillsammans med anastrozol ska undvikas, eftersom detta kan minska dess farmakologiska effekt (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Effekt på bentätheten

Då anastrozol minskar nivåerna av cirkulerande östrogen kan det orsaka en minskad bentäthet och därmed en möjlig ökad risk för frakturer (se avsnitt 4.8).

Kvinnor med osteoporos eller som löper risk att drabbas av osteoporos bör få sin bentäthet formellt bedömd vid behandlingsstarten samt därefter med jämna mellanrum. Behandling eller profylax av osteoporos bör insättas när så är lämpligt och övervakas noga. Användning av speciella behandlingar, t.ex. bisfosfonater kan stoppa fortsatt benmineralförlust orsakad av anastrozol hos postmenopausala kvinnor, och kan övervägas (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Anastrozol har inte undersökts hos bröstcancerpatienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion. Exponeringen av anastrozol kan öka hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2); administrering av Anastrozol Sandoz till patienter med måttligt och gravt nedsatt leverfunktion ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.2). Behandlingen bör baseras på en nytta/risk-bedömning för den enskilda patienten.

Nedsatt njurfunktion

Anastrozol Sandoz har inte undersökts hos bröstcancerpatienter med gravt nedsatt njurfunktion. Exponeringen av anastrozol ökar inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GRF < 30 ml/min, se avsnitt 5.2); till patienter med gravt nedsatt njurfunktion ska administrering av Anastrozol Sandoz ske med försiktighet (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Anastrozol Sandoz rekommenderas inte till barn och ungdomar, då säkerhet och effekt inte har fastställts för denna patientgrupp (se avsnitt 5.1).

Anastrozol Sandoz ska inte användas till pojkar med brist på tillväxthormon i tillägg till behandling med tillväxthormon. Effekt påvisades inte och säkerhet kunde inte fastställas i den pivotala kliniska studien (se avsnitt 5.1). Eftersom Anastrozol Sandoz reducerar nivåerna av östradiol ska anastrozol inte användas till flickor med brist på tillväxthormon i tillägg till behandling med tillväxthormon. Långtidsdata avseende säkerhet för barn och tonåringar saknas.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Överkänslighet mot laktos

Denna produkt innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Anastrozol hämmar CYP 1A2, 2C8/9 och 3A4 *in vitro*. Kliniska studier med antipyryn och warfarin visade att anastrozol i dosen 1 mg inte gav någon signifikant hämning av metabolismen av antipyryn och R- och S-warfarin, vilket indikerar att samtidig administrering av Anastrozol Sandoz och andra läkemedel sannolikt inte leder till kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner som medieras av CYP-enzymmer.

De enzymmer som medierar metabolismen av anastrozol har inte identifierats. Cimetidin, en svag, ospecifik hämmare av CYP-enzymmer, påverkade inte plasmakoncentrationerna av anastrozol. Effekten av potenta CYP-hämmare är inte känd.

En granskning av den kliniska prövningens säkerhetsdatabas avslöjade inte några tecken på kliniskt signifikanta interaktioner hos patienter behandlade med Anastrozol Sandoz som också fick andra vanliga receptbelagda läkemedel. Det förelåg inga kliniskt signifikanta interaktioner med bisfosfonater (se avsnitt 5.1).

Samtidig administrering av tamoxifen eller östrogeninnehållande behandlingar tillsammans med Anastrozol Sandoz ska undvikas, eftersom detta kan minska dess farmakologiska effekt (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av Anastrozol Sandoz hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Anastrozol Sandoz är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det finns inga data från användning av Anastrozol Sandoz under amning. Anastrozol Sandoz är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Effekten av Anastrozol Sandoz på människans fertilitet har inte studerats. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Anastrozol Sandoz har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Asteni och sömnhet har emellertid rapporterats vid användning av Anastrozol Sandoz. Försiktighet bör iaktas vid framförande av fordon eller användande av maskiner under tiden dessa symtom kvarstår.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna från kliniska prövningar, studier efter marknadsintroduktion eller spontanrapporter anges i följande tabell. Såvida inte annat anges, har frekvenskategorierna beräknats från antalet biverkningar som rapporterats i en stor fas III-studie som genomfördes på 9 366 postmenopausala kvinnor med operabel bröstcancer, vilka fått adjuvant behandling under fem år (anastrozol och/eller tamoxifen [ATAC-studien]).

Nedanstående biverkningar klassificeras efter frekvens och organsystem. Frekvensgrupperingarna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

De vanligaste rapporterade biverkningarna var huvudvärk, värmevallningar, illamående, hudutslag, artralgi, ledstelhet, artrit och asteni.

Tabell 1 Biverkningar efter organsystem och frekvens

Biverkningar efter organsystem och frekvens		
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi Hyperkolesterolemi
	Mindre vanliga	Hyperkalcemi (med eller utan en ökning av parathormon)
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Somnolens Karpaltunnelsyndrom* Sinnesrubbingar (inklusive parestesi, förlorat smaksinne och smakförändringar)
Blodkärl	Mycket vanliga	Värmevallningar
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Diarré Kräkningar
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfat, alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT)
	Mindre vanliga	Förhöjning av gamma-GT och bilirubin Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag
	Vanliga	Håravfall (alopeci) Allergiska reaktioner
	Mindre vanliga	Urtikaria
	Sällsynta	Erythema multiforme Anafylaktisk reaktion Kutan vaskulit (inklusive vissa rapporter om Henoch-Schönleins purpura)**
	Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledvärk/ledstelhet Artrit Osteoporos
	Vanliga	Smärta i skelettbenen Myalgi
	Mindre vanliga	Triggerfinger
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Vaginal torrhet Vaginal blödning***
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni

* Ett större antal fall av karpaltunnelsyndrom har rapporterats hos patienter som behandlats med anastrozol i kliniska prövningar än hos dem som behandlats med tamoxifen. Majoriteten av

dessa fall inträffade dock hos patienter med identifierbara riskfaktorer för utveckling av tillståndet.

- ** Då kutan vaskulit och Henoch-Schönleins purpura inte observerades i ATAC kan frekvenskategorin för dessa biverkningar anses vara "sällsynta" ($\geq 0,01$ % och $< 0,1$ %) baserat på sämsta värdet för punktuppskattningen.
- *** Vaginal blödning har rapporterats som en vanlig biverkning, huvudsakligen hos patienter med framskriden bröstcancer under de första veckorna efter byte från befintlig hormonbehandling till behandling med anastrozol. Om blödningarna kvarstår ska ytterligare utredning övervägas.

I nedanstående tabell presenteras frekvensen av förspecificerade biverkningar i ATAC-studien efter en medianuppföljningstid på 68 månader, oavsett kausalitet, vilka rapporterats hos patienter som fått studiebehandlingen och upp till 14 dagar efter att studiebehandlingen avslutats.

Tabell 2 Förspecificerade biverkningar i ATAC-studien

Biverkning	Anastrozol (N=3 092)	Tamoxifen (N=3 094)
Värmevallningar	1 104 (35,7 %)	1 264 (40,9 %)
Ledsmärta/ledstelhet	1 100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Humörrubbningar	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Trötthet/asteni	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Illamående och kräkningar	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Frakturer	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Frakturer i ryggrad, höft eller handled/Colles	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Handled-/Colles-frakturer	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Ryggradsfrakturer	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Höftfrakturer	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Katarakter	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Vaginal blödning	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Ischemisk kardiovaskulär sjukdom	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Angina pectoris	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Myokardinfarkt	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Kranskärslsjukdom	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Myokardiell ischemi	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Vaginala flytningar	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Någon venös tromboembolisk händelse	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Djup venös tromboembolisk händelse, inklusive lungemboli	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Ischemiska cerebrovaskulära händelser	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Endometriecancer	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Frakturfrekvensen 22 per 1 000 patientår och 15 per 1 000 patientår observerades för anastrozol-respektive tamoxifengrupperna efter en medianuppföljningstid på 68 månader. Den observerade frakturfrekvensen för anastrozol är i linje med vad som rapporterats för åldersmatchade postmenopausala populationer. Incidensen av osteoporos var 10,5 % hos patienter som behandlades med anastrozol och 7,3 % hos patienter som behandlades med tamoxifen.

Det har inte fastställts om antalet frakturer och osteoporos som sågs i ATAC hos patienter som behandlades med anastrozol återspeglar en skyddande effekt av tamoxifen, en specifik effekt av anastrozol eller båda delarna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

Begränsad klinisk erfarenhet av oavsiktlig överdosering föreligger. I djurstudier har anastrozol uppvisat låg akut toxicitet. Kliniska prövningar har genomförts med olika doser av anastrozol, en singeldos av upp till 60 mg har getts till friska manliga försökspersoner och upp till 10 mg dagligen har getts till postmenopausala kvinnor med framskriden bröstcancer. Dessa doser tolererades väl. En singeldos av anastrozol som leder till livshotande symtom har inte fastställts. Det finns ingen specifik antidot mot överdosering, och behandlingen måste vara symtomatisk.

Vid hanteringen av en överdosering måste möjligheten att flera läkemedel kan ha intagits beaktas. Kräkning kan induceras hos vakna patienter. Dialys kan vara värdefull då anastrozol inte är högggradigt proteinbundet. Allmänt stödjande behandling med frekvent övervakning av vitala tecken och noggrann observation av patienten är indicerat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrinterapi, antihormoner och relaterade medel, aromatashämmare
ATC-kod: L02BG03

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Anastrozol är en potent och mycket selektiv icke-steroid aromatashämmare. Östradiol produceras hos postmenopausala kvinnor främst genom omvandling av androstenedion till östron. Detta sker i perifer vävnad genom medverkan av ett aromatas-enzymkomplex. Östron omvandlas därefter till östradiol. Minskade cirkulerande östradiolnivåer har visat sig ha en gynnsam effekt på kvinnor med bröstcancer. Hos postmenopausala kvinnor gav anastrozol i en daglig dos på 1 mg en sänkning av östradiolnivån med mer än 80 % vid användning av en mycket känslig analys.

Anastrozol har ingen progestogen, androgen eller östrogen effekt.

Dagliga doser av upp till 10 mg anastrozol har inte haft någon effekt på utsöndringen av kortisol eller aldosteron, mätt före eller efter ett provokationstest med adrenokortikotrop hormon (ACTH). Av denna anledning behövs inget tillskott av kortikosteroider.

Klinisk effekt och säkerhet

Framskriden bröstcancer

Första linjens behandling av postmenopausala kvinnor med framskriden bröstcancer

Två dubbelblinda, kontrollerade kliniska studier med liknande design (studie 1033IL/0030 och studie 1033IL/0027) har genomförts för att bedöma effekten av anastrozol jämfört med tamoxifen som första linjens behandling av hormonreceptorpositiv eller hormonreceptor-okänd lokalt framskriden eller metastaserad bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Sammanlagt 1 021 patienter randomiserades till att få antingen 1 mg anastrozol en gång per dag eller 20 mg tamoxifen en gång per dag. De primära effektmåtten för båda dessa prövningar var tid till tumörprogression, objektiv tumörresponnsfrekvens samt säkerhet.

För de primära effektmåtten visade studie 1033IL/0030 att anastrozol hade en statistiskt signifikant fördel jämfört med tamoxifen för tid till tumörprogression (riskkvot (HR) 1,42; 95 %

konfidensintervall (KI) [1,11; 1,82], mediantid till progression 11,1 och 5,6 månader för anastrozol respektive tamoxifen, $p=0,006$). De objektiva tumörresponsfrekvenserna var likartade för anastrozol och tamoxifen. Studie 1033IL/0027 visade att anastrozol och tamoxifen hade likartade objektiva tumörresponsfrekvenser och tid till tumörprogression. Resultaten för de sekundära effektmåten stödde resultatet av de primära effektmåten. För få dödsfall inträffade i behandlingsgrupperna i båda prövningarna för att man skulle kunna dra några slutsatser om skillnaderna i total överlevnad.

Andra linjens behandling av postmenopausala kvinnor med framskriden bröstcancer

Anastrozol studerades i två kontrollerade kliniska prövningar (studie 0004 och studie 0005) på postmenopausala kvinnor med framskriden bröstcancer som hade sjukdomsprogression efter behandling med tamoxifen för antingen framskriden eller tidig bröstcancer. Sammanlagt 764 patienter randomiserades till att få antingen en daglig singeldos på 1 mg eller 10 mg anastrozol eller 40 mg megestrolacetat fyra gånger per dag. Tid till progression och objektiva svarsfrekvenser var de primära effektvariablerna. Frekvensen av långvarig (över 24 veckor) stabil sjukdom, progressionsfrekvensen och överlevnaden beräknades också. Inte i någon av studierna fanns det några signifikanta skillnader mellan behandlingsarmarna med avseende på någon av effektparametrarna.

Pediatrik population

Anastrozol är inte indicerat för användning till barn och ungdomar. Effekten har inte fastställts i de pediatrika populationer som studerats (se nedan). Antalet barn som behandlades var alltför begränsat för att kunna dra några säkra slutsatser avseende säkerheten. Inga data är tillgängliga angående eventuella långsiktiga effekter av behandling med anastrozol hos barn och ungdomar (se även avsnitt 5.3).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för anastrozol för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för kortväxthet beroende på brist på tillväxthormon (GHD), testotoxikos, gynekomasti och McCune-Albrights syndrom (se avsnitt 4.2).

Kortväxthet beroende på brist på tillväxthormon

En randomiserad, dubbelblind multicenterstudie omfattade 52 pubertala pojkar (i åldern 11-16 år) med GHD, vilka behandlats i 12 till 36 månader med anastrozol 1 mg/dag eller placebo i kombination med tillväxthormon. Endast 14 patienter som stod på anastrozol fullföljde studien under 36 månader.

Ingen statistiskt signifikant skillnad mot placebo observerades för de tillväxtrelaterade parametrarna förväntad längd i vuxen ålder, längd, längd-SDS (standard deviation score) och tillväxthastighet. Slutliga längddata var inte tillgängliga. Även om antalet barn som behandlades var alltför begränsat för att kunna dra några säkra slutsatser angående säkerheten, förekom en ökad frakturfrekvens och en tendens till minskad bentäthet i anastrozol-armen jämfört med placebo.

Testotoxikos

En öppen, icke jämförande multicenterstudie omfattade 14 manliga patienter (i åldern 2-9 år) med ärftlig, för tidig pubertet som endast drabbar män, även benämnd testotoxikos, vilka behandlats med en kombination av anastrozol och bicalutamid. Det primära målet var att utvärdera effekten och säkerheten med denna kombinationsregim under 12 månader. Tretton av de 14 patienterna som registrerades i studien fullföljde 12 månader av kombinationsbehandlingen (en patient förlorades vid uppföljningen). Det var ingen signifikant skillnad i tillväxthastighet efter 12 månaders behandling i förhållande till tillväxthastigheten under de 6 månaderna före påbörjat deltagande i studien.

Studier av gynekomasti

Prövning 0006 var en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie av 82 pubertala pojkar (i åldern 11 till och med 18 år) med gynekomasti som varat längre än 12 månader, vilka behandlades med anastrozol 1 mg/dag eller placebo dagligen i upp till 6 månader. Ingen signifikant skillnad av antalet patienter som fick minst 50 % minskning av total bröstvolym efter 6 månaders behandling observerades mellan behandlingsgruppen som fick anastrozol 1 mg och placebogruppen.

Prövning 0001 var en öppen, farmakokinetisk multidosstudie av anastrozol 1 mg/dag omfattande 36 pubertala pojkar med gynekomasti som varat kortare tid än 12 månader. De sekundära målen var att utvärdera andelen patienter med en minskning från behandlingsstart av den beräknade volymen gynekomasti i båda brösten tillsammans med minst 50 % mellan dag 1 och efter 6 månaders studiebehandling, samt patienternas tolerabilitet och säkerhet. En minskning på 50 % eller mer av den totala bröstvolymen observerades hos 56 % (20/36) av pojkarna efter 6 månader.

Studie av McCune-Albrights syndrom

Prövning 0046 var en internationell, multicenter, öppen, explorativ studie av anastrozol omfattande 28 flickor (i åldern 2 till ≤ 10 år) med McCune-Albrights syndrom (MAS). Det primära målet var att utvärdera säkerheten och effekten av anastrozol 1 mg/dag hos patienter med MAS. Effekten av studiebehandlingen var baserad på andelen patienter som fullföljde definierade kriterier för vaginal blödning, skelettålder och tillväxthastighet. Ingen statistiskt signifikant förändring i antal dagar med vaginal blödning sågs under behandlingen. Man fann ingen statistiskt signifikant förändring av mognadsstadiet Tanner-stadium, genomsnittlig ovarialvolym eller genomsnittlig uterusvolym. Ingen statistiskt signifikant förändring av ökningstakten i skelettålder observerades under behandling jämfört med behandlingsstart. Tillväxthastigheten (cm/år) var signifikant reducerad ($p < 0,05$) från tiden före behandling från månad 0 till och med månad 12, och från tiden före behandling till andra 6 månadersperioden (månad 7 till månad 12).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorption av anastrozol sker snabbt och de högsta plasmakoncentrationerna uppnås normalt inom två timmar efter doseringen (vid fasta). Föda minskar hastigheten något, men inte mängden som absorberas. Den lilla förändringen av absorptionshastigheten förväntas inte leda till någon kliniskt signifikant effekt på steady-state-koncentrationerna i plasma vid dosering med anastrozol-tabletter en gång dagligen. Cirka 90 till 95 % av steady-state-koncentrationerna av anastrozol i plasma uppnås efter 7 dagliga doser och ackumuleringen är 3–4 gånger högre. Det finns inga tecken på tids- eller dosberoende farmakokinetiska parametrar för anastrozol.

Farmakokinetiken för anastrozol är oberoende av åldern hos postmenopausala kvinnor.

Distribution

Endast 40 % av anastrozol är bundet till plasmaproteiner.

Eliminering

Anastrozol elimineras långsamt och har en elimineringshalveringstid i plasma på 40–50 timmar. Anastrozol genomgår en omfattande metabolisering hos postmenopausala kvinnor och mindre än 10 % av dosen utsöndras i oförändrad form via urinen inom 72 timmar. Metaboliseringen sker genom N-dealkylering, hydroxylering och glukuronidering. Metaboliterna utsöndras främst via urinen. Huvudmetaboliten i plasma, triazol, har ingen aromatshämmande effekt.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Mätbar clearance (CL/F) av anastrozol efter oral administrering var ungefär 30 % lägre hos frivilliga försökspersoner med stabil levercirros än hos matchade kontroller (studie 1033IL/0014).

Plasmakoncentrationerna av anastrozol hos frivilliga försökspersoner med levercirros låg dock inom det koncentrationsintervall som observerats hos normala individer i andra prövningar. De plasmakoncentrationer av anastrozol, vilka observerats under långtids effektprövningar hos patienter med nedsatt leverfunktion, låg inom det intervall för plasmakoncentrationer av anastrozol som observerats hos patienter utan nedsatt leverfunktion.

Anastrozols mätbara clearance (CL/F) efter oral administrering förändrades inte hos frivilliga försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) i studie 1033IL/0018, vilket överensstämmer med det faktum att anastrozol huvudsakligen elimineras genom metabolism. De plasmakoncentrationer av anastrozol, vilka observerats under långtids effektprövningar hos patienter

med nedsatt njurfunktion, låg inom det intervall för plasmakoncentrationer av anastrozol som observerats hos patienter utan nedsatt njurfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ska administrering av anastrozol ske med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrik population

Hos pojkar med pubertal gynekomasti (10–17 år) absorberades anastrozol snabbt, distribuerades väl och eliminerades långsamt med en halveringstid på cirka 2 dagar. Clearance av anastrozol var lägre hos flickor (3–10 år) än hos de äldre pojkarna och exponeringen högre. Anastrozol hos flickor distribuerades väl och eliminerades långsamt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke kliniska data baserade på konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet visade inte några särskilda risker för den avsedda populationen.

Akut toxicitet

I djurstudier observerades toxicitet endast i högre doser. I studier av akut toxicitet på gnagare var den dödliga mediandosen av anastrozol över 100 mg/kg/dag med peroral administrering och över 50 mg/kg/dag vid intraperitoneal administrering. I en studie av oral akut toxicitet på hund var den dödliga mediandosen (LD50) över 45 mg/kg/dag.

Kronisk toxicitet

I djurstudier observerades biverkningar endast i högre doser. Toxicitetsstudier med multipla doser har utförts på råttor och hundar. Inga nivåer utan effekt fastställdes för anastrozol vid dessa toxicitetsstudier, men de effekter som observerades vid låga doser (1 mg/kg/dag) och måttliga doser (hund 3 mg/kg/dag, råttor 5 mg/kg/dag) var relaterade till antingen de farmakologiska eller enzyminducerande egenskaperna hos anastrozol och åtföljdes inte av några signifikanta toxiska eller degenerativa förändringar.

Mutagenicitet

Genetiska toxikologistudier med anastrozol har visat att det varken är mutagent eller klastogent.

Reproduktionstoxikologi

I en fertilitetsstudie gavs avvanda hanrättor anastrozol peroralt i dosen 50 eller 400 mg/l via dricksvattnet i 10 veckor. Uppmätta genomsnittliga plasmakoncentrationer var 44,4 ($\pm 14,7$) ng/ml respektive 165 (± 90) ng/ml. Parningsindex påverkades negativt i båda dosgrupperna, medan reducerad fertilitet endast sågs på dosnivån 400 mg/l. Reduceringen var övergående då samtliga parnings- och fertilitetsparametrar var jämförbara med kontrollgruppens värden efter en behandlingsfri återhämtningsperiod på nio veckor.

Oral administrering av anastrozol till honrättor gav hög incidens av infertilitet vid 1 mg/kg/dag och ökad preimplantatorisk förlust vid 0,02 mg/kg/dag. Dessa effekter uppkom vid kliniskt relevanta doser. En effekt hos människa kan inte uteslutas. Dessa effekter var relaterade till substansens farmakologi och var totalt reversibla efter en 5-veckors utsättningsperiod av substansen.

Oral administrering av anastrozol till dräktiga råttor och kaniner gav inga teratogena effekter vid doser upp till 1,0 respektive 0,2 mg/kg/dag. De effekter som sågs (förstorad placenta hos råttor och missfall hos kanin) var relaterade till substansens farmakologi.

Överlevnaden hos ungarna till råttor som fått anastrozol med minst 0,02 mg/kg/dag (från dräktighetsdag 17 till dag 22 efter födseln) var försämrade. Dessa effekter var relaterade till substansens

farmakologiska effekter på nedkomsten. Inga negativa effekter på beteendet eller reproduktionsförmågan i den första generationen avkomma, vilka kunde hänföras till moderns behandling med anastrozol, observerades.

Karcinogenicitet

En tvåårig onkogenicitetsstudie på råttor resulterade i en ökad incidens av levertumörer och uterina stromala polyper hos honor och sköldkörteladenom hos hanar endast vid den höga dosen (25 mg/kg/dag). Dessa förändringar inträffade vid en dos som motsvarar 100 gånger högre exponering än vad som är fallet vid terapeutiska doser för människor, och anses inte vara kliniskt relevant för behandling av patienter med anastrozol.

En tvåårig onkogenicitetsstudie på mus ledde till induktion av godartade äggstockstumörer och en störning av incidensen av lymfretikulära neoplasmer (färre histiocytiska sarkom hos honor och fler dödsfall på grund av lymfom). Dessa förändringar anses var musspecifika effekter av aromatashämmare och anses inte vara kliniskt relevanta för behandling av patienter med anastrozol.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Hydroxipropylcellulosa

Tablettdragering:

Opadry II vit:
Laktosmonohydrat
Hypromellos
Makrogol 4000
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

ALU/PVC blister:

5 år

HDPE burk:

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

ALU/PVC blister:

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

HDPE burk:

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tablettorna är förpackade i blisterkartor av ALU/PVC insatta i en kartong eller i burkar av HDPE med skruvkork av PP.

Blisters: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter

Burk: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23772

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

13.11.2009/8.12.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.06.2021