

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Anastelb 1 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg anastrotsolia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 92,75 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkintä A1.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Pitkälle edenneen hormonireseptoripositiivisen rintasyövän hoito postmenopausaalisilla naisilla.
- Varhaisvaiheen invasiivisen, hormonireseptoripositiivisen rintasyövän liitännäishoitoon postmenopausaalisilla naisilla.
- Varhaisvaiheen invasiivisen, hormonireseptoripositiivisen rintasyövän liitännäishoitoon postmenopausaalisilla naisilla, jotka ovat saaneet 2–3 vuotta tamoksifeenia liitännäishoitona.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Anastelb-valmisteen suositeltu annos aikuisille, mukaan lukien iäkkäät, on yksi 1 mg:n tabletti kerran päivässä.

Varhaisvaiheen invasiivisen hormonireseptoripositiivisen rintasyövän liitännäishormonihoidon suositeltu kesto postmenopausaalisilla naisilla on viisi vuotta.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Anastelb-valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille tulee anastrotsoli annostella varoen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Varovaisuutta tulee noudattaa niiden potilaiden kanssa, joilla on kohtalainen tai vaikea maksasairaus (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Anastrotsoli otetaan suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Anastrotsoli on vasta-aiheinen:

- raskaana oleville tai imettäville naisille
- potilaille, joiden tiedetään olevan yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Anastrotsolia ei tule käyttää premenopausaalisten naisten hoidossa. Vaihdevuodet on määriteltävä biokemiallisin menetelmin [luteinisoivan hormonin (LH:n), follikkeleita stimuloivan hormonin (FSH:n) ja/tai estradiolitason määritysten avulla] aina, jos potilaan menopausaalinen vaihe on vähänkään epävarma. Anastrotsolin ja LHRH-analogien yhteiskäyttöä tukevaa dataa ei ole.

Anastrotsolin ja tamoksifeenin tai estrogeenia sisältävien lääkehoitojen samanaikaista antoa on vältettävä, sillä yhteiskäyttö voi heikentää anastrotsolin tehoa (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Vaikutukset luuston mineraalitiheyteen

Koska anastrotsoli alentaa veren estrogeenipitoisuutta, se voi aiheuttaa luun mineraalitiheyden pienenemistä, ja saattaa tämän seurauksena lisätä murtumariskiä (ks. kohta 4.8).

Jos naisella on riski luukadolle, luun mineraalitiheys olisi mitattava hoitoa aloitettaessa ja säännöllisesti sen jälkeen. Luukadon ehkäisy tai hoito on aloitettava asianmukaisella tavalla ja seurattava tarkoin. Spesifisten lääkehoitojen, kuten bisfosfonaattien, käyttö saattaa estää anastrotsolin aiheuttaman luuston mineraalikadon pahenemisen postmenopausaalisilla naisilla. Tällaisten lääkkeiden käyttöä voidaan siis harkita (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Anastrotsolin käyttöä ei ole tutkittu rintasyöpäpotilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Potilaan altistuminen anastrotsolille saattaa lisääntyä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Anastrotsolin käytössä kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on siksi syytä varovaisuuteen (ks. kohta 4.2). Hoidon olisi perustuttava yksilölliseen hoidosta saatavissa olevien hyötyjen ja siihen mahdollisesti liittyvien riskien arviointiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Anastrotsolin turvallisuutta ei ole selvitetty rintasyöpäpotilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Potilaan altistuminen anastrotsolille ei lisäännä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (glomerulusten suodattumisnopeus < 30 ml/min, ks. kohta 5.2). Anastrotsolin käytössä on syytä varovaisuuteen hoidettaessa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Anastrotsolin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.1).

Anastrotsolia ei pidä käyttää kasvuhormonihoidon lisänä pojille, joilla on kasvuhormonin puutos. Tehoa ja turvallisuutta ei osoitettu keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Koska anastrotsoli laskee estradiolipitoisuutta, anastrotsolia ei myöskään saa käyttää kasvuhormonihoidon lisänä tytöille, joilla on kasvuhormonin puutos. Tietoa pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta lapsilla ja nuorilla ei ole saatavilla.

Apuaineet

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro on osoitettu, että anastrotsoli estää sytokromi P450 isoentsyymejä 1A2, 2C8/9 ja 3A4, mutta kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa fenatsonin ja varfariinin kanssa on kuitenkin todettu, että 1 mg:n anastrotsoliannos ei merkittävästi estä fenatsonin eikä R- ja S-varfariinin metaboliaa, mikä puolestaan viittaisi siihen, että anastrotsolin käyttö yhdessä muiden lääkeaineiden kanssa todennäköisesti ei aiheuttaisi kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia CYP-entsyymien kautta metaboloituvien aineiden kanssa.

Ei tiedetä, mitkä entsyymit välittävät anastrotsolin metaboliaa. Simetidiinillä, joka on heikko ja epäspesifi CYP-entsyymien estäjä, ei ollut vaikutusta anastrotsolipitoisuuksiin plasmassa. Potenttien CYP-entsyymien estäjien mahdollisia vaikutuksia ei tunneta.

Kliinisten tutkimusten turvallisuustietokannasta ei ole löytynyt osoitusta kliinisesti merkittävistä, anastrotsolihoitoa saavilla potilailla ilmenevistä interaktioista muiden yleisesti käytössä olevien reseptilääkkeiden kanssa. Kliinisesti merkittäviä interaktioita ei myöskään esim. todettu bisfosfonaattien kanssa (ks. kohta 5.1).

Tamoksifeenia tai estrogeenia sisältävien hoitojen samanaikaista antoa anastrotsolin kanssa olisi vältettävä, sillä tämä voi heikentää anastrotsolin farmakologista vaikutusta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoa anastrotsolin käytöstä raskaana oleville potilaille ei ole. Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksikologisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Raskaana olevat naiset eivät saa käyttää anastrotsolia (ks. kohta 4.3).

Imetys

Tietoa anastrotsolin käytöstä imettäville äideille ei ole. Imettävät äidit eivät saa käyttää anastrotsolia (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Anastrotsolin mahdollisia vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläintutkimuksissa on todettu lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Anastrotsolilla ei ole lainkaan tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Voimattomuutta ja uneliaisuutta on kuitenkin raportoitu anastrotsolin käytön yhteydessä ja varovaisuutta tulee noudattaa ajettaessa tai koneita käytettäessä, jos tällaisia oireita esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa esitetään kliinisten tutkimusten sekä markkinoille tulon jälkeen suoritettujen tutkimusten yhteydessä ja spontaaniraportoinnista kerätyt haittavaikutustiedot. Haittavaikutusfrekvenssit on laskettu laajassa kliinisessä faasin III tutkimuksessa raportoitujen tapausten perusteella, ellei muuta mainita. Kyseiseen kliiniseen tutkimukseen osallistui 9 366 postmenopausaalista naista, joilla oli leikattavissa oleva rintasyöpä ja jotka saivat adjuvanttihoitoa viiden vuoden ajan (ns. ATAC-tutkimus, eli Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination -tutkimus).

Alla luetellut haittavaikutukset esitetään elinjärjestelmäluokittain, ja ne on luokiteltu yleisyytensä mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($> 1/10$), 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 ($\leq 1/10\ 000$). Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat olleet päänsärky, kuumat aallot, pahoinvointi, ihottuma, nivelkiput, nivelten jäykkyys, artriitti ja voimattomuus.

Taulukko 1. Haittavaikutukset elinjärjestelmäluokittain

Haittavaikutukset elinjärjestelmäluokittain ja yleisyytensä mukaan ryhmiteltyinä		
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Yleiset	ruokahaluttomuus, hyperkolesterolemia
	Melko harvinaiset	hyperkalsemia (riippumatta siitä lisääntykö lisäkilpirauhashormonin määrä)
Hermosto	Hyvin yleiset	päänsärky
	Yleiset	uneliaisuus, karpalikanavaoireyhtymä*, aistihäiriöt (mukaan lukien parestesia, makuainin menetys ja makujen vääristyminen)
Verisuonisto	Hyvin yleiset	kuumat aallot
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	pahoinvointi
	Yleiset	ripuli, oksentelu
Maksa ja sappi	Yleiset	alkalisen fosfaatin nousu, ALAT- ja ASAT-arvojen nousu
	Melko harvinaiset	gamma-GT:n ja bilirubiiniarvon nousu, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleiset	ihottuma
	Yleiset	hiusten oheneminen (alopesia),

		allergiset reaktiot
	Melko harvinaiset	urtikaria
	Harvinaiset	erythema multiforme, anafylaktoidiset reaktiot, kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien muutamat Henoch- Schönleinin purppura - tapaukset)**
	Hyvin harvinaiset	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleiset	nivelkivut/jäykät nivelet, artriitti, osteoporoosi
	Yleiset	luustokipu, myalgia
	Melko harvinaiset	napsusormisuus
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	emättimen kuivuus, verenvuodot emättimestä***
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	voimattomuus

* Karpaalikanavaoireyhtymää on kliinisissä tutkimuksissa raportoitu useammin anastrotsolia saavilla potilailla kuin tamoksifeenia saavilla potilailla. Pääosa näistä tapahtumista ilmeni kuitenkin potilailla, joilla oli jokin todettavissa oleva riskitekijä tällaisen oireyhtymän synnylle.

** Koska kutaanista vaskuliittia ja Henoch-Schönleinin purppuraa ei havaittu ATAC-tutkimuksessa, näiden tapahtumien frekvenssiluokituksena voidaan pahimman mahdollisen tilanteen piste-estimaation perusteella pitää ”harvinainen” ($\geq 0,01$ % ja $< 0,1$ %).

*** Verenvuotoa emättimestä on raportoitu yleisesti, pääasiassa edennyttä rintasyöpää sairastavilla potilailla, ensimmäisten viikkojen aikana sen jälkeen, kun aiemmin käytetty hormonihoito on vaihdettu anastrotsoliin. Jos verenvuoto jatkuu, lisätutkimuksia tulee harkita.

Alla olevassa taulukossa kuvataan ATAC-tutkimuksessa keskimäärin 68 kuukautta kestäneen seurantajakson aikana esiintyneiden ennalta määriteltyjen haittavaikutusten esiintymistiheys syy-yhteydestä riippumatta tutkimushoidon aikana ja 14 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Taulukko 2. ATAC-tutkimuksessa esiintyneet, ennalta määritellyt haittavaikutukset

Haittatapahtuma	Anastrotsoli (N = 3092)	Tamoksifeeni (N = 3094)
Kuumat aallot	1104 (35,7 %)	1264 (40,9 %)
Nivelkipu/jäykkyys	1100 (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 %)
Luunmurtumat	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)

Selkärangan, lonkan tai ranteen murtumat/Collesin murtumat	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Rannemurtumat/Collesin murtumat	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Selkärangan murtumat	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Lonkkamurtumat	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Kaihit	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Verenvuoto emättimestä	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Iskeeminen aivoverisuonisairaus	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Angina pectoris	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Sydäninfarkti	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Sepelvaltimotapahtuma	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Sydänlihaskemia	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Emätineritys	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Laskimon tromboembolinen tapahtuma	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Syvä laskimotromboosi (DVT) ja keuhkoembolia (PE)	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Iskeeminen aivoverisuonitapahtuma	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Endometriumien syöpä	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Murtumien ilmaantuvuus oli 22/1 000 potilasvuotta anastrotsolilla ja 15/1 000 potilasvuotta tamoksifeeniryhmässä, kun seuranta-ajan mediaani oli keskimäärin 68 kuukautta. Murtumien esiintyvyys anastrotsoliryhmässä oli samaa luokkaa kuin postmenopausaalisessa populaatiossa yleensä. Osteoporoosin esiintyvyys oli 10,5 % anastrotsoliryhmässä ja 7,3 % tamoksifeeniryhmässä.

Sitä ei ole tutkittu, johtuvatko ATAC-tutkimuksessa esiintyneet murtumat ja osteoporoosi anastrotsolista vai tamoksifeenin mahdollisesta suojaavasta vaikutuksesta tai molemmista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Oireet

Kliinistä kokemusta tahattomasta yliannostuksesta on vain vähän. Eläinkokeissa anastrotsolin akuutti toksisuus on ollut vähäinen. Kliinisiä tutkimuksia on tehty usein eri annoksin, ja anastrotsolia on annettu terveille vapaaehtoisille miehille 60 mg:n kerta-annoksiin saakka sekä postmenopausaalisille pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastaville naisille 10 mg:aan saakka annettuna kerran päivässä. Nämä em. annokset olivat hyvin siedettyjä. Hengenvaarallisia oireita aiheuttavaa anastrotsolin kerta-annosta ei ole määritetty. Erityistä vastalääkettä yliannostukseen ei ole, ja hoito on oireiden mukaista.

Hoito

Yliannostuksen hoidossa tulee ottaa huomioon, että potilas on voinut ottaa useita eri aineita. Potilaan oksennuttamista voidaan suorittaa edellyttäen, että potilas on tajuissaan. Dialyysistä voi olla apua, koska anastrotsoli sitoutuu vain vähäisessä määrin seerumin proteiineihin. Tavanomainen tukihoido, johon kuuluu elintoimintojen tiheään toistuva tarkkailu ja potilaan jatkuva seuranta, on tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Entsyymi-inhibiittorit, ATC-koodi: L02B G03

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Anastrotsoli on tehokas ja erittäin selektiivinen ei-steroidaalinen aromataasi-inhibiittori. Postmenopausaalisilla naisilla estradiolia muodostuu ensisijaisesti androsteenidionin muuttuessa estroniksi aromataasientsyymikompleksin katalysoimana perifeerisissä kudoksissa. Estroni muuttuu edelleen estradioliksi. On osoitettu, että seerumin estradiolipitoisuuden pieneneminen on eduksi naisille, joilla on rintasyöpä. Postmenopausaalisilla naisilla anastrotsoli 1 mg:n päiväannoksella aiheutti yli 80 %:n estradiolipitoisuuden pienenemisen mitattuna hyvin herkällä analyysimenetelmällä.

Anastrotsolilla ei ole progestogeenistä, androgeenistä eikä estrogeenistä vaikutusta.

Anastrotsolin päiväannoksilla 10 mg:aan saakka ei ole vaikutusta kortisolin eikä aldosteronin eritykseen mitattuna ennen ACTH-rasituskoetta tai sen jälkeen. Kortikoidilisää ei sen vuoksi tarvita hoidon aikana.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pitkälle edennyt rintasyöpä

Postmenopausaalisten, pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavien naisten ensilinjan hoito
Kaksi kaksoissokkoutettua kliinistä tutkimusta samanlaisin tutkimusasetelmin (tutkimukset 1033IL/0030 ja 1033IL/0027) suoritettiin anastrotsolihoiton tehon arvioimiseksi suhteessa tamoksifeeniin postmenopausaalisten, pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavien naisten ensilinjan hoidossa. Näitä tutkimuksia varten yhteensä 1 021 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 1 mg anastrotsolia tai 20 mg tamoksifeenia kerran vuorokaudessa. Molempien tutkimusten ensisijaisina päätepisteinä olivat kasvainsairausten eteneminen, objektiivinen tuumorivaste sekä turvallisuus.

Tutkimuksessa 1033IL/0030 anastrotsoli oli tilastollisesti merkittävästi tamoksifeenia parempi mitä ensisijaisena päätepisteinä olevaan kasvainsairausten etenemiseen tulee (riskisuhde HR = 1,42; 95 %:n luottamusväli: 1,11 - 1,82). Mediaaniaika sairauten etenemiseen oli 11,1 kuukautta anastrotsoliryhmässä ja 5,6 kuukautta tamoksifeeniryhmässä (p = 0,006). Objektiivinen tuumorivaste oli samankaltainen anastrotsoli- ja tamoksifeeniryhmässä. Tutkimuksessa 1033IL/0027 anastrotsolin ja tamoksifeenin objektiiviset tuumorivasteet sekä aika kasvainsairausten etenemiseen olivat samankaltaiset. Sekundaaristen päätepisteiden tulokset tukivat ensisijaisien päätepisteiden tuloksia. Näiden molempien tutkimusten aikana ilmeni liian vähän kuolemantapauksia kaikissa hoitoryhmissä, jotta mahdollisista eroavaisuuksista kokonaisuutena voitaisiin tehdä päätelmiä.

Postmenopausaalisten, pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavien naisten toisen linjan hoito

Kaksi kliinistä tutkimusta (tutkimukset 0004 ja 0005) anastrotsolin vaikutusten selvittämiseksi on suoritettu postmenopausaalisilla, pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastavilla naisilla, joiden sairaus oli edennyt pitkälle edenneeseen tai varhaisvaiheen rintasyövän hoitoon saadun tamoksifeenihoiton jälkeen. Yhteensä 764 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 1 mg:n tai 10 mg:n anastrotsoliannokset kerran vuorokaudessa tai 40 mg:n megestroliasetaattiannokset neljä kertaa päivässä. Tutkimuksen ensisijaiset päätemuuttujat olivat aika taudin etenemiseen ja objektiivinen vaste. Lisäksi laskettiin

stabiiliin sairausvaiheen pitkittymiseen liittyviä lukuja (yli 24 viikkoa), taudin etenemisnopeutta ja eloonjäämiseen liittyviä muuttujia. Kummassakaan tutkimuksessa ei havaittu merkittävää eroa eri hoitoryhmien välillä minkään tehoparametrin suhteen.

Varhaisvaiheen invasiivisen rintasyövän adjuvanttihoito hormonireseptoripositiivista rintasyöpää sairastavilla naisilla

Laajassa faasin III tutkimuksessa 9 366 postmenopausaalaisella naisella, joilla oli leikattavissa oleva rintasyöpä, 5 vuotta kestäneellä hoidolla anastrotsolilla saatiin tilastollisesti enemmän tautivapaata elinaikaa kuin tamoksifeenilla. Tätäkin suurempi ero taudittomassa elinajassa anastrotsolin hyväksi havaittiin edeltä määritellyssä hormonireseptoripositiivisessa potilasryhmässä.

Taulukko 3. Yhteenveto ATAC-tutkimuksen päätepisteistä: 5 vuotta kestäneen hoidon loppuanalyysi

Tehomuuttujat	Tapahtumien lukumäärä (esiintyvyys)			
	Intent-to-treat-populaatio		Potilaat, joilla hormonireseptoripositiivinen kasvain	
	Anastrotsoli (N= 3 125)	Tamoksifeeni (N= 3 116)	Anastrotsoli (N= 2 618)	Tamoksifeeni (N= 2 598)
Tautivapaa elossaoloaika^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
riskisuhde, HR	0,87		0,83	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,78 - 0,97		0,73 - 0,94	
p-arvo	0,0127		0,0049	
Elossaoloaika ilman etäpesäkkeitä^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
riskisuhde, HR	0,94		0,93	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,83 - 1,06		0,80 - 1,07	
p-arvo	0,2850		0,2838	
Aika taudin uusiutumiseen^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
riskisuhde, HR	0,79		0,74	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,70 - 0,90		0,64 - 0,87	
p-arvo	0,0005		0,0002	
Aika etämetastaasin esiintymiseen^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
riskisuhde, HR	0,86		0,84	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,74 - 0,99		0,70 - 1,00	
p-arvo	0,0427		0,0559	
Toisen rinnan primaarisyöpäkasvaimen ilmaantuvuus	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
kerroinsuhde, odds ratio	0,59		0,47	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,39 - 0,89		0,30 - 0,76	
p-arvo	0,0131		0,0018	
Kokonaiseloonjääminen^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
riskisuhde, HR	0,97		0,97	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,85 - 1,12		0,83 - 1,14	

luottamusväli		
p-arvo	0,7142	0,7339

^a Tautivapaa elossaoloaika sisältää kaikki taudin uusiutumiset ja tarkoittaa aikaa taudin ensimmäiseen paikalliseen uusiutumiseen, toisen rinnan syövän ensimmäiseen esiintymiseen, etämetastaasin esiintymiseen tai kuolemaan (mistä tahansa syystä).

^b Elossaoloaika ilman etäpesäkkeitä tarkoittaa aikaa etämetastaasin ensimmäiseen esiintymiseen tai kuolemaan (mistä tahansa syystä).

^c Aika taudin uusiutumiseen tarkoittaa aikaa taudin ensimmäiseen paikalliseen uusiutumiseen, toisen rinnan syövän ensimmäiseen esiintymiseen, etämetastaasin esiintymiseen tai rintasyövästä johtuvaan kuolemaan.

^d Aika etämetastaasin esiintymiseen tarkoittaa aikaa etämetastaasin ensimmäiseen esiintymiseen tai rintasyövästä johtuvaan kuolemaan.

^e Kuolleiden potilaiden osuus (%).

Kun anastrotsolia ja tamoksifeenia annettiin samanaikaisesti, teho oli kaikilla potilailla (myös hormonireseptoripositiivisilla potilailla) samanlainen kuin annettaessa pelkästään tamoksifeenia. Tämä hoitoryhmä vedettiin pois tutkimuksesta.

Keskimäärin 10 vuotta kestäneen seurannan jälkeen tehdyn tulospäivityksen yhteydessä todettiin anastrotsolihoiton tehoparametrien suhteessa tamoksifeenihoiton vastaaviin lukuihin säilyneen samankaltaisina kuin aikaisempienkin analyysien yhteydessä.

Varhaisvaiheen rintasyövän liitännäishoito hormonireseptoripositiivista rintasyöpää sairastavilla potilailla, joita hoidetaan myös tamoksifeenilla

Faasin III kliinisessä tutkimuksessa (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8, eli ABCSG 8 -tutkimus) tutkittiin 2 579 postmenopausaalista, varhaisvaiheen hormonireseptoripositiivista rintasyöpää sairastavaa naista, jotka oli leikattu. Osalle potilaista oli annettu leikkauksen jälkeistä sädehoitoa ja osalle ei (kemoterapiaa ei annettu). Tutkimuksessa osa potilaista siirrettiin kahden vuoden tamoksifeenihoiton jälkeen anastrotsoliin. Seuranta-ajan mediaanin ollessa 24 kuukautta tautivapaa elossaoloaika oli anastrotsolia saaneilla potilailla pidempi kuin potilailla, jotka jatkoivat tamoksifeenihoitoaan.

Taulukko 4. ABCSG 8 -tutkimuksen pääteuuttajat ja tutkimustulosten yhteenveto

Tehomuuttajat	Tapahtumien lukumäärä (esiintyvyys)	
	Anastrotsoli (N = 1 297)	Tamoksifeeni (N = 1 282)
Tautivapaa elossaoloaika	65 (5,0)	93 (7,3)
riskisuhde, HR	0,67	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,49 - 0,92	
p-arvo	0,014	
Aika mihin tahansa taudin uusiutumista tapahtumaan	36 (2,8)	66 (5,1)
riskisuhde, HR	0,53	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,35 - 0,79	
p-arvo	0,002	
Aika taudin etäpesäkkeeseen uusiutumaan	22 (1,7)	41 (3,2)
riskisuhde, HR	0,52	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,31 - 0,88	

p-arvo	0,015	
Toisen rinnan primaarikasvain	7 (0,5)	15 (1,2)
kerroinsuhde, odds ratio	0,46	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,19 - 1,13	
p-arvo	0,090	
Kokonaiseloönjääminen	43 (3,3)	45 (3,5)
riskisuhde, HR	0,96	
kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli	0,63 - 1,46	
p-arvo	0,840	

Kaksi samankaltaista tutkimusta (GABG/ARNO 95 ja ITA) on myös tehty. Toisessa näistä potilaat leikattiin ja heille annettiin kemoterapiaa. Näiden tutkimusten tulokset sekä ABCSG 8- ja GABG/ARNO 95 -tutkimusten yhdistetyt analyysit tukivat em. ABCSG 8 -tutkimuksessa saatuja tuloksia.

Anastrotsolin turvallisuusprofiili näissä kolmessa tutkimuksessa oli samanlainen kuin varhaisvaiheen hormonireseptoriposiitivista rintasyöpää sairastavilla, postmenopausaalisilla potilailla määritetty turvallisuusprofiili.

Luun mineraalitiheys (BMD)

Faasin III/IV SABRE-tutkimuksessa (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate) 234 postmenopausaalista, varhaisvaiheen hormonireseptoriposiitivista rintasyöpää sairastavaa naista ryhmiteltiin anastrotsolihoitoa suunniteltaessa sen mukaan, oliko heillä pieni, kohtalainen vai suuri murtumariski. Ensisijaisena tehoparametrina oli lannerangan luumassan määrittäminen DEXA:n avulla. Kaikki tutkimukseen osallistuneet potilaat saivat D-vitamiini- ja kalsiumilisää. Pienen riskin ryhmässä potilaat saivat anastrotsolia yksinään (N = 42), kohtalaisen riskin ryhmään kuuluvat potilaat satunnaistettiin käyttämään anastrotsolia ja kerran viikossa otettavaa 35 mg:n risedronaattiannosta (N = 77) tai anastrotsolia ja lumelääkettä (N = 77), ja suuren riskin potilaat saivat anastrotsolia yhdessä 35 mg:n, kerran viikossa otettavan risedronaattiannoksen kanssa (N = 38). Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli lannerangan luumassan muutos lähtötasosta 12 kuukauteen saakka.

12 kuukauden kuluttua suoritettu pääanalyysi osoitti, että kohtalaisen tai suuren riskin potilaiden luun mineraalitiheys (arvioituna DEXA:n avulla mitatun lannerangan luuston mineraalitiheyden perusteella) ei muuttunut, kun potilaat käyttivät 1 mg anastrotsolia päivittäin yhdistettynä 35 mg:n viikoittaiseen risedronaattiannokseen.

Lisäksi pienen riskin ryhmässä, jossa potilaat saivat anastrotsolia (1 mg/vrk) yksinään, nähtiin luun mineraalitiheyden pienenemistä (tosin muutos ei ollut tilastollisesti merkitsevä). Nämä löydökset vastasivat hyvin 12 kuukauden kohdalla todetun toissijaisen muuttujan, eli lonkan kokonais-BMD:n, tuloksia.

Tämä tutkimus osoittaa, että bisfosfonaattien käyttöä voidaan harkita mahdollisen luun mineraalikalidon ehkäisemiseksi postmenopausaalisilla, varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla potilailla, joille anastrotsolihoitoa suunnitellaan.

Pediatriset potilaat

Anastrotsolia ei ole hyväksytty lasten ja nuorten hoitoon. Tehoa ei ole osoitettu pediatrisilla populaatioilla suoritetuissa tutkimuksissa (ks. alla). Hoidettujen lasten lukumäärä on liian rajallinen, jotta tutkimustulosten perusteella voitaisiin tehdä luotettavia, lääkkeen turvallisuutta koskevia johtopäätöksiä.

Tiedot anastrotsolin mahdollisista pitkäaikaisvaikutuksista lapsilla ja nuorilla puuttuvat (ks. myös kohta 5.3).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset anastrotsolin käytöstä kasvuhormonin puutoksen aiheuttaman lyhytkasvuisuuden, testotoksikoosin, gynekomastian ja McCune-Albrightin oireyhtymän hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohta 4.2).

Kasvuhormonin puutoksen aiheuttama lyhytkasvuisuus

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa arvioitiin anastrotsolin vaikutuksia puberteettivaiheessa oleviin poikiin (ikä 11 – 16 vuotta; osallistujien lkm: 52), kun poikien kasvuhormonin puutteeseen annettiin joko 1 mg anastrotsolia/vrk tai lumelääkettä yhdessä kasvuhormonin kanssa 12 - 36 kuukauden ajan. Anastrotsolia saaneista tutkimushenkilöistä vain 14 jatkoi tutkimuksessa koko 36 kuukauden ajan.

Tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkittäviä eroja suhteessa lumelääkkeeseen mitä tulee kasvuun liittyviin parametreihin (kuten aikuisiän ennustettu pituus, mitattu pituus, pituuden keskihajonta ja kasvunopeus). Tutkimukseen osallistuneiden poikien lopullinen, saavutettu pituus ei ole tiedossa. Hoidettujen lasten lukumäärä oli liian pieni, jotta lääkkeen turvallisuudesta voitaisiin tehdä luotettavia päätelmiä, mutta anastrotsolihaarassa todettiin enemmän murtumia ja taipumusta pienempään luun mineraalitiheyteen verrattuna lumelääkehaaraan.

Testotoksikoosi

Avoimessa, ei-vertailevassa monikeskustutkimuksessa arvioitiin 14 familiaalista pojan ennen aikaista puberteettia (testotoksikoosia) sairastavaa poikaa (ikä: 2 - 9 vuotta), joita hoidettiin anastrotsolin ja bikalutamidin yhdistelmällä. Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida tämän yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta 12 kuukauden ajan. Tutkimukseen osallistuneista 14 pojasta 13 jatkoi yhdistelmähoidon koko 12 kuukauden ajan (yhtä potilasta ei tavoitettu seurantaan varten). 12 kuukauden hoitojakson jälkeen kasvunopeudessa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa, kun sitä verrattiin potilaiden kasvunopeuteen tutkimusta edeltäneiden kuuden kuukauden aikana.

Gynekomastiatutkimukset

Tutkimus 0006 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, jonka yhteydessä 82 murrosikäistä, 11 - 18-vuotiasta poikaa, joilla oli ollut gynekomastia vähintään 12 kuukauden ajan, saivat joko anastrotsolia (1 mg/vrk) tai lumelääkettä (joka päivä) 6 kuukauden ajan. Tässä tutkimuksessa ei anastrotsoli- ja lumelääkeryhmien välillä todettu merkittävää eroa rintojen kokonaismassan 50 %:in tai tätä suuremman pienentymisen osalta.

Tutkimus 0001 oli avoin, toistuvien annosten toteutettu farmakokineettinen tutkimus, jossa 36:lle murrosikäiselle pojalle, jolla oli ollut gynekomastia vähemmän kuin 12 kuukauden ajan, annettiin 1 mg anastrotsolia/vrk. Tutkimuksen toissijaisena tarkoituksena oli arvioida sellaisten potilaiden osuus, joilla molempien gynekomastisten rintojen kokonaismassa väheni ainakin 50 % päivän 1 ja 6 kuukauden hoitojakson päättymisen välisenä aikana. Lisäksi tutkimuksessa arvioitiin lääkityksen siedettävyyttä ja turvallisuutta. Kuuden kuukauden jälkeen rintojen vähintään 50 %:in kokonaismassan pienentymistä todettiin 56 %:lla (20/36) pojista.

Mc Cune-Albrightin oireyhtymään liittyvä tutkimus

Tutkimus 0046 oli kansainvälinen, avoin monikeskustutkimus, jossa anastrotsolia annettiin 28 McCune-Albrightin oireyhtymää (MAS) sairastavalle tytölle (2 - 10-vuotiaat). Tutkimuksen pääasiallisena tarkoituksena oli selvittää anastrotsolin (annoksella 1 mg/vrk) tehoa ja turvallisuutta MAS-potilaiden hoidossa. Tutkimushoidon tehon mittarina pidettiin sellaisten potilaiden osuus, jotka täyttivät tietyt emätinverenvuotoihin, luustoikään sekä kasvunopeuteen liittyvät, etukäteen määritellyt kriteerit.

Hoidon aikana ei havaittu tilastollisesti merkitsevää muutosta niiden päivien esiintymistiheydessä, jolloin emättimen verenvuotoa ilmeni. Tannerin asteikolla (Tanner staging) keskimääräisessä munasarjojen tai kohdun koossa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä muutoksia. Lähtötilanteeseen verrattuna luun ikääntymisen nopeudessa ei hoidon aikana havaittu tilastollisesti merkitsevää muutosta.

Kasvunopeudessa (cm/vuosi) sen sijaan havaittiin merkittävää hidastumista ($p < 0,5$) tilanteesta ennen hoidon aloittamista (kuukautena 0) hoitokuukauden 12 loppuun mennessä, sekä ennen hoidon aloittamista jälkimmäiseen 6 kuukauden hoitokausiin mennessä (kuukausina 7 - 12).

5.2 Farmakokineetiikka

Anastrotsolin imeytyminen on nopeaa ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä 2 tunnin kuluessa annostelusta (paastotilanteessa). Ruoka hidastaa hieman imeytymisen nopeutta, mutta ei vaikuta imeytyneen lääkeaineen määrään. Imeytymisnopeuden pienen muutoksen ei oleteta johtavan kliinisesti merkittävään vaikutukseen vakaan tilan pitoisuuksissa plasmassa annosteltaessa anastrotsolia kerran päivässä. Noin 90–95% anastrotsolin vakaan tilan pitoisuuksista plasmassa saavutetaan 7 päivän päivittäisen kerta-annoksen jälkeen. Lääkkeen kertyminen on noin 3-4-kertaista. Anastrotsolin farmakokineettiset parametrit eivät ole riippuvaisia ajasta tai annoksesta.

Anastrotsolin farmakokineetiikka on riippumaton postmenopausaalisten naisten iästä.

Anastrotsolista vain 40 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Anastrotsoli eliminoituu hitaasti; sen eliminaation puoliintumisaika plasmasta on 40–50 tuntia. Anastrotsoli metaboloituu suurelta osin postmenopausaalisilla naisilla, ja vähemmän kuin 10 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana 72 tunnin kuluessa annoksesta. Anastrotsoli metaboloituu N-dealkyloimalla, hydroksyloimalla ja glukuronidoimalla. Metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Triatsoli on plasmassa esiintyvä päämetaboliitti eikä se inhiboi aromataasia.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta otetun anastrotsolin näennäinen puhdistuma potilailla, joilla oli stabiili maksakirroosi, oli noin 30 % pienempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (tutkimus 1033IL/0014). Maksakirroosia sairastavien vapaaehtoisten koehenkilöiden anastrotsolipitoisuudet plasmassa olivat kuitenkin muihin tutkimuksiin osallistuneilta, ns. normaaleilta koehenkilöiltä mitattujen arvojen vaihteluvälin rajoissa. Pitkäaikaisissa tehoa selvittäneissä tutkimuksissa maksan vajaatoimintapotilaiden anastrotsolipitoisuudet plasmassa olivat normaalin maksan toiminnan omaavilta potilailta mitattujen pitoisuuksien vaihteluvälin rajoissa.

Suun kautta otetun anastrotsolin näennäinen puhdistuma ei muuttunut vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 30 ml/min) sairastavilla koehenkilöillä tutkimuksessa 1033IL/0018. Tämä tulos on yhdenmukainen sen tosiasian kanssa, että anastrotsoli erittyy pääosin metaboloitumisen kautta. Pitkäaikaisissa tehoa selvittäneissä tutkimuksissa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden anastrotsolipitoisuudet plasmassa olivat normaalin munuaisten toiminnan omaavilta potilailta mitattujen pitoisuuksien rajoissa. Anastrotsolin käytössä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on syytä varovaisuuteen (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Murrosikään liittyvää gynekomastiaa sairastavilla, 10 - 17-vuotiailla pojilla anastrotsolin todettiin imeytyvän nopeasti, sen jakaantumisen todettiin olevan laajaa, ja sen eliminoitumisen olevan hidasta siten, että puoliintumisaika oli noin kaksi vuorokautta. Anastrotsolin puhdistuma oli 3 - 10-vuotiailla tytöillä hitaampaa ja altistuminen suurempaa kuin pojilla. Tytöillä anastrotsolin jakaantuminen oli laajaa ja eliminoituminen hidasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan tämän lääkkeen kohderyhmälle.

Akuutti toksisuus

Eläinkokeissa toksisuutta havaittiin vain korkeilla annoksilla. Jyrsijöillä tehdyissä akuuteissa toksisuustutkimuksissa anastrotsolin keskimääräinen letaali oraallinen annos oli yli 100 mg/kg/vrk, ja letaali intraperitoneaalinen annos yli 50 mg/kg/vrk. Koirilla tehdyssä akuutissa toksisuustutkimuksessa keskimääräinen letaali oraallinen annos oli yli 45 mg/kg/vrk.

Krooninen toksisuus

Eläinkokeissa haittavaikutuksia todettiin vain korkeilla annoksilla. Toistuvan altistuksen toksisuutta selvittäneissä kokeissa käytettiin rottia ja koiria. Annostasoa, jolla vaikutuksia ei olisi lainkaan ilmennyt, ei voitu määrittää; mutta vaikutukset, joita havaittiin pienillä (1 mg/kg/vrk) ja keskisuurilla annoksilla (koira 3 mg/kg/vrk; rotta 5 mg/kg/vrk), liittyivät joko anastrotsolin farmakologisiin tai entsyymejä indusoiviin ominaisuuksiin, eikä niihin liittynyt merkittäviä toksisia eikä degeneratiivisia muutoksia.

Mutageenisuus

Anastrotsolilla suoritettujen geenitoksisuuskokeiden tulokset osoittaneet, että lääkeaine ei ole mutageeninen eikä klastogeeninen.

Lisääntymistoksisuus

Eräissä hedelmällisyystutkimuksissa vastikään vieroitetuille urosrotille annettiin anastrotsolia suun kautta annoksella 50 tai 400 mg/l juomavedessä kymmenen viikon ajan. Mitatut keskimääräiset pitoisuudet eläinten plasmassa olivat tuolloin 44,4 ($\pm 14,7$) ng/ml ja 165 (± 90) ng/ml. Aine vaikutti haitallisesti paritteluun kummassakin ryhmässä, mutta hedelmällisyyden heikentyminen oli ilmeistä vain annostasolla 400 mg/l. Hedelmällisyyden heikentyminen oli ohimenevää, sillä yhdeksän viikon lääkkeettömän jakson jälkeen kaikki parittelu- ja hedelmällisyysparametrit olivat samankaltaiset kuin verrokkiryhmässä.

Anastrotsolin oraallinen anto naarasrotille suurensi huomattavasti hedelmättömyyden ilmaantuvuutta, kun annos oli 1 mg/kg/päivä, ja annoksella 0,02 mg/kg/päivä munasolujen implantaatio väheni. Nämä vaikutukset ilmenivät kliinisesti relevanteilla annoksilla. Vaikutusta ei voida pois sulkea ihmisellä. Nämä vaikutukset liittyivät yhdisteen farmakologisiin ominaisuuksiin ja ne olivat täysin palautuvia, kun anastrotsolin anto keskeytettiin 5 viikoksi.

Anastrotsolin oraallinen anto tiineille rotilla ja kaneilla ei aiheuttanut teratogeenisiä vaikutuksia annoksiin 1,0 mg/kg/vrk (rotta) ja 0,2 mg/kg/vrk (kani) saakka. Havaitut vaikutukset (istukan suureneminen rotilla ja raskauden keskeytyminen kaneilla) liittyivät yhdisteen farmakologisiin ominaisuuksiin.

Kun 0,02 mg/kg/vrk ja sitä suurempia annoksia anastrotsolia annettiin rotilla (tiineyspäivästä 17 alkaen aina päivään 22 poikasten syntymän jälkeen), syntyneiden poikueiden eloonjääminen väheni. Nämä vaikutukset johtuvat anastrotsolin farmakologisista vaikutuksista synnytystapahtumaan. Haitallisia vaikutuksia anastrotsolia saaneiden emooläinten ensimmäisen sukupolven jälkeläisten käytöksessä tai lisääntymiskäyttäytymisessä ei todettu.

Karsinogeenisuus

Rotilla tehdyssä, kaksi vuotta kestäneessä onkogeneisuustutkimuksessa todettiin lisääntynyt sairastuvuus maksakasvaimiin, naarailta kohdun stromaalisiiin polyyppeihin sekä koirasrotilla kilpirauhasadenoomiin, mutta vain suurin, 25 mg/kg:n vuorokausiannosin. Nämä muutokset ilmenivät annoksilla, jotka ovat 100 kertaa suuremmat kuin ihmisillä käytettävät hoitoannokset, joten niitä ei pidetä kliinisesti merkittävänä anastrotsolihoitoa saavien potilaiden kannalta.

Kaksi vuotta kestäneessä onkogeenisuustutkimuksessa hiirillä ilmaantui hyvänlaatuisia munasarjakasvaimia sekä muutoksia sairastuvuudessa eri lymforetikulaarisiin kasvaimiin (vähemmän histiosyyttisiä sarkoomia naarailla ja suurempi lymfoomakuolleisuus verrattuna hoitamattomiin hiiriin). Näiden muutosten katsotaan olevan hiirille spesifisiä aromataasi-inhibition vaikutuksia eikä niillä siten ole kliinistä merkitystä anastrotsolihoitoa saaville potilaille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Laktoosimonohydraatti

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Povidoni 25

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Makrogoli 6000

Puuvillasiemenöljy, hydrattu

Tärkkelys, esigelatinoitu, muunnettu (alkuperä: maissi)

Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 28, 30, 50, 90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23466

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5. helmikuuta 2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17. joulukuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Anastelb 1 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 1 mg anastrozol.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller 92,75 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vita, runda, bikonvexa tabletter präglade A1 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av hormonreceptorpositiv framskriden bröstcancer hos postmenopausala kvinnor.
- Adjuvant behandling av hormonreceptorpositiv tidig invasiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor.
- Adjuvant behandling av hormonreceptorpositiv tidig invasiv bröstcancer hos postmenopausala kvinnor som fått adjuvant tamoxifen i 2 till 3 år.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Rekommenderad behandlingstid vid adjuvant endokrin behandling av postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv tidig invasiv bröstcancer är 5 år.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ska administrering av Anastelb ske med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrig leversjukdom. Försiktighet rekommenderas för patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Anastrozol ska tas peroralt.

4.3 Kontraindikationer

Anastrozol är kontraindikerat för:

- gravida eller ammande kvinnor
- patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Anastrozol 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 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 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 ske med försiktighet (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

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

Anastrozol 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 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.

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

De enzymer som medierar metabolismen av anastrozol har inte identifierats. Cimetidin, en svag, ospecifik hämmare av CYP-enzym, 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 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 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 avseende användning av anastrozol i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Anastrozol är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

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

Fertilitet

Effekterna av anastrozol på människans fertilitet har inte studerats. Studier på djur har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Anastrozol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Kraftlöshet och sömnhet har emellertid observerats vid användning av anastrozol och försiktighet bör iaktas om man ska framföra fordon eller använda maskiner vid sådana kvarstående symtom.

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)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Somnolens Karpaltunnelsyndrom* Känslstörningar (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-Schönlein purpura)**
	Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom Angioödem
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledvärk/ledstelhet Artrit Osteoporos
	Vanliga	Smärta i skelettbenen Myalgi
	Mindre vanliga	Triggerfinger
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Vaginal torrhet Vaginalblödning***
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.

Tabellen nedan presenterar frekvenser av förspecificerade oönskade medicinska händelser i ATAC-studien efter en medianuppföljningstid på 68 månader, oberoende av orsakssamband, rapporterade hos patienter som fått studierapi och upp till 14 dagar efter avbrytande av studierapi.

Tabell 2 ATAC-studien, förspecificerade oönskade medicinska händelser

Oönskade medicinska händelser	anastrozol (N = 3 092)	tamoxifen (N = 3 094)
Värmevallningar	1 104 (35,7 %)	1 264 (40,9 %)
Ledsmärt/stelhet	1 100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Humörsvängningar	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 %)
Vaginalblödning	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 %)
Vaginalflytning	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Någon venös tromboembolisk händelse, inklusive lungemboli	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Djup ventromboemboli, inklusive lungemboli	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Ischemiska cerebrovaskulära händelser	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Endometrie-cancer	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Frakturfrekvensen 22 per 1 000 patientår observerades för anastrozol och 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 fall av osteoporos som setts i ATAC hos patienter som behandlades med anastrozol återspeglar en skyddande effekt av tamoxifen, en specifik effekt av anastrozol, eller både 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
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

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.

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Enzymhämmare, ATC-kod: L02B G03

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Anastrozol är en potent och högelektiv, icke-steroid aromatashämmare. Östradiol produceras hos postmenopausala kvinnor främst genom omvandling av androstenedion till östron. Detta sker i perifera vävnader genom medverkan av ett aromatas-enzymkomplex. Östron omvandlas därefter till östradiol. Minskade cirkulerande östradiolnivåer har visat sig ha en gynnsameffekt på kvinnor med bröstcancer. Hos post-menopausala kvinnor gav anastrozol vid en daglig dos av 1 mg en sänkning av östradiolhalten på 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 tumörresponsfrekvens 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 effektmåtten stödde resultatet av de primära effektmåtten. 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.

Adjuvant behandling av tidig invasiv bröstcancer för hormonreceptorpositiva patienter

I en stor fas III-studie som genomfördes på 9 366 postmenopausala kvinnor med operabel bröstcancer som behandlats i 5 år (se nedan) visade sig anastrozol vara statistiskt överlägsen tamoxifen när det gäller sjukdomsfri överlevnad. Större fördelar observerades när det gäller sjukdomsfri överlevnad för anastrozol jämfört med tamoxifen för den prospektivt definierade hormonreceptorpositiva populationen

Tabell 3 Sammanfattning av resultatmått från ATAC: analys efter 5-års behandling

Effektått	Antal händelser (frekvens)			
	ITT-population		Hormonreceptorpositiv tumörstatus	
	anastrozol (N=3 125)	tamoxifen (N=3 116)	anastrozol (N=2 618)	tamoxifen (N=2 598)
Sjukdomsfri överlevnad^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Riskkvot	0,87		0,83	
2-sidig 95 % KI	0,78 till 0,97		0,73 till 0,94	
p-värde	0,0127		0,0049	
Överlevnad utan fjärrmetastas^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Riskkvot	0,94		0,93	
2-sidig 95 % KI	0,83 till 1,06		0,80 till 1,07	
p-värde	0,2850		0,2838	
Tid till återfall	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Riskkvot	0,79		0,74	
2-sidig 95 % KI	0,70 till 0,90		0,64 till 0,87	
p-värde	0,0005		0,0002	
Tid till fjärrmetastaser	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Riskkvot	0,86		0,84	
2-sidig 95 % KI	0,74 till 0,99		0,70 till 1,00	
p-värde	0,0427		0,0559	
Kontralateral bröstcancer, primär	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Oddsquot	0,59		0,47	
2-sidig 95 % KI	0,39 till 0,89		0,30 till 0,76	
p-värde	0,0131		0,0018	
Total överlevnad	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Riskkvot	0,97		0,97	
2-sidig 95 % KI	0,85 till 1,12		0,83 till 1,14	
p-värde	0,7142		0,7339	

a Sjukdomsfri överlevnad inkluderar alla återfall och definieras som det första inträffandet av lokoregionalt återfall, kontralateral ny bröstcancer, fjärrmetastas eller dödsfall (oavsett orsak).

b Överlevnad utan fjärrmetastaser definieras som den första förekomsten av fjärrmetastas eller dödsfall (oavsett orsak).

c Tid till återfall definieras som den första förekomsten av lokoregionalt återfall, kontralateral ny bröstcancer, fjärrmetastas eller dödsfall på grund av bröstcancer.

d Tid till fjärrmetastas definieras som den första förekomsten av fjärrmetastas eller dödsfall på grund av bröstcancer.

e Antal patienter (%) som har avlidit.

En kombination av anastrozol och tamoxifen visade inte några effektfördelar jämfört med tamoxifen för alla patienter eller för den hormonreceptorpositiva populationen. Denna behandlingsarm avfördes från studien.

Vid en förnyad uppföljning efter en mediantid på 10 år visade sig den långsiktiga jämförelsen av behandlingseffekterna av anastrozol jämfört med tamoxifen överensstämma med tidigare analyser.

Adjuvant behandling av tidig invasiv bröstcancer för hormonreceptorpositiva patienter som behandlas med adjuvant tamoxifen

I en fas III-studie (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8) med 2 579 postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv tidig bröstcancer som behandlats med operation med eller utan tillägg av strålbehandling och ingen kemoterapi (se nedan), sågs en statistisk förbättring av sjukdomsfri överlevnad efter byte till anastrozol efter 2 års adjuvant behandling med tamoxifen jämfört med den grupp som fortsatte med tamoxifen, efter en medianuppföljningstid på 24 månader.

Tabell 4 Sammanfattning av effektmått och resultat i studien ABCSG 8

Effektmått	Antal händelser (frekvens)	
	anastrozol (N=1 297)	tamoxifen (N=1 282)
Sjukdomsfri överlevnad	65 (5,0)	93 (7,3)
Riskkvot	0,67	
2-sidig 95 % KI	0,49 till 0,92	
p-värde	0,014	
Tid till någon metastas	36 (2,8)	66 (5,1)
Riskkvot	0,53	
2-sidig 95 % KI	0,35 till 0,79	
p-värde	0,002	
Tid till fjärrmetastaser	22 (1,7)	41 (3,2)
Riskkvot	0,52	
2-sidig 95 % KI	0,31 till 0,88	
p-värde	0,015	
Ny kontralateral bröstcancer	7 (0,5)	15 (1,2)
Oddsquot	0,46	
2-sidig 95 % KI	0,19 till 1,13	
p-värde	0,090	
Total överlevnad	43 (3,3)	45 (3,5)
Riskkvot	0,96	
2-sidig 95 % KI	0,63 till 1,46	
p-värde	0,840	

Ytterligare två liknande prövningar (GABG/ARNO 95 och ITA), av vilka patienterna i den ena hade behandlats med operation och kemoterapi, liksom en kombinerad analys av ABCSG 8 och GABG/ARNO 95, stödjer dessa resultat.

Säkerhetsprofilen för anastrozol i dessa 3 studier är i överensstämmelse med den kända säkerhetsprofil som tidigare fastställs för postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv tidig bröstcancer.

Bentäthet (BMD)

I en fas III/IV-studie (SABRE [Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate]) blev 234 postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv tidig bröstcancer, hos vilka behandling med anastrozol med 1 mg/dag planerats, stratifierade i grupper med låg, måttlig eller hög risk enligt deras befintliga risk för frakturer på grund av benskörhet. Den primära effektparametern var analys av

benmassan i ländryggen med hjälp av DEXA-undersökning. Alla patienterna fick behandling med D-vitamin och kalcium. Patienterna i lågriskgruppen fick enbart anastrozol (N=42), patienterna i gruppen med måttlig risk randomiserades till antingen anastrozol plus risedronat 35 mg en gång i veckan (N=77) eller anastrozol plus placebo (N=77), och patienterna i högriskgruppen fick anastrozol plus risedronat 35 mg en gång i veckan (N=38). Det primära effektmåttet var förändring från utgångsvärdet för benmassa i ländryggen efter 12 månader.

Analysen efter 12 månader visade att patienter som redan löpte måttlig till hög risk för fraktur inte uppvisade någon minskning av sin bentäthet (bedömt genom DEXA-undersökning av bentätheten i ländryggen) efter behandling med anastrozol 1 mg/dag i kombination med risedronat 35 mg en gång i veckan.

Dessutom sågs en minskning av BMD som inte var statistiskt signifikant i lågriskgruppen som behandlades med enbart anastrozol 1 mg/dag. Dessa resultat återspeglades i den sekundära effektvariabeln för förändring i total bentäthet i höften vid 12 månader jämfört med behandlingsstart.

Denna studie ger evidens för att behandling med bisfosfonater för benskörhet kan övervägas för postmenopausala kvinnor med tidig bröstcancer hos vilka behandling med anastrozol planeras.

Pediatrisk 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

Absorptionen av anastrozol sker snabbt och de högsta plasmakoncentrationerna uppnås normalt inom två timmar efter dosering (efter 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-koncentrationen 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.

Endast 40 % av anastrozol är bundet till plasmaproteiner.

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 aromatashämmande 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 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 hanråttor 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 återhämningsperiod på nio veckor.

Peroral administrering av anastrozol till honråttor ledde till en hög incidens av infertilitet vid 1 mg/kg/dag och ökad preimplantatorisk förlust vid 0,02 mg/kg/dag. Dessa effekter inträffade vid kliniskt relevanta doser. En effekt på människa kan inte uteslutas. Dessa effekter var relaterade till substansens farmakologi, och återställdes helt efter en utsättningsperiod på 5 veckor.

Peroral administrering av anastrozol till dräktiga råttor och kaniner gav inte upphov till några teratogena effekter vid doser på upp till 1,0 respektive 0,2 mg/kg/dag. De effekter som observerades (placentaförstoring hos råttor och missfall hos kaniner) var relaterade till substansens farmakologi.

Överlevnaden hos ungarna till råttor som fått anastrozol 0,02 mg/kg/dag och över (från dräktighetsdag 17 till dag 22 efter födseln) var försämrade. Dessa effekter var relaterade till substansens farmakologiska effekter på nedkomst. 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 onkologistudie på mus ledde till induktion av godartade äggstockstumörer och en störning av incidensen av lymfocytiska neoplasmer (färre histocytiska sarkom hos honor och fler dödsfall som ett resultat av lymfom). Dessa förändringar anses vara musspecifika effekter av aromatashämning och inte kliniskt relevanta för behandling av patienter med anastrozol.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Latkosmonohydrat

Natriumstärkelseglykolat (Typ A)

Povidon 25

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

Macrogol 6000

Bomullsfröolja, hydrerad

Stärkelse, pregelatiniserad modifierad (ursprung: majs)

Titandioxid E171

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Aluminium blister

Förpackningsstorlekar: 28, 30, 50, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23466

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5. februari 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 17. december 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.10.2020