

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Anazol 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg anastrotsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 93 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on merkinnät ”ANA” ja ”1”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Anazol on tarkoitettu:

- Pitkälle edenneen hormonireseptoripositiivisen rintasyövän hoitoon 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

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

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

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Anastrotsolia 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. Anastrotsolin 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

Anazol otetaan suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Anastrotsolia ei saa antaa:

- raskaana oleville tai imettäville naisille
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Anastrotsolia 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.

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 määrää verenkierrossa 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); anastrotsolia tulee käyttää varoen potilailla, joilla keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Hoidon tulee perustua kunkin potilaan yksilölliseen hyötyhaittasuhteen arvioon.

Munuaisten vajaatoiminta

Anastrotsolia ei ole tutkittu rintasyöpäpotilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Anastrotsolialtistus ei lisäännä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min, ks. kohta 5.2). Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, anastrotsolia tulee käyttää varoen (ks. kohta 4.2).

Pediatriiset potilaat

Anastrotsolia ei suositella käytettäväksi lapsille eikä nuorille, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.1).

Anastrotsolia ei tule käyttää kasvuhormonihoidon lisäksi pojilla, joilla on kasvuhormonin puutos. Tehoa ja turvallisuutta ei osoitettu keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Koska anastrotsoli laskee estradiolipitoisuutta, anastrotsolia ei saa käyttää kasvuhormonihoidon lisäksi tytöillä, 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 laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

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 antipyriiniin ja R- ja S-varfariiniin metaboliaa. Tämä osoittaa, että anastrotsolin samanaikainen käyttö muiden lääkeaineiden kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä 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:n estäjien vaikutusta ei tunneta.

Kliinisten lääketutkimusten turvallisuustietokannassa ei ole raportteja kliinisesti merkittävistä yhteisvaikutuksista anastrotsolilla hoidetuilla potilailla, jotka saivat myös muita yleisesti määrättyjä lääkkeitä. Bisfosfonaatteja käytettäessä ei ole todettu kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia (ks. kohta 5.1).

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

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Anastrotsolin käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa. Eläintutkimukset ovat osoittaneet lisääntymiskykyttöisyyttä (ks. kohta 5.3). Anastrotsoli on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Tietoa anastrotsolin käytöstä imetyksen aikana ei ole. Anastrotsoli on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Anastrotsolin vaikutuksia ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa valmiste on osoitettu olevan lisääntymistoksinen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Anastrotsolilla ei ole lainkaan tai juuri lainkaan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Voimattomuutta ja uneliaisuutta on kuitenkin raportoitu anastrotsolin käytön yhteydessä ja näin ollen varovaisuus on tarpeen autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä, kun näitä oireita esiintyy.

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 liittänaishoitoa viiden vuoden ajan (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

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahaluttomuus Hyperkolesterolemia
	Melko harvinainen	Hyperkalsemia (riippumatta siitä lisääntykö lisäksi kilpirauhashormonin 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
Ruuansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Ripuli Oksentelu
Maksa ja sappi	Yleinen	Alkalisen fosfaatin, alaniiniaminotransferaasin ja aspartaatti-aminotransferaasin kohoaminen
	Melko harvinainen	Kohonnut Gamma-GT- ja bilirubiini Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudokset	Hyvin yleinen	Ihottuma
	Yleinen	Hiusten ohentuminen (alopesia) Allergiset reaktiot
	Melko harvinainen	Nokkosihottuma
	Harvinainen	Erythema multiforme 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 Verenvuoto emättimestä ***
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Voimattomuus

* Rannekanavaoireyhtymää on kliinisissä 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.

***Pääasiassa edennyttä rintasyöpää sairastavilla potilailla on raportoitu yleisesti verenvuotoa emättimestä ensimmäisten viikkojen aikana sen jälkeen, kun aiemmin käytetty hormonihoito on vaihdettu anastrotsoliin. 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 mediaanisuurannan jälkeen syysuhteesta riippumatta.

Taulukko 2 ATAC-tutkimuksen ennalta määritetyt haittavaikutukset

Haittavaikutus	anastrotsoli (n=3 092)	tamoksifeeni (n=3 094)
Kuumat aallot	1 104 (35,7 %)	1 264 (40,9 %)
Nivelkipu/nivelten jäykkyys	1100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Mielialan vaihtelut	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 tai ranteiden/värttinäluun murtumat	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Ranteiden/värttinäluun murtumat	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Selkärangan murtumat	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Lonkan murtumat	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Kaihi	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Emättimen verenvuoto	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Iskeeminen sydän- ja verisuonitauti	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Rasitusrintakipu	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Sydäninfarkti	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Sepelvaltimosairaus	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Sydänlihaksen hapenpuute	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Vuoto emättimestä	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Mikä tahansa laskimon tromboembolinen tapahtuma	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)

Syvän laskimon tromboemoliset tapahtumat, myös keuhkoveritulppa	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Iskeeminen aivoverisuonitapahtuma	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Kohdun limakalvon syöpä	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Anastrotsoliryhmässä murtumien esiintyvyys oli 22 murtumaa 1000 potilasvuotta kohden ja tamoksifeeniryhmässä 15 murtumaa 1000 potilasvuotta kohden, kun seuranta-ajan mediaani oli 68 kuukautta. Murtumien havaittu esiintyvyys anastrotsoliryhmässä on samanlainen kuin iältään vastaavilla postmenopausaalisilla ryhmillä.

Osteoporoosin ilmaantuvuus oli 10,5 % anastrotsoliryhmässä ja 7,3 % tamoksifeeniryhmässä. Ei ole selvitetty, osoittavatko ATAC-tutkimuksessa anastrotsolihoitoa saaneilla potilailla havaitut murtumat ja osteoporoosi tamoksifeenin suojaavaa vaikutusta tai tiettyä anastrotsolin vaikutusta vai näitä molempia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Vahingossa otetusta yliannostuksesta on vain rajoitetusti tietoa. Eläintutkimuksissa anastrotsoli osoitti matalaa akuuttia toksisuutta.

Kliinisissä tutkimuksissa on käytetty lukuisia anastrotsoliannoksia, jopa 60 mg kerta-annoksena terveille vapaa-ehtoisille miehille ja jopa 10 mg päivässä postmenopausaalisille naisille, joilla on pitkälle edennyt rintasyöpä. Näitä annoksia siedettiin hyvin. Anastrotsolin kerta-annosta, joka aiheuttaisi hengenvaarallisia oireita, ei ole määritetty.

Spesifistä vasta-ainetta anastrotsolin yliannostukselle ei ole ja hoidon on oltava oireenmukaista. Yliannostuksen hoidossa on huomioitava mahdollisuus, että potilas on ottanut useita lääkkeitä. Potilasta voidaan yrittää oksennuttaa, jos hän on virkeä. Dialyysistä voi olla apua, sillä anastrotsoli ei sitoudu proteiineihin suuressa määrin. Tavanomaista tukihoidtoa, kuten vitaalimerkkien säännöllistä tarkistamista ja potilaan huolellista seurantaa, tulee noudattaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Entsyymi-inhibiittorit
ATC-koodi: L02BG03

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Anastrotsoli on potentti ja erittäin selektiivinen ei-steroidaalinen aromataasi-inhibiittori. Postmenopausaalisilla naisilla estradiolia muodostuu ensisijaisesti androsteenidionin muuttuessa

estroniksi aromataasientsyymi-kompleksin katalysoimana perifeerisissä kudoksissa. Estroni muuttuu edelleen estradioliksi. On osoitettu, että seerumin estradiolipitoisuuden aleneminen on eduksi naisille, joilla on rintasyöpä.

Postmenopausaalisilla naisilla 1 mg:n anastrotsolipäiväannoksella oli yli 80 %:n vaikutus estradiolin estämiseen erittäin herkällä analysointimenetelmällä mitattuna.

Anastrotsolilla ei ole progesterogeenistä, 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

Pitkälle edenneen rintasyövän ensilinjan hoito postmenopausaalisilla naisilla

Kahdessa tutkimusasetelmaltaan samankaltaisessa kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa (tutkimus 1033IL/0030 ja tutkimus 1033IL/0027) arvioitiin anastrotsolin tehokkuutta tamoksifeeniin verrattuna hormonireseptoriposiitiivisen tai hormonireseptoristatukseltaan tuntemattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän ensilinjan hoidossa postmenopausaalisilla 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 anastrotsolilla 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 anastrotsoliryhmässä ja 5,6 kk tamoksifeeniryhmässä, $p = 0,006$). Syövän objektiiviset hoitovasteet olivat samankaltaiset anastrotsolilla ja tamoksifeenilla. Tutkimus 1033IL/0027 osoitti, että anastrotsolilla ja tamoksifeenilla oli samankaltaiset objektiiviset syövän hoitovasteet ja syövän etenemisajat. Toissijaisten päätetapahtumien tulokset tukivat ensisijaisten tehokkuuden päätetapahtumien tuloksia. Molempien tutkimusten hoitoryhmissä oli liian vähän kuolemantapauksia, jotta olisi voitu tehdä johtopäätöksiä kokonaisuunjohtamista 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 tehokkuusmuuttujina. Vakaan sairauden pitkittyminen (yli 24 viikkoa), etenemisen aste sekä eloonjääminen laskettiin myös. Kummassakaan tutkimuksessa ei minkään tehokkuusparametrin suhteen havaittu merkitseviä eroja hoitoaarojen välillä.

Varhaisvaiheen invasiivisen rintasyövän liitännäishoito hormonireseptoriposiitiivisillä potilailla

9 366 postmenopausaalisella naisella, joilla oli 5 vuotta hoidettu leikattavissa oleva rintasyöpä (ks. alla), tehdyssä laajassa vaiheen III tutkimuksessa anastrotsolin todettiin olevan tilastollisesti tamoksifeenia tehokkaampi taudista vapaan elinajan suhteen. Tätäkin suurempi ero havaittiin taudin etenemisvapaassa elinajassa anastrotsolin hyväksi tamoksifeeniin verrattuna ennalta määrätetyssä hormonireseptoriposiitiivisessä populaatiossa.

Taulukko 3 ATAC-päätetapahtumien yhteenveto: 5 vuoden hoitajakson päätösanalyysi

Tehokkuuden päätetapahtumat	Tapahtumien lukumäärä (esiintymistiheys)			
	ITT-populaatio		Hormonireseptoripositiivisen kasvaimen tila	
	anastrotsoli (N=3 125)	tamoksifeeni (N=3 116)	anastrotsoli (N=2 618)	tamoksifeeni (N=2 598)
Taudista vapaa elinaika^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Riskisuhde	0,87		0,83	
2-puolinen 95% CI	0,78-0,97		0,73-0,94	
p-arvo	0,0127		0,0049	
Etäpesäkkeetön elinaika^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Riskisuhde	0,94		0,93	
2-puolinen 95% CI	0,83-1,06		0,80-1,07	
p-arvo	0,2850		0,2838	
Aika uusiutumiseen^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Riskisuhde	0,79		0,74	
2-puolinen 95% CI	0,70-0,90		0,64-0,87	
p-arvo	0,0005		0,0002	
Aika etäpesäkkeeseen uusiutumiseen^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Riskisuhde	0,86		0,84	
2-puolinen 95% CI	0,74-0,99		0,70-1,00	
p-arvo	0,0427		0,0559	
Toisen rinnan kasvain, primaari	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Kerroinsuhde	0,59		0,47	
2-puolinen 95% CI	0,39-0,89		0,30-0,76	
p-arvo	0,0131		0,0018	
Kokonaiseloonjäämisaika^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Riskisuhde	0,97		0,97	
2-puolinen 95% CI	0,85-1,12		0,83-1,14	
p-arvo	0,7142		0,7339	

^a Taudista vapaa elinaika käsittää kaikki uusiutumistapahtumat, ja se tarkoittaa ensimmäistä lokoregionaalista uusiutumista, uutta toisen rinnan syöpää, etäpesäkkeisen taudin uusiutumista tai mistä tahansa syystä johtuvaa kuolemaa.

^b Etäpesäkkeetön elinaika tarkoittaa etäpesäkkeisen taudin ensimmäistä esiintymistä tai mistä tahansa syystä johtuvaa kuolemaa.

^c Aika taudin uusiutumiseen tarkoittaa lokoregionaalisen uusiutumisen ensimmäistä esiintymistä, uutta toisen rinnan syöpää, etäpesäkkeisen taudin uusiutumista tai rintasyövän aiheuttamaa kuolemaa.

^d Aika etäpesäkkeeseen uusiutumiseen tarkoittaa etäpesäkkeisen taudin ensimmäistä esiintymistä tai rintasyövän aiheuttamaa kuolemaa.

^e Kuolleiden potilaiden lukumäärä (%).

Anastrotsolin ja tamoksifeenin yhdistelmä ei osoittautunut tehokkaammaksi kuin tamoksifeenihoito yksinään missään potilasryhmässä mukaan lukien hormonireseptoripositiiviset potilaat. Tämä tutkimuksen hoitoaara keskeytettiin.

Päivitetyn mediaaniseuranta-ajan ollessa 10 vuotta anastrotsoli- ja tamoksifeenihoitojen vaikutusten pitkäaikaisvertailu oli johdonmukainen aikaisempien analyysien kanssa.

Varhaisvaiheen invasiivisen rintasyövän liitännäishoito hormonireseptoripositiivisilla potilailla, joita on hoidettu tamoksifeenilla.

Vaiheen III tutkimukseen (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8) osallistui 2 579 varhaisvaiheen hormonireseptoripositiivista rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, joille oli tehty leikkaus joko sädehoidolla tai ilman sädehoitoa sekä ilman kemoterapiaa (ks. alla). Taudista vapaa elinaika oli tilastollisesti parempi potilailla, jotka siirtyivät anastrotsoliin kaksi vuotta kestäneen tamoksifeeniliitännäishoidon jälkeen kuin niillä, jotka jatkoivat tamoksifeenihoitoa. Seuranta-ajan mediaani oli 24 kuukautta.

Taulukko 4 ABCSCG 8 -tutkimuksen päätetapahtumien ja tulosten yhteenveto

Tehokkuuden päätetapahtumat	Tapahtumien lukumäärä (esiintymistiheys)	
	anastrotsoli (N=1 297)	tamoksifeeni (N=1 282)
Taudista vapaa elinaika	65 (5,0)	93 (7,3)
Riskisuhde	0,67	
2-puolinen 95% CI	0,49-0,92	
p-arvo	0,014	
Aika mihin tahansa uusiutumiseen	36 (2,8)	66 (5,1)
Riskisuhde	0,53	
2-puolinen 95% CI	0,35-0,79	
p-arvo	0,002	
Aika etäpesäkkeeseen uusiutumiseen	22 (1,7)	41 (3,2)
Riskisuhde	0,52	
2-puolinen 95% CI	0,31-0,88	
p-arvo	0,015	
Uusi toisen rinnan syöpä	7 (0,5)	15 (1,2)
Kerroinsuhde	0,46	
2-puolinen 95% CI	0,19-1,13	
p-arvo	0,090	
Kokonaiseloonjäämisaika	43 (3,3)	45 (3,5)
Riskisuhde	0,96	
2-puolinen 95% CI	0,63-1,46	
p-arvo	0,840	

Näitä tuloksia tukivat kaksi muuta samankaltaista tutkimusta (GABG/ARNO 95 ja ITA), joista toisessa potilaat oli leikattu ja he olivat saaneet solunsalpaajahoitoa, sekä ABCSCG 8:n ja GABG/ARNO 95:n yhdistetty analyysi. Anastrotsolin turvallisuusprofiili näissä kolmessa tutkimuksessa oli johdonmukainen varhaisvaiheen hormonireseptoripositiivista rintasyöpää sairastavilla postmenopausaalilla naisilla määritetyn tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Luun mineraalitiheys (BMD)

Vaiheen III/IV SABRE-tutkimuksessa (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate) 234 varhaisvaiheen hormonireseptoripositiivista rintasyöpää sairastavaa postmenopausaalista naista, jotka olivat aloittamassa hoitoa anastrotsolin 1 mg:n päiväannoksella, ryhmiteltiin sen mukaan, oliko heidän haurausmurtumariskinsä pieni, kohtalainen vai suuri. Ensisijainen tehokkuusparametri oli DEXA-kuvauksella tehty lannerangan mineraalitiheyden analysointi. Kaikki potilaat saivat D-vitamiinia ja kalsiumia. Pienen riskin ryhmässä potilaat saivat vain anastrotsolia (N=42). Kohtalaisen riskin ryhmässä potilaat satunnaistettiin saamaan anastrotsolia ja 35 mg:aa risedronaattia kerran viikossa (N=77) tai anastrotsolia ja lumelääkettä (N=77). Suuren riskin ryhmässä potilaat saivat anastrotsolia ja 35 mg:aa risedronaattia kerran viikossa (N=38). Ensisijainen päätetapahtuma oli lannerangan mineraalitiheyden muutos lähtötasosta 12 kuukauden kohdalla.

12 kuukauden pääanalyysi osoitti, että kohtalaisen tai suuren haurausmurtumariskin potilaiden luun mineraalitiheys ei pienentynyt (DEXA-kuvauksella tehdyn lannerangan mineraalitiheyden analyysin perusteella), kun heitä hoidettiin anastrotsolin 1 mg:n päiväannokseen yhdistettynä kerran viikossa otettavalla 35 mg:n risedronaattiannoksella. Tämän lisäksi havaittiin luun mineraalitiheyden pienenemistä pelkästään anastrotsolin 1 mg:n päiväannoksella hoidetussa pienen riskin ryhmässä, mutta pieneneminen ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Nämä tulokset olivat samankaltaisia toissijaisessa tehokkuusmuuttujassa eli koko lonkan luun mineraalitiheyden muutoksessa lähtötasosta 12 kuukauden kohdalla.

Tämä tutkimus osoittaa, että bisfosfonaattien käyttöä voidaan harkita mahdollisen luun mineraalitiheyden pienenemisen hoidossa varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavilla postmenopausaalisilla naisilla, joiden on määrä aloittaa anastrotsolihoito.

Pediatriset potilaat

Anastrotsolia ei ole hyväksytty käytettäväksi lapsille eikä nuorille. Tehokkuutta ei ole osoitettu tutkimuksissa pediatrisissa potilaissa (ks. alla). Hoidettujen lasten lukumäärä oli liian pieni luotettavien turvallisuutta koskevien johtopäätösten tekoon. Saatavilla ei ole tietoja mahdollisista anastrotsolihoiton 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, anastrotsolihaarassa todettiin enemmän murtumia ja taipumus pienempään luun mineraalitiheyteen verrattuna lumelääkkeeseen.

Testotoksikoosi

Avoimessa, ei-vertailevassa, monikeskustutkimuksessa arvioitiin 14 miespuolista potilasta (ikä 2-9 vuotta), joilla oli familiaalinen miehiin rajoittuva enneaikainen puberteetti (testotoksikoosi) ja joita hoidettiin anastrotsolin ja bikalutamidin yhdistelmällä. Ensisijainen tavoite oli arvioida tämän yhdistelmän tehokkuutta 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 tehokkuutta MAS-potilailla. Tutkimushoidon tehokkuus 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 merkitsevästi ($p < 0,05$) 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 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 Anazol-valmiste kerran päivässä. Noin 90-95 % anastrotsolin vakaan tilan pitoisuuksista plasmassa saavutetaan 7 päivän päivittäisen kerta-annoksen jälkeen, ja kertyminen on kolmin- tai nelinkertaista. Viitteitä ei ole anastrotsolin farmakokineettisten parametrien riippuvuudesta ajasta tai annoksesta.

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 vähemmän kuin 10 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana 72 tunnin kuluessa annostelusta. Anastrotsoli metaboloituu N-dealkyloitumalla, hydroksyloitumalla ja glukuronidoitumalla. Metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. 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

Eläinkokeissa toksisuutta havaittiin vain korkeilla annoksilla. Akuutin toksisuuden tutkimuksissa suun kautta otetun anastrotsolin LD50 oli jyrsijöillä yli 100 mg/kg/vrk ja vatsaonteloon annetun anastrotsolin yli 50 mg/kg/vrk. Koirilla tehdyssä akuutin toksisuuden tutkimuksessa LD50 oli suun kautta otettuna yli 45 mg/kg/vrk.

Krooninen toksisuus

Haittavaikutuksia havaittiin eläinkokeissa vain suurilla annoksilla. Toistuvan annoksetoksisuustutkimuksissa käytettiin rottia 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 liittyneet, merkittäviä toksisia tai degeneratiivisia muutoksia.

Mutageenisuus

Geneettisten toksisuustutkimusten mukaan anastrotsoli ei ole mutageeninen tai 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 fertilitetiiparametrit olivat samankaltaiset kontrolliryhmän arvoihin nähden yhdeksän viikon lääkkeettömän palautumisjakson jälkeen.

Anastrotsolin oraalinen annostelu naarasrotille lisäsi infertilitettä huomattavasti annoksella 1 mg/kg/vrk ja lisäsi preimplantaatiohävikkiä annoksella 0,02 mg/kg/vrk. Nämä vaikutukset ilmenivät kliinisesti merkittäväillä 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 onkogeenuustutkimuksessa todettiin lisääntynyt sairastuvuus maksakasvaimiin ja kohdun stromaalisiin polyyppeihin naarailta sekä kilpirauhasadenoomiin koirasrotilla vain suurella annoksella (25 mg/kg/vrk). Nämä muutokset ilmenivät annoksilla, jotka olivat sata kertaa suuremmat kuin ihmisillä käytettävät terapeutitset annokset, eikä niitä pidetä kliinisesti merkittävinä potilaiden hoidossa anastrotsolilla.

Kahden vuoden onkogeenuustutkimuksessa hiirillä ilmaantui hyvänlaatuisia munasarjakasvaimia sekä muutoksia sairastuvuudessa eri lymforetikulaarisiin kasvaimiin (vähemmän histiosyyttisiä sarkoomia naarailta ja suurempi lymfoomakuolleisuus verrattuna hoitamattomiin hiiriin). Näiden muutosten katsotaan olevan hiirille spesifisiä aromataasi-inhibition vaikutuksia eikä niillä siten ole kliinistä merkitystä anastrotsolia käyttäville potilaille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni (K31) (E 1201)
Magnesiumstearaatti (E 572)

Kalvopäällyste

Makrogoli 400
Hypromelloosi (E 464)
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoort

Pahvipakkaukset, joissa on PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainolevyissä 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tai 300 tablettia ja sairaalapakkaukset (PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset), joissa on 28, 50, 84, 98, 300 tai 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

22196 (FI)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 10.04.2008.
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 28.2.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.6.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Anazol 1 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg anastrozol.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 93 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter märkta på ena sidan med 'ANA' och '1'.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Anazol är avsett för:

- 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 anastrozol för vuxna, inklusive äldre, är 1 mg tablett en gång per dag.

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

Speciella populationer

Pediatrisk population

Anastrozol 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 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).

Administreringssätt

Anazol ska tas peroralt.

4.3 Kontraindikationer

Anastrozol är kontraindicerat för:

- 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 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 använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. 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 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 och andra läkemedel sannolikt inte leder till kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner som medieras av CYP-enzymerna.

De enzymerna som medierar metabolismen av anastrozol har inte identifierats. Cimetidin, en svag, ospecifik hämmare av CYP-enzymerna, 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 från användning av anastrozol hos 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 från användning av anastrozol under amning. Anastrozol är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Effekten av anastrozol 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 har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Asteni och sömnhet har emellertid rapporterats vid användning av anastrozol. Försiktighet bör iakttas 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* Sinnestrubbingar (inklusive parestesi, förlorat smaksinne och smakförändringar)
Blodkärl	Mycket vanliga	Värmevallningar
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Diarré Kräkningar
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfatas, 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 Henocho-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 förspecifierade 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 Förspecifierade biverkningar i ATAC-studien

Biverkning	anastrozol (n=3 092)	tamoxifen (n=3 094)
Värmevallningar	1 104 (35,7 %)	1 264 (40,9 %)
Ledsmärta/ledstelhet	1100 (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 %)
Kranskärslssjukdom	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 %)

Endometrie-cancer	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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 höggradigt 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: enzymhämmare, ATC-kod: L02B G03

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 adrenokortikotropt 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 effektmått i ATAC: analys efter 5 års behandling

Effektmått	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-sidigt 95 % konfidensintervall	0,78-0,97		0,73-0,94	
p-värde	0,0127		0,0049	
Överlevnad utan fjärrmetastaser^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Riskkvot	0,94		0,93	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,83-1,06		0,80-1,07	
p-värde	0,2850		0,2838	
Tid till återfall^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Riskkvot	0,79		0,74	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,70-0,90		0,64-0,87	
p-värde	0,0005		0,0002	
Tid till fjärrmetastaser^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Riskkvot	0,86		0,84	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,74-0,99		0,70-1,00	
p-värde	0,0427		0,0559	
Kontralateral bröstcancer, primär	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odds kvot	0,59		0,47	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,39-0,89		0,30-0,76	
p-värde	0,0131		0,0018	
Total överlevnad^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Riskkvot	0,97		0,97	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,85-1,12		0,83-1,14	
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)
Risikovot	0,67	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,49-0,92	
p-värde	0,014	
Tid till någon metastas	36 (2,8)	66 (5,1)
Risikovot	0,53	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,35-0,79	
p-värde	0,002	
Tid till fjärrmetastaser	22 (1,7)	41 (3,2)
Risikovot	0,52	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,31-0,88	
p-värde	0,015	
Ny kontralateral bröstcancer	7 (0,5)	15 (1,2)
Oddsquot	0,46	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,19-1,13	
p-värde	0,090	
Total överlevnad	43 (3,3)	45 (3,5)
Risikovot	0,96	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,63-1,46	
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.

Pediatriisk population

Anastrozol är inte indicerat för användning till barn och ungdomar. Effekten har inte fastställts i de pediatriiska 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 avsnitt 5.3).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för anastrozol för en eller flera grupper av den pediatriiska 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 bikalutamid. 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 mognadsmåttet Tanner-stadium, genomsnittlig ovarialvolym eller genomsnittlig uterusvolym. Ingen statistiskt signifikant förändring av ökningstakten i skeletttäthet 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 Anazol-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 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).

Pediatrisk 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

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter 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 (LD50) 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 återhämningsperiod på nio veckor.

Peroral administrering av anastrozol till honrättor 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 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 lymforetikulära neoplasmer (färre histiocytiska sarkom hos honor och fler dödsfall på grund av lymfom). Dessa förändringar anses vara musspecifika effekter av aromatashämmare och anses inte vara kliniskt relevanta för behandling av patienter med anastrozol.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna

Laktosmonohydrat

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Povidon (K31) (E 1201)

Magnesiumstearat (E 572)

Filmdragering

Makrogol 400

Hypromellos (E 464)

Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ytterkartong innehållande PVC/PE/PVDC/aluminium genomtrycksförpackningar med 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 eller 300 tabletter och sjukhusförpackningar (PVC/PE/PVDC/aluminium genomtrycksförpackningar), med 28, 50, 84, 98, 300 eller 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Avansor Pharma Oy

Teknikvägen 14

02150 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22196 (FI)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 10.04.2008

Datum för förnyat godkännande: 28.2.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.6.2021