

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Anastrozole Teva 1 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 1 mg anastrozolia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 87 mg laktoosimonohydraattia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kalvopäällysteinen, pyöreä tabletti. Tabletin toisella puolella on merkintä ”93” ja toisella puolella ”A10”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Anastrozole Teva on tarkoitettu:

Pitkälle edenneen hormonireseptoripositiivisen rintasyövän hoito postmenopausaalisilla naisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos aikuisille mukaan lukien vanhuksille on 1 mg tabletti kerran vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Anastrozolin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella, koska tietoa tehosta ja turvallisuudesta ei ole riittävästi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa anastrozolia potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

Maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

Kalvopäällysteiset Anastrozole Teva -tabletit tulee ottaa suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Anastrotsolia ei saa käyttää:

- raskaana oleville ja imettäville naisille
- potilaille, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Anastrotsolia ei tule käyttää premenopausaalisille naisille. Vaihdevuosien alkaminen tulee määrittää biokemiallisesti (luteinisoiva hormoni [LH], follikkelia stimuloiva hormoni [FSH], ja/tai estradiolipitoisuudet) kaikilla potilailla joiden menopausaalisesta statuksesta on epäselvyyttä. Anastrotsolin ja LHRH-analogien samanaikaista käyttöä tukevaa tietoa ei ole.

Tamoksifeenin ja estrogeenia sisältävien hoitojen käyttöä yhdessä anastrotsolin kanssa tulee välttää koska tämä saattaa vähentää sen farmakologista vaikutusta (ks. kohta 4.5 ja 5.1).

Vaikutukset luun mineraalitiheyteen

Koska anastrotsoli vähentää elimistössä kiertävän estrogeenin määrää, se saattaa aiheuttaa luun mineraalitiheyden pienenemistä, mistä saattaa olla seurauksena murtumariskin lisääntyminen (ks. kohta 4.8)

Luun mineraalitiheys tulisi arvioida hoidon alussa ja säännöllisesti sen jälkeen naisilla joilla on osteoporoosi tai osteoporoosin riski. Osteoporoosin asianmukainen hoito tai ennaltaehkäisy tulisi aloittaa ja tilaa seurata huolellisesti. Hoidot, kuten bisfosfonaatit, saattavat pysäyttää anastrotsolin aiheuttaman luun mineraalitiheyden vähenemisen postmenopausaalisilla naisilla ja sitä tulisi harkita (ks. kohta 4.8.)

Maksan vajaatoiminta

Anastrotsolia ei ole tutkittu kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla rintasyöpäpotilailla. Altistuminen anastrotsolille saattaa lisäntyä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2); varovaisuutta tulee noudattaa anastrotsolin käytössä kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2). Hoidon tulisi perustua jokaisen potilaan hyöty-riskisuhteen arviointiin.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Anastrotsoli estää CYP 1A2, 2C8/9 ja 3A4 -entsyymejä *in vitro*. Antipyriinillä ja varfariinilla tehdyt kliiniset tutkimukset osoittavat, että anastrotsoli ei merkittävästi estä antipyriinin ja R- ja S-varfariinin metaboliaa 1 mg annoksella. Tämä tarkoittaa, että anastrotsolin samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkitseviä CYP-entsyymien yhteisvaikutuksia.

Anastrotsolin metaboliaa säätelevät entsyymejä ei ole tunnistettu. Simetidiini, heikko epäspesifinen CYP-entsyymi-inhibiittori, ei vaikuttanut anastrotsolin plasmapitoisuuksiin. Voimakkaiden CYP-inhibiittorien vaikutus on tuntematon.

Kliinisten lääketutkimusten turvallisuustietokannassa ei ole raportteja kliinisesti merkittävistä yhteisvaikutuksista potilailla, jotka käyttävät anastrotsolia samanaikaisesti tavallisten reseptilääkkeiden kanssa. Bisfosfonaattien kanssa ei ole kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia (ks. kohta 5.1).

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Anastrotsolin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoa. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Anastrotsoli on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

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

Hedelmällisyys

Anastrotsolin vaikutusta hedelmällisyyteen ihmisillä ei ole tutkittu. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3)

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Anastrotsolilla ei ole tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. 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 kliinisissä kokeissa, markkinoille tulon jälkeisissä tutkimuksissa ja haittavaikutusilmoitusten perusteella kerätyt haittavaikutukset. Jos muuta ei mainita, perustuvat esiintyvyyksiluvut ison faasin III -tutkimuksen haittavaikutusraporttien lukumäärään. Kyseiseen tutkimukseen osallistui 9, 366 postmenopausaalista naista, joilla oli leikattavissa oleva rintasyöpä ja jotka saivat adjuvanttihoitoa 5 vuoden ajan (ns. ATAC-tutkimus, eli ”Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination” -tutkimus).

Alla listatut haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden ja elinjärjestelmän mukaan. Esiintyvyys on määritelty seuraavalla tavalla: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$ ja $<1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ ja $<1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $<1/1000$) ja Hyvin harvinainen ($<1/10\ 000$). Yleisimmoin raportoidut haittavaikutukset olivat päänsärky, kuumat aallot, pahoinvointi, ihottuma, nivelkipu, nivelten jäykkyys, niveltulehdus ja voimattomuus.

Taulukko 1. Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahaluttomuus Hyperkolesterolemia
	Melko harvinainen	Hyperkalsemia (riippumatta siitä lisääntykö lisäkilpirauhashormonin määrä)
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Masennus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Uneliaisuus Rannekanavaoireyhtymä* Aistihäiriöt (mukaan lukien parestesia, makuaistin menetys ja makujen vääristyminen)
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kuumat aallot
Ruuansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Ripuli Oksentelu
Maksa ja sappi	Yleinen	Kohonnut alkaalinen fosfataasi, alaniini aminotransferaasi ja aspartaatti aminotransferaasi
	Melko harvinainen	Kohonnut Gamma-GT ja bilirubiini Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudokset	Hyvin yleinen	Ihottuma
	Yleinen	Hiustenlähtö (alopesia) Allergiset reaktiot.
	Melko harvinainen	Nokkosihottuma
	Harvinainen	Erythema multiforme Anafylaksian kaltainen reaktio Kutaaninen vaskuliitti (mukaan lukien yksittäiset raportit Henocho-Schönleinin purppurasta)**
	Hyvin harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

		Angioedeema.
--	--	--------------

Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelkipu/-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 raportoitu anastrotsolia käyttävillä potilailla kliinisissä tutkimuksissa useammin kuin tamoksifeenia käyttäneillä. Suurin osa näistä tapahtumista ilmeni kuitenkin potilailla, joilla oli tunnettuja riskitekijöitä tämän tilan kehittymiselle.

**Koska kutaanista vaskuliittia ja Henoch-Schönleinin purppuraa ei havaittu ATAC-tutkimuksessa, näiden tapahtumien esiintyvyyden luokaksi voidaan ajatella oleva harvinainen ($\geq 0,01\%$ ja $<0,1\%$) piste-estimaation huonoimpaan arvioon perustuen.

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

Alla olevassa taulukossa kuvataan ATAC-tutkimuksessa keskimäärin 68 kuukauden seurannan jälkeen esiintyneiden ennalta määrättyjen haittavaikutusten esiintymistiheys syy-yhteydestä riippumatta tutkimushoidon aikana ja 14 päivää hoidon päättymisen jälkeen.

Taulukko 2. ATAC-tutkimuksessa ennalta määrätty haittavaikutukset

Haittavaikutukset	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 %)
Luumurtumat	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 sydän- ja verisuonisairaus	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 %)
Sydäniskemia	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 %)
Endometriumin syöpä	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Murtumien ilmaantuvuus oli 22/1000 potilasvuotta anastrotsolilla ja 15/1000 potilasvuotta tamoksifeeniryhmässä, kun seuranta-ajan mediaani oli 68 kuukautta.

Murtumien esiintyvyys anastrotsoliryhmässä oli samaa luokkaa kuin postmenopausaalisisessa populaatiossa yleensä.

Osteoporoosia ilmeni 10,5 % anastrotsolilla hoidetuista potilaista ja 7,3 % tamoksifeenilla hoidetuista potilaista.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista.

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

4.9 Yliannostus

Kliinistä kokemusta tahattomasta yliannostuksesta on vain vähän. Eläinkokeissa anastrotsolin akuutti toksisuus on ollut vähäinen. Kliinisiä tutkimuksia on tehty terveille vapaaehtoisille miehille 60 mg:n kerta-annoksiin saakka sekä postmenopausaalisisille pitkälle edennyttä rintasyöpää sairastaville naisille 10 mg:aan saakka annettuna kerran päivässä; nämä annokset olivat hyvin siedettyjä. Hengenvaarallisia oireita aiheuttavaa anastrotsolin kerta-annosta ei ole määritetty. Spesifistä antidootia yliannostukseen ei ole ja hoito on oireiden mukaista.

Yliannostuksen hoidossa tulee ottaa huomioon, että potilas on voinut ottaa useita eri aineita. Oksennus voidaan aiheuttaa, jos potilas on virkeä. Dialyysistä voi olla apua, koska anastrotsoli sitoutuu vain vähäisessä määrin seerumin proteiineihin. 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. Postmenopausaalisisilla 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 adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) rasituskoetta tai sen jälkeen. Kortikoidilisää ei sen vuoksi tarvita hoidon aikana.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pitkälle edennyt rintasyöpä

Ensilinjan hoito vaihdevuodet ohittaneille naisille joilla on pitkälle edennyt rintasyöpä
Kaksi kaksoissokkoutettua kontrolloitua kliinistä tutkimusta, joissa oli samanlainen tutkimussuunnitelma (Tutkimus 1033IL/0030 ja tutkimus 1033IL/0027) toteutettiin anastrotsolin tehon arvioimiseksi tamoksifeeniin verrattuna ensilinjan hoitona hormonireseptoripositivisessa tai hormonireseptoristatuksetaan tuntemattomassa paikallisesti edenneessä tai metastasoituneessa rintasyövässä vaihdevuodet ohittaneilla naisilla. Yhteensä 1021 potilaista satunnaistettiin saamaan joko 1 mg anastrotsolia kerran vuorokaudessa tai 20 mg tamoksifeenia kerran vuorokaudessa. Ensisijaiset päätetapahtumat molemmissa tutkimuksissa olivat aika kasvaimen etenemiseen, objektiivinen hoitovaste ja turvallisuus.

Ensisijaisten päätetapahtumien osalta 10311L/0030 tutkimuksessa anastrotsolilla oli kliinisesti merkitsevä etu tamoksifeeniin verrattuna ajassa tuumorin etenemiseen (riskisuhde 1,42, 95 % luottamusväli) [1,11;1,82], mediaaniaika syövän etenemiseen oli 11,1 kuukautta anastrotsolilla ja 5,6 kuukautta tamoksifeenilla, $p=0,006$); objektiivinen hoitovaste oli samanlainen anastrotsolilla ja tamoksifeenilla. Tutkimus 1033IL/0027 osoitti, että syövän objektiiviset hoitovasteet sekä aika syövän etenemiseen olivat samankaltaiset anastrotsolihoidon ja tamoksifeenihoidon välillä. Toissijaisista päätetapahtumista saadut tulokset tukivat ensisijaisista päätetapahtumista saatuja tuloksia. Molempien tutkimusten hoitoryhmissä oli liian vähän kuolemantapauksia, jotta voitaisiin vetää johtopäätöksiä eroista kokonaiseloonjäämisessä.

Toisen linjan hoito vaihdevuodet ohittaneille naisille joilla on pitkälle edennyt rintasyöpä
Anastrotsolia tutkittiin kahdessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimukset 0004 ja 0005) vaihdevuodet ohittaneilla naisilla joilla oli pitkälle edennyt rintasyöpä ja joilla sairaus oli edennyt tamoksifeenihoiton jälkeen pitkälle edenneestä tai varhaisvaiheen rintasyövästä. Yhteensä 764 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 1 mg tai 10 mg annos anastrotsolia kerran vuorokaudessa tai 40 mg megestroliaasetattia 4 kertaa vuorokaudessa. Aika sairauden etenemiseen ja objektiivinen hoitovaste olivat ensisijaisia tehomuuttujia. Pitkittyneen (yli 24 viikkoa) stabiilin sairauden, sairauden etenemisen ja eloonjäämisten määrä laskettiin myös. Kummassakaan tutkimuksessa ei ollut merkitseviä eroja hoitoryhmien välillä minkään tehomuuttujan suhteen.

Luuston mineraalitiheys (BMD)

Faasi III/IV SABRE-tutkimuksessa (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]) 234 hormonireseptoripositivista varhaista rintasyöpää sairastavaa naista ryhmiteltiin anastrotsolihoitoa (1 mg/vrk) suunniteltaessa alhaisen, kohtalaisen ja korkean riskin ryhmiin potilaiden olemassa olevan haurastumismurtumariskin perusteella. Ensisijainen tehokkuusparametri oli lannerangan luumassan tiheyden määrittäminen käyttäen DEXA-kuvantamista. Kaikki potilaat saivat D-vitamiini- ja kalsiumlääkitystä. Alhaisen riskin potilasryhmä sai pelkästään anastrotsolia (N=42), kohtalaisen riskin ryhmä satunnaistettiin anastrotsoli + risedronaatti (35 mg kerran viikossa) -ryhmään (N=77) tai anastrotsoli + plasebo -ryhmään (N=77) ja korkean riskin ryhmä sai anastrotsolia ja risedronaattia (35 mg kerran viikossa) (N=38). Ensisijainen päätetapahtuma oli lannerangan luun tiheyden muutos lähtötasoon verrattuna 12 kuukauden hoidon jälkeen.

Pääasiallinen analyysi 12 kuukauden hoidosta on osoittanut, että potilailla, joilla jo oli kohtalainen riski haurastumismurtumalle, ei esiintynyt luun tiheyden vähenemistä (arvioituna DEXA-kuvantamisella mitatusta lannerangan luun mineraalitiheydestä), kun hoidossa käytettiin anastrotsolia (1 mg/vrk) yhdistettynä risedronaattiin (35 mg kerran viikossa). Lisäksi pelkästään anastrotsolia 1 mg vuorokaudessa saaneilla alhaisen riskin ryhmään kuuluvilla potilailla havaittiin luun tiheyden vähenemistä, joka ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Nämä löydökset heijastuivat toissijaisesta tehokkuusmuuttujasta, joka oli lonkan luun kokonaismineraalitiheys 12 kuukauden jälkeen.

Tämä tutkimus osoittaa, että bifosfonaattien käyttöä tulisi harkita mahdollisen luun mineraalikalvon hallitsemiseksi postmenopausaalisilla naisilla joilla on varhaisvaiheen rintasyöpä ja joille aiotaan aloittaa anastrotsolilääkitys.

Pediatriset potilaat

Anastrotsolia ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsilla eikä nuorilla. Tehoa ei ole osoitettu tutkimuksissa lapsipotilasryhmissä (ks. alla). Hoidettujen lasten lukumäärä oli liian rajallinen, jotta voitaisiin tehdä luotettavia johtopäätöksiä turvallisuudesta. Anastrotsolihoidon mahdollisista pitkäaikaisvaikutuksista lapsilla ja nuorilla ei ole olemassa tietoa (ks. myös kohta 5.3)

Euroopan lääkevirasto (EMA) on luopunut velvoitteesta toimittaa anastrotsolin tulokset yhden tai useamman pediatrisen populaation alaryhmän tutkimuksista, joissa tutkitaan kasvuhormonin puutoksen (GHD), testotoksikoosin, gynekomastian ja McCune-Albrightin oireyhtymän aiheuttamaa lyhytkasvuisuutta (ks kohta 4.2).

Kasvuhormonin puutoksesta johtuva lyhytkasvuisuus

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, monikeskustutkimus arvioi hoitoa 52:lla kasvuhormonin puutosta sairastavalla puberteetti-ikäisellä (11–16-vuotiaalla) pojalla, jotka saivat plaseboa tai anastrotsolia 1 mg päivässä 12–36 kuukautta yhdessä kasvuhormonin kanssa. Anastrotsolia saaneista henkilöistä vain 14 osallistui tutkimukseen 36 kuukauden ajan.

Plasebolla ei huomattu tilastollisesti merkittävää eroa kasvuun liittyviin parametreihin, kuten ennustettuun pituuteen aikuisena, pituuteen, pituuden SDS:n ja kasvunopeuteen. Tutkittavien lopullinen pituus ei ollut tiedossa. Hoidettujen lasten määrä oli liian pieni, jotta valmisteen turvallisuudesta voitaisiin tehdä luotettavia päätelmiä, mutta anastrotsoliryhmässä todettiin enemmän murtumia ja luun mineraalitiheyden pienenemistä kuin lumelääkeryhmässä.

Testotoksikoosi

Avoimessa, ei-vertailevassa monikeskustutkimuksessa arvioitiin 14:ää familiaalista pojan enneaikaista puberteettia (testotoksikoosia) sairastavaa poikaa (ikä 2-9 vuotta), joita hoidettiin anastrotsolin ja bikalutamidin yhdistelmähoidolla. Ensisijainen tavoite oli arvioida yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta 12 kuukauden ajan. Tutkimukseen osallistuneista 14 pojasta 13 jatkoi yhdistelmähoitoa 12 kuukauden ajan (yhtä potilasta ei tavoitettu seurannassa). 12 kuukauden hoitajakson jälkeen kasvunopeudessa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa, kun sitä verrattiin potilaiden kasvunopeuteen tutkimusta edeltäneiden kuuden kuukauden aikana.

Gynekomastiatutkimus

Tutkimus 0006 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, jossa 82:ta murrosikäistä poikaa (11-18 vuotta), joilla oli ollut gynekomastia vähintään 12 kuukauden ajan, hoidettiin anastrotsolilla (1 mg/vrk) tai plasebolla kerran vuorokaudessa 6 kuukauden ajan. Anastrotsolia 1 mg vuorokaudessa ja plaseboa saaneiden potilasryhmien välillä ei ollut eroa niiden potilaiden lukumäärässä, joilla rintojen kokonaistilavuus oli pienentynyt vähintään 50 % kuuden kuukauden hoitajakson jälkeen.

Tutkimus 0001 oli avoin, moniannoksinen, farmakokineettinen tutkimus, jossa anastrotsolia annettiin 1 mg vuorokaudessa 36 puberteetti-ikäiselle pojalle, joilla oli ollut gynekomastia korkeintaan 12 kuukautta. Toissijaiset tavoitteet olivat niiden potilaiden osuuden arviointi, joilla laskennallinen molempien rintojen yhdistetty gynekomastian tilavuus laski vähintään 50 % ensimmäisen hoitopäivän ja 6 kuukauden välisenä hoitoaikana, sekä siedettävyyden ja turvallisuuden arviointi.

McCune-Albrightin oireyhtymä –tutkimus

Tutkimus 0046 oli kansainvälinen, avoin eksploratiivinen monikeskustutkimus anastrotsolilla 28 työllä (ikä 2-10 vuotta), joilla oli McCune-Albrightin oireyhtymä (MAS). Ensisijainen tavoite oli arvioida anastrotsolin (1 mg/vrk) tehoa ja turvallisuutta MAS:a sairastavilla potilailla. Tutkimushoidon tehon arviointi perustui niiden potilaiden osuuteen, jotka täyttivät määritellyt kriteerit suhteessa emättimen vuotoon, luun ikääntymiseen ja kasvunopeuteen.

Hoidon aikana ei havaittu tilastollisesti merkitsevää muutosta niiden päivien esiintymistiheydessä, jolloin ilmeni emättimen verenvuotoa. Tannerin asteikolla (Tanner Staging), keskimääräisessä munasarjojen tai kohdun koossa ei ollut kliinisesti merkittäviä muutoksia. Lähtötilanteeseen verrattuna luun ikääntymisen nopeudessa ei hoidon aikana havaittu tilastollisesti merkitsevää muutosta. Kasvunopeus (cm/vuosi) väheni merkitsevästi ($p < 0,05$) verrattuna hoitoa edeltäneestä tilanteesta 0-12 kuukauden jakson ajan ja hoitoa edeltäneestä tilanteesta toiseen 6 kuukauden jaksoon verrattuna (kuukaudet 7-12).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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 anastrotsolitabletteja kerran päivässä. Noin 90–95% anastrotsolin vakaan tilan pitoisuuksista plasmassa saavutetaan 7 päivän päivittäisen kerta-annoksen jälkeen ja kumuloituminen on 3-4-kertaista. Anastrotsolin farmakokineettiset parametrit eivät ole riippuvaisia ajasta tai annoksesta.

Anastrotsolin farmakokineetiikka on riippumaton potilaan iästä menopaussin jälkeen.

Jakautuminen

Anastrotsolista vain 40 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Eliminaatio

Anastrotsoli eliminoituu hitaasti ja 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 annoksesta. Anastrotsoli metaboloituu N-dealkyloitumalla, hydroksyloitumalla ja glukuronidoitumalla. Metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Triatsoli on plasmassa esiintyvä päämetaboliitti eikä se inhiboi aromataasia.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Suun kautta otetun anastrotsolin näennäinen puhdistuma suun kautta otetun annoksen jälkeen potilailla, joilla oli stabiili maksakirroosi, oli 30 % pienempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (tutkimus 1033IL/0014). Plasman anastrotsolipitoisuudet maksakirroosia sairastavilla vapaaehtoisilla olivat kuitenkin samalla konsentraatioalueella kuin terveillä vapaaehtoisilla muissa tutkimuksissa. Pitkäaikaisissa tehotutkimuksissa anastrotsolipitoisuudet maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla olivat samalla alueella kuin anastrotsolipitoisuudet potilailla, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa.

Näennäinen anastrotsolin puhdistuma suun kautta otetun annoksen jälkeen ei muuttunut vapaaehtoisilla joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (munuaispuhdistuma < 30 ml/min) tutkimuksessa 1033IL/0018.

Tämä tukee tietoa, jonka mukaan anastrotsoli eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla. Pitkäaikaisissa tehotutkimuksissa havaitut anastrotsolin plasmapitoisuudet olivat samalla alueella kuin plasman anastrotsolipitoisuudet potilailla, joilla ei ole munuaisten vajaatoimintaa. Anastrotsolia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Pojilla joilla on murrosiän gynekomastia (10-17-vuotiailla), anastrotsoli imeytyi nopeasti, jakaantui hyvin ja eliminoitui hitaasti puoliintumisajan ollessa noin 2 vuorokautta. Anastrotsolin puhdistuma oli pienempi tytöillä (3-10-vuotiaita) kuin vanhemmilla pojilla ja altistus suurempi. Tytöillä anastrotsoli jakaantui hyvin ja eliminoitui hitaasti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisten tulosten perusteella ei havaittu erityistä riskiä ihmisille perustuen konventionaalisiiin tutkimuksiin turvallisuusfarmakologiasta, toistuvan annostelun toksisuudesta, genotoksisuudesta, karsinogeenisuuspotentialista ja lisääntymistoksisuudesta käyttäjryhmissä.

Akuutti toksisuus

Eläinkokeissa toksisuutta nähtiin vain korkeilla annoksilla. Jyrsijöillä tehdyissä akuuteissa toksisuustutkimuksissa anastrotsolin keskimääräinen letaali oraallinen annos (mediaani) 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 vaikutuksia nähtiin vain korkeilla annoksilla. Toksisuustutkimuksissa käytettiin rottia ja koiria. Vaikutuksetonta annosta ei määritetty, mutta vaikutukset, joita havaittiin pienellä annoksella (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

Geneettisten toksisuustutkimusten mukaan anastrotsoli ei ole mutageeninen eikä tai klastogeeninen.

Lisääntymistoksikologia

Hedelmällisyystutkimuksessa vastavieroitetuille urosrotille annettiin suun kautta 50 tai 400 mg/l anastrotsolia juomaveden mukana 10 viikon ajan. Mitatut keskimääräiset plasmakonsentraatiot olivat 44,4 (\pm 14,7) ng/ml 50 mg/l pitoisuudella ja 165 (\pm 90) ng/ml 400 mg/l pitoisuudella. Anastrotsoli vaikutti haitallisesti paritteluun molemmissa ryhmissä, mutta hedelmällisyyden alenemista todettiin vain 400 mg/l annosryhmissä. Heikkeneminen oli palautuvaa ja hedelmällisyysparametrit olivat samanlaisia kuin kontrolliryhmissä havaitut 9 viikon lääkkeettömän palautumisjakson jälkeen.

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 rotille ja kaneille 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 rotille (17. raskauspäivänä

– 22. päivänä synnytyksen jälkeen), syntyneiden poikueiden eloonjääminen väheni. Nämä vaikutukset johtuvat anastrotsolin farmakologisista vaikutuksista synnytystapahtumaan. Anastrotsolin annolla rottaemolle ei ollut haitallisia vaikutuksia ensimmäisen polven jälkeläisten käyttäytymiseen eikä lisääntymiskykyyn.

Karsinogeenisuus

Rotilla tehdyssä kahden vuoden onkogeenuustutkimuksessa todettiin lisääntynyt sairastuvuus maksakasvaimiin, naarailla kohdun stromaalisin polyyppeihin sekä vain suurilla annoksilla (25 mg/kg/vrk) koirasrotilla kilpirauhasadenoomiin. Nämä muutokset ilmenivät annoksilla, jotka ovat 100 kertaa suuremmat kuin ihmisillä käytettävät hoitoannokset, joten niitä ei pidetä kliinisesti merkittävänä anastrotsolia käyttäville potilaille.

Kahden vuoden onkogeenuustutkimuksessa 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 anastrotsolia käyttäville potilaille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin

laktoosimonohydraatti
magnesiumstearaatti (E 572)
povidoni K-30
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Kalvopäällyste

hypromelloosi (E 464)
makrogoli 400
makrogoli 6000
titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvä PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

1, 14, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 56, 60, 84, 90, 98, 100 & 300 kalvopäällysteistä tablettia.

Sairaalapakkaus: 84 kalvopäällysteistä tablettia.

Kerta-annospakkaus sairaalaa varten: 10 (10 x 1), 50 (50 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22272

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.8.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.3.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Anastrozole Teva 1 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg anastrozol.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje tablett innehåller 87 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit till benvit, filmdragerad rund tablett. Ena sidan av tablettens är märkt med siffran ”93”. Den andra sidan av tablettens är märkt med siffran ”A10”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Anastrozole Teva är avsett för:

Behandling av hormonreceptorpositiv framskriden bröstcancer hos postmenopausala kvinnor.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Särskilda populationer

Pediatrik 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 måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Anastrozole Teva filmdragerade tabletter ska tas peroralt.

4.3 Kontraindikationer

Anastrozol är kontraindicerat hos:

- gravida eller ammande kvinnor.
- patienter med känd 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 alla patienter där den menopausala 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 för 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 för anastrozol ökar inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min, se avsnitt 5.2). Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ska administrering av anastrozol ske med försiktighet (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Anastrozol rekommenderas inte till barn och ungdomar eftersom säkerhet och effekt inte har visats 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

Laktos

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad 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-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 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 eller använda maskiner. Asteni och dåsigheit har dock rapporterats vid användning av anastrozol och försiktighet bör iaktas vid bilkörning eller användning av maskiner när sådana symtom förekommer.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna från kliniska prövningar, studier efter marknadsintroduktion och 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 (Arimidex 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 enligt organsystem och frekvens

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Metabolism och nutrition	Vanliga	Aptitlöshet Hyperkolesterolemi
	Mindre vanliga	Hyperkalcemi (med eller utan en ökning av parathormon)
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Somnolens Karpaltunnelsyndrom* Sinnesrubbingar (inklusive parestesi, förlorat smaksinne och smakförändringar)
Blodkärl	Mycket vanliga	Värmevallningar
Mag-tarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Diarré Kräkningar
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfatas, alaninaminotransferas och aspartataminotransferas
	Mindre vanliga	Förhöjning av gamma GT och bilirubin. Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Utslag
	Vanliga	Håravfall (alopeci), Allergiska reaktioner
	Mindre vanliga	Urtikaria
	Sällsynta	Erythema multiforme Anafylaktoida reaktioner Kutan vaskulit (inklusive vissa rapporter om Henoch-Schönleins purpura)**
	Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi/ledstelhet Artrit Osteoporos
	Vanliga	Skelettmärta Myalgi
	Mindre vanliga	Triggerfinger
Reproduktionsorgan och	Vanliga	Vaginal torrhet

Organsystem	Frekvens	Biverkning
bröstkörtel		Vaginalblödningar***
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.

*** Vaginalblödningar har rapporterats som vanliga fall, framförallt hos patienter med avancerad bröstcancer under de första veckorna efter byte från existerande hormonell terapi till behandling med anastrozol. Om blödningarna kvarstår bör ytterligare utredning övervägas.

Tabellen nedan presenterar frekvensen av definierade ogynnsamma händelser i ATAC- studien efter en medianuppföljningstid på 68 månader, oberoende av kausalitet, som rapporterades hos patienter som fick behandling och upp till 14 dagar efter avslutad behandling.

Tabell 2 Förspecificerade biverkningar i ATAC-studien

Biverkningar	Anastrozol (N=3092)	Tamoxifen (N=3094)
Värmevallningar	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Ledsmärtor/-stelhet	1100 (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, höfter eller handleder/Colles frakturer	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Handledsfakturer/Colles frakturer	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Ryggradsfrakturer	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Höftfrakturer	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Grå starr	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Vaginala blödningar	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Ischemisk kardiovaskulär sjukdom	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina pectoris	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Hjärtinfarkt	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Kranskärllssjukdom	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Hjärtischemi	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Vaginalsekret	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Venösa tromboemboliska händelser	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Djupa venösa tromboemboliska händelser inklusive lungemboli	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ischemiska cerebrovaskulära händelser	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Endometriumcancer	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Antalen frakturer i anastrozolgruppen var 22 per 1000 patientår och i tamoxifengruppen 15 per 1000 patientår efter en uppföljningstid på i medeltal 68 månader.

Frakturfrekvensen i anastrozolgruppen var i linje med vad som rapporterats i jämförbara postmenopausala åldersgrupper i allmänhet.

Incidensen av osteoporos var 10,5 % hos patienter som behandlats med anastrozol och 7,3 % hos patienter som behandlats med tamoxifen.

Det har inte fastställts om antalet frakturer och osteoporos som sågs vid behandling med anastrozol i ATAC 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

Den kliniska erfarenheten av överdosering av misstag är begränsad. I djurstudier har anastrozol visat låg akut toxicitet. Kliniska prövningar har utförts med engångsdoser av anastrozol på upp till 60 mg hos friska manliga frivilliga försökspersoner och med dagliga doser på upp till 10 mg hos postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer. Dessa doser tolererades väl. En engångsdos av anastrozol som leder till livshotande symtom har inte fastställts. Det finns ingen specifik antidot mot överdosering och behandlingen måste vara symptomatisk.

Vid behandling av en överdos bör möjligheten att patienten kan ha intagit flera läkemedel beaktas. Kräkning kan induceras hos vakna patienter. På grund av den låga proteinbindningen av anastrozol kan dialys vara värdefull. En allmänt stödjande behandling, med frekvent övervakning av vitala tecken och noggrann observation av patienten krävs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Enzymhämmare, ATC-kod: L02B G03

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Anastrozol är en potent och högt selektiv, icke-steroid aromatashämmare. Östradiol produceras hos postmenopausala kvinnor främst genom omvandling av androstendion till östron genom aromatas-enzym-komplexet i de perifera vävnaderna.

Östron omvandlas sedan till östradiol. En sänkning av östradiolhalterna i blodcirkulationen har visat sig ha en positiv effekt hos kvinnor med bröstcancer. Hos postmenopausala kvinnor har en daglig dos av 1 mg anastrozol sänkt östradiolhalten med mer än 80 %, visat vid användning av en mycket känslig analysmetod för haltbestämning.

Anastrozol har ingen progestogen-, androgen- eller östrogeneffekt.

Dagliga doser av anastrozol upp till 10 mg har ingen effekt på sekretionen av kortisol eller aldosteron, mätt före eller efter ett sedvanligt 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 effektmått för båda dessa prövningar var tid till tumörprogression, objektiv tumörresponsfrekvens samt säkerhet.

För de primära effektmått 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 effektmått stödde resultatet av de primära effektmått. För få dödsfall inträffade i bägge 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.

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.

Huvudanalysen 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 tagit bort 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.

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 mognads måttet Tanner-stadium, genomsnittlig

ovarialvolym eller genomsnittlig uterusvolym. Ingen statistiskt signifikant förändring av ökningstakten i skelettålder observerades under behandling jämfört med behandlingsstart. Tillväxthastigheten (cm/år) var signifikant reducerad ($p < 0,05$) från tiden före behandling från månad 0 till och med månad 12, och från tiden före behandling till andra 6 månadersperioden (månad 7 till månad 12).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av anastrozol är snabb och maximal plasmakoncentration nås i regel inom två timmar efter administrering (i fastande tillstånd). Födointag ger en något långsammare absorption, medan mängden absorberad substans inte påverkas. Den ringa förändringen i absorptionshastighet förväntas inte leda till någon kliniskt signifikant effekt på steady state-koncentrationen i plasma vid administrering av anastrozol-tabletter en gång dagligen. Ungefär 90 till 95 % av steady state-koncentrationen i plasma av anastrozol nås efter 7 dagliga doser och ackumuleringen är 3-4 gånger högre. De farmakokinetiska parametrarna för anastrozol är varken tids- eller dosberoende.

Farmakokinetiken av anastrozol är oberoende av ålder hos postmenopausala kvinnor.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av anastrozol är endast 40 %.

Eliminering

Anastrozol elimineras långsamt med en halveringstid i plasma på 40-50 timmar. Hos postmenopausala kvinnor genomgår anastrozol en omfattande metabolism där mindre än 10 % av dosen utsöndras i oförändrad form via urinen inom 72 timmar efter administrering. Metabolismen av anastrozol sker genom N-dealkylering, hydroxylering och glukuronidering. Metaboliterna utsöndras främst via urinen. Huvudmetaboliten i plasma, triazol, har inte någon aromatashämmande effekt.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Mätbart 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, som observerats under långtidseffektstudier 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, som observerats under långtidseffektstudier 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

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 större än 100 mg/kg/dag vid oral administrering och större än 50 mg/kg/dag vid intraperitoneal administrering. I en studie av oral akut toxicitet på hund var den dödliga mediandosen större än 45 mg/kg/dag.

Kronisk toxicitet

I djurstudier observerades biverkningar endast i högre doser. Toxicitetsstudier med multipla doser har utförts på råttor och hund. 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 de enzyminducerande egenskaperna av anastrozol och åtföljdes inte av några signifikanta toxiska eller nedbrytande förändringar.

Mutagenicitet

Genetiska toxikologistudier visar att anastrozol inte är mutagent eller klastogent.

Reproduktionstoxikologiska effekter

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

Oral administrering av anastrozol till honrättor orsakade en hög incidens av infertilitet vid 1 mg/kg/dag och ökade den preimplantatoriska förlusten vid 0,02 mg/kg/dag. Dessa effekter inträffade vid kliniskt relevanta doser. Effekt på människa kan inte uteslutas. Dessa effekter var relaterade till substansens farmakologi och effekterna var fullständig hävda fem veckor efter utsättning av substansen.

Oral administrering av anastrozol till gravida rättor och kaniner orsakade inga teratogena effekter vid doser 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 från rättkullen vars mödrar fått anastrozol 0,02 mg/kg/dag och mer (från dag 17 av graviditeten till dag 22 efter förlossningen) var nedsatt. Denna effekt var relaterad till substansens farmakologiska effekt på nedkomst. Inga biverkningar gällande beteende eller fortplantningsförmågan hos den första generationens avkommor på grund av att modern behandlats med anastrozol påvisades.

Karcinogenicitet

En två års karcinogenicitetsstudie på råttor visade en ökad incidens av leverneoplasier och uterina stromala polyper hos honor och adenom i sköldkörteln hos hannar endast vid höga doser (25 mg/kg/dag). Dessa förändringar skedde vid doser som motsvarar en exponering 100 gånger högre än den som förekommer vid terapeutiska doser till människa och anses inte vara kliniskt relevanta hos patienter som behandlas med anastrozol.

En två års karcinogenicitetsstudie på mus visade förekomst av godartade äggstockstumörer och en förändring i incidensen av lymforetikulära neoplasier (färre histiocytiska sarkom hos honor och fler

dödsfall på grund av lymfom). Dessa förändringar anses vara specifika effekter hos mus berorende på aromatashämning och är inte kliniskt relevanta för patienter som behandlas med anastrozol.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

laktosmonohydrat
magnesiumstearat (E572)
povidon K-30
natriumstärkelseglykolat (typ A)

Filmdragering:

hypromellos (E464)
makrogol 400
makrogol 6000
titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparent PVC/PVDC-aluminiumblister.

Förpackningsstorlekar:

1, 14, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 56, 60, 84, 90, 98, 100 och 300 filmdragerade tabletter.
Sjukhusförpackningar à 84 filmdragerade tabletter.
Endosförpackningar för sjukhus: 10 (10 x 1), 50 (50 x 1) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22272

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.8.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 18.3.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.11.2021