

1. LEGEMIDLETS NAVN

Anastrozol Medical Valley 1 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 1 mg anastrozol.

Hjelpestoff(er) med kjent effect:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 79,50 mg laktosemonohydrat (se pkt. 4.4).
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvite, runde bikonvekse filmdrasjerte tabletter preget med “1” på den ene siden og “H” på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Anastrozol Medical Valley er indisert for:

- Behandling av hormonell reseptorpositiv avansert brystkreft hos postmenopausale kvinner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen av anastrozol til voksne inkludert eldre er én 1 mg tablett daglig.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Anastrozol Medical Valley er ikke anbefalt til barn og ungdom på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 4.4 og 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen doseendring anbefales til pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør administrering av anastrozol utføres med forsiktighet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen doseendring anbefales til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Det anbefales å utvise forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Anastrozol Medical Valley bør tas oralt.

4.3 Kontraindikasjoner

Anastrozol Medical Valley er kontraindisert hos:

- Gravide eller ammende kvinner.
- Pasienter med kjent overfølsomhet overfor anastrozol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Anastrozol Medical Valley bør ikke brukes av premenopausale kvinner. Menopausen bør være definert biokjemisk (luteiniserende hormon [LH], follikkelstimulerende hormon [FSH], og/eller østradiol nivåer) hos enhver pasient hvor det er tvil om menopausestatus. Det finnes ingen data som støtter bruken av anastrozol sammen med LHRH-analoger.

Samtidig administrering av tamoksifen eller behandling som inneholder østrogen og anastrozol bør unngås, da dette kan redusere den farmakologiske effekten (se pkt. 4.5 og 5.1).

Effekt på benmineraltetthet

Siden anastrozol senker nivået av sirkulerende østrogen, kan det medføre reduksjon i benmineraltettheten med en mulig økt risiko for fraktur som konsekvens (se pkt. 4.8).

For kvinner med osteoporose eller med risiko for å utvikle osteoporose bør benmineraltettheten formelt vurderes ved oppstart av behandlingen og deretter med jevne mellomrom. Behandling eller forebygging av osteoporose bør igangsettes ved behov og overvåkes nøye. Bruk av spesifikke behandlinger, for eksempel bisfosfonater, kan stoppe ytterligere benmineraltap forårsaket av anastrozol hos postmenopausale kvinner og bør vurderes (se pkt. 4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Anastrozol Medical Valley har ikke blitt undersøkt hos brystkreftpasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Eksponering for anastrozol kan være økt hos personer med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2), og administrering av anastrozol hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon bør derfor utføres med forsiktighet (se pkt. 4.2). Behandling bør baseres på en nytte-risiko vurdering hos den individuelle pasient.

Nedsatt nyrefunksjon

Anastrozol Medical Valley har ikke blitt undersøkt hos brystkreftpasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Eksponering for anastrozol er ikke økt hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/minutt, se pkt. 5.2), og administrering av anastrozol hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør utføres med forsiktighet (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Anastrozol Medical Valley er ikke anbefalt til barn og ungdom, da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått for denne pasientgruppen (se pkt 5.1).

Anastrozol Medical Valley skal ikke brukes i tillegg til veksthormonbehandling hos gutter med veksthormonforstyrrelser. I den pivotale kliniske studien ble det ikke vist effekt og sikkerhet ble ikke fastslått (se pkt. 5.1). Anastrozol må ikke brukes hos jenter med veksthormonforstyrrelser som tilleggssbehandling til veksthormoner, siden anastrozol reduserer østradiolnivået. Langtids sikkerhetsdata for barn og ungdom er ikke tilgjengelig.

Overfølsomhet overfor laktose

Pasienter med sjeldne arvelige tilstander som galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Anastrozol hemmer cytokrom P450 (CYP) isoformene 1A2, 2C8/9 og 3A4 *in vitro*. Kliniske studier med antipyrin og warfarin viste at anastrozol i en dose på 1 mg ikke hemmet metabolismen av antipyrin og R- og S-warfarin signifikant. Det er derfor lite sannsynlig at samtidig administrasjon av Anastrozol Medical Valley og andre legemidler resulterer i kliniske signifikante legemiddelinteraksjoner mediert av CYP enzymer.

Den enzymmedierte metabolismen av anastrozol har ikke blitt identifisert. Cimetidin, en svak, uspesifikk hemmer av CYP enzymer, påvirket ikke plasmakonsentrasjonen av anastrozol. Effekten av potente CYP hemmere er ikke kjent.

En gjennomgang av sikkerhetsdata fra kliniske studier viste ikke kliniske signifikante interaksjoner hos pasienter behandlet med Anastrozol Medical Valley som samtidig fikk andre legemidler som ofte foreskrives. De var ingen klinisk signifikante interaksjoner med bisfosfonater (se pkt. 5.1).

Samtidig administrering av tamoksifen eller behandling som inneholder østrogen og Anastrozol Medical Valley bør unngås, da dette kan redusere den farmakologiske effekten (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av anastrozol hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Anastrozol Medical Valley er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ingen data på bruk av anastrozol under amming. Anastrozol Medical Valley er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Effekten av anastrozol på fertiliteten hos mennesker har ikke blitt undersøkt. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Anastrozol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Asteni og søvnighet er imidlertid rapportert ved bruk av Anastrozol Medical Valley, og forsiktighet må derfor utvises ved kjøring og betjening av maskiner når slike symptomer vedvarer.

4.8 Bivirkninger

Den følgende tabellen presenterer bivirkninger fra kliniske studier, studier etter markedsføring eller spontane rapporter. Med mindre annet er spesifisert ble frekvenskategorier beregnet utifra antall bivirkninger som ble rapportert i en stor fase III studie med 9366 postmenopausale kvinner med operabel brystkreft som fikk tilleggsbehandling i 5 år (the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC] study).

Bivirkningene som er listet nedenfor er klassifisert i henhold til frekvens og organklasser (SOC). Frekvensgruppene er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$). De vanligste rapporterte bivirkningene var hodepine, hetetokter, kvalme, utslett, artralgi, stivhet i ledd, artritt og asteni.

Tabell 1 Bivirkninger etter organklasser og frekvens

Bivirkninger etter organklasser og frekvens		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Anoreksi Hyperkolesterolemi
	Mindre vanlige	Hyperkalsemi (med eller uten økning i paratyreoideahormon)
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Depresjon
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Søvnighet Karpaltunnelsyndrom* Sensoriske forstyrrelser (inkludert parestesi, tap av smak og forvrenging av smak)
Karsykdommer	Svært vanlige	Hetetokter
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme
	Vanlige	Diaré Oppkast
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Økt alkalisk fosfatase, alaninaminotransferase og aspartataminotransferase
	Mindre vanlige	Økt gamma-GT og bilirubin Hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett
	Vanlige	Tynnere hårvekst (alopeci) Allergiske reaksjoner
	Mindre vanlige	Urtikaria

	Sjeldne	Erythema multiforme Anafylaktoide reaksjoner
--	---------	---

		Hud vaskulitt (inklusive noen rapporter av Henoch-Schönlein purpura)**
	Svært sjeldne	Stevens-Johnson syndrom Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Leddsmerter/leddstivhet Artritt Osteoporose
	Vanlige	Bensmerter Myalgi
	Mindre vanlige	Triggerfinger
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Vaginal tørrhet Vaginalblødning***
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni

* Tilfeller av karpaltunnelsyndrom har blitt rapportert hos pasienter som fikk anastrozolbehandling i kliniske studier. Disse var i større antall enn de som fikk tamoksifenbehandling. Majoriteten av disse hendelsene forekom imidlertid hos pasienter med identifiserbare risikofaktorer for utviklingen av tilstanden.

** Siden hud-vaskulitt og Henoch-Schönlein purpura ikke ble observert i ATAC kan frekvenskategorien for disse hendelsene anses som “sjeldne” ($\geq 0,01\%$ og $< 0,1\%$) basert på den dårligste verdien i punkttestimatet.

*** Vaginalblødninger er rapportert som mindre vanlig, hovedsakelig hos pasienter med avansert brystkreft i de første ukene etter overgang fra eksisterende hormonterapi til behandling med anastrozol. Ved vedvarende blødninger bør nærmere undersøkelser overveies.

Tabellen under viser frekvensen av de forhåndsdefinerte bivirkningene i ATAC studien etter en median oppfølging på 68 måneder som er rapportert uavhengig av årsakssammenheng, hos pasienter som har mottatt studiemedisin, og inntil 14 dager etter seponering av studiemedisin.

Tabell 2 Forhåndsdefinerte bivirkninger i ATAC studien

Bivirkninger	Anastrozol (N=3092)	Tamoksifen (N=3094)
Hetetokter	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Leddsmerter/-stivhet	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Humørforstyrrelser	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Fatigue/asteni	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Kvalme og oppkast	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Frakturer	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Frakturer i ryggraden, hofte, eller håndledd/Colles frakturer	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Håndledd/Colles frakturer	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Ryggradsfrakturer	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Hoftefrakturer	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Katarakt	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Vaginalblødning	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Iskemisk kardiovaskulær sykdom	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina pectoris	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Myokardinfarkt	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Koronarsykdom	25 (0,8%)	23 (0,7%)

Myokardiskemi	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Vaginal utflod	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Alle typer venøse tromboemboliske hendelser	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Dype venøse tromboemboliske hendelser inkludert lungeemboli (PE)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Iskemiske cerebrovaskulære hendelser	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Endometriekreft	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Antall frakturer i anastrozolgruppen og tamoksifengruppen var henholdsvis 22 per 1000 pasientår, og 15 per 1000 pasientår etter 68 måneders median oppfølgingstid. Antall observerte frakturer i anastrozolgruppen er tilsvarende det som er rapportert i sammenlignbar postmenopausal aldersgruppe. Forekomsten av osteoporose var 10,5 % hos pasienter behandlet med anastrozol og 7,3 % hos pasienter behandlet med tamoksifen.

Det har ikke blitt fastslått om antall frakturer og osteoporose sett i ATAC hos pasienter som får anastrozolbehandling skyldes en beskyttende effekt av tamoksifen, en spesifikk effekt av anastrozol eller begge deler.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er begrenset klinisk erfaring med utilsiktet overdosering. I dyrestudier viste anastrozol lav akutt toksisitet. Ulike doser av anastrozol er undersøkt i kliniske studier, opptil 60 mg i en enkeltdose til friske menn og opptil 10 mg daglig til postmenopausale kvinner med avansert brystkreft. Disse dosene ble godt tolerert. En enkelt dosemed anastrozol som har gitt livstruende symptomer har ikke blitt påvist. Det finnes ingen spesifikk antidot og ved overdosering gis symptomatisk behandling.

Muligheten for at flere legemidler kan ha blitt tatt, bør overveies ved behandling av en overdosering. Oppkast kan induseres dersom pasienten er våken. Dialyse kan være til hjelp, da anastrozol ikke er sterkt proteinbundet. Generell støttende behandling, inkludert hyppig overvåking av vitale tegn og nøye overvåking av pasienten er indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Enzymhemmere, ATC-kode: L02B G03

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Anastrozol er en potent og sterkt selektiv, ikke-steroid aromatasehemmer.

Hos postmenopausale kvinner produseres østradiol primært ved omdannelse av androstendion til østron via aromatase-enzymkomplekset i perifere vev. Østron omdannes deretter til østradiol. Reduksjon av nivået av sirkulerende østradiol hos kvinner med brystkreft har seg vist seg å ha en god effekt. Anastrozol i en døgndose på 1 mg resulterte i en østradiol-suppresjon på mer enn 80 % hos postmenopausale kvinner, påvist ved bruk av en svært sensitiv test.

Anastrozol har ingen progestogen, androgen eller østrogen aktivitet.

Daglige doser av anastrozol på opptil 10 mg har ikke vist noen effekt på sekresjonen av kortisol eller aldosteron, målt både før og etter en standard provokasjonstest med adrenokortikotrop hormon (ACTH). Tilførsel av kortikosteroider er derfor ikke nødvendig.

Klinisk effekt og sikkerhet

Avansert brystkreft

Førstelinjebehandling til postmenopausale kvinner med avansert brystkreft

To dobbeltblinde, kontrollerte kliniske studier med tilsvarende design (studie 1033IL/0030 og studie 1033IL/0027) ble utført for å undersøke effekten av anastrozol sammenlignet med tamoksifen som førstelinjebehandling for hormonreseptorpositiv eller hormonreseptor-ukjent lokal avansert eller metastatisk brystkreft hos postmenopausale kvinner. Totalt 1021 pasienter ble randomisert til å motta 1 mg anastrozol én gang daglig eller 20 mg tamoksifen én gang daglig. De primære endepunktene for begge studiene var tid til tumorprogresjon, objektiv tumorresponsrate og sikkerhet.

For de primære endepunktene viste studie 1033IL/0030 at anastrozol hadde en statistisk signifikant fordel sammenlignet med tamoksifen for tid til tumorprogresjon (hazard ratio (HR) 1,42, 95% konfidensintervall (KI) [1,11, 1,82], median tid til progresjon henholdsvis 11,1 og 5,6 måneder for anastrozol og tamoksifen, $p=0,006$); objektiv tumorresponsrate var tilsvarende for anastrozol og tamoksifen. Studie 1033IL/0027 viste at anastrozol og tamoksifen hadde tilsvarende objektiv tumorresponsrate og tid til tumorprogresjon. Resultatene fra de sekundære endepunktene støttet resultatene for de primære effektutfallene. Det var for få dødsfall i behandlingsgruppene i begge studiene for å trekke konklusjoner om forskjeller i total overlevelse.

Andrelinjebehandling til postmenopausale kvinner med avansert brystkreft

Anastrozol ble undersøkt i to kontrollerte kliniske studier (studie 0004 og studie 0005) hos postmenopausale kvinner med avansert brystkreft som hadde sykdomsprogresjon etter tamoksifenbehandling for enten avansert eller tidlig brystkreft. Totalt 764 pasienter ble randomisert til å få enten en enkeltdose på 1 mg eller 10 mg anastrozol daglig eller 40 mg megestrolacetat fire ganger daglig. De primære effektvariablene var tid til progresjon og objektiv responsrate. Forlenget (mer enn 24 uker) stabil sykdomsrate, progresjonsrate og overlevelse ble også beregnet. I begge studiene var det ingen signifikant forskjell mellom behandlingsarmene for noen av effektparameterne.

Tilleggsbehandling ved tidlig invasiv brystkreft for hormonreseptorpositive pasienter

I en stor fase III studie med 9366 postmenopausale kvinner med operabel brystkreft, behandlet i 5 år (se under), ble anastrozol vist å være statistisk signifikant superior til tamoksifen ved sykdomsfri overlevelse. En større fordel ble observert for sykdomsfri overlevelse i favør av anastrozol versus tamoksifen for den prospektivt definerte hormonreseptorpositive populasjonen.

Tabell 3 ATAC studien - sammendrag av endepunktene: 5-års behandling ferdigstillelsesanalyse

Effektendepunkter	Antall hendelser (frekvens)			
	Intention-to-treat populasjon		Hormonreseptorpositiv tumorstatus	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoksifen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoksifen (N=2598)
Sykdomsfri overlevelse^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Hazard ratio	0,87		0,83	
2-sidig 95 % KI	0,78 til 0,97		0,73 til 0,94	
p-verdi	0,0127		0,0049	
Forlenget sykdomsfri overlevelse^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Hazard ratio	0,94		0,93	
2-sidig 95 % KI	0,83 til 1,06		0,80 til 1,07	
p-value	0,2850		0,2838	
Tid til tilbakefall^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Hazard ratio	0,79		0,74	
2-sidig 95 % KI	0,70 til 0,90		0,64 til 0,87	
p-verdi	0,0005		0,0002	
Tid til forlenget tilbakefall^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Hazard ratio	0,86		0,84	
2-sidig 95% KI	0,74 til 0,99		0,70 til 1,00	
p-verdi	0,0427		0,0559	
Kontralateral primær brystkreft	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odds ratio	0,59		0,47	
2-sidig 95 % KI	0,39 til 0,89		0,30 til 0,76	
p-verdi	0,0131		0,0018	
Total overlevelse^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Hazard ratio	0,97		0,97	
2-sidig 95 % KI	0,85 til 1,12		0,83 til 1,14	
p-verdi	0,7142		0,7339	

^a Sykdomsfri overlevelse inkluderer alle hendelser av tilbakefall og er definert som den første forekomst av loko-regional tilbakefall, kontralateral ny brystkreft, distant tilbakefall eller død (av enhver årsak).

^b Forlenget sykdomsfri overlevelse er definert som den første forekomst av forlenget tilbakefall eller død (av enhver årsak).

^c Tid til tilbakefall er definert som den første forekomst av loko-regional tilbakefall, kontralateral ny brystkreft, forlenget tilbakefall eller død på grunn av brystkreft.

^d Tid til forlenget tilbakefall er definert som den første forekomst av forlenget tilbakefall eller død på grunn av brystkreft.

^e Antall (%) pasienter som døde.

Kombinasjonen av anastrozol og tamoksifen viste ingen fordeler med hensyn på effekt sammenlignet med tamoksifen for noen pasienter, heller ikke for den hormonreseptorpositive populasjonen. Denne behandlingsarmen var tatt ut av studien.

I en oppdatert oppfølging på median 10 år viste sammenligning av langtidsbehandling at effektene av anastrozol versus tamoksifen var konsistente med tidligere analyser.

Tilleggsbehandling av tidlig invasiv brystkreft for hormonreseptorpositive pasienter som står på tilleggsbehandling med tamoksifen

I en fase III studie (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSG] 8) hos 2579 postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv tidlig brystkreft som hadde gjennomgått operasjon med eller uten stråling og ingen kjemoterapi (se under), og som byttet til anastrozol etter 2 års tilleggsbehandling med tamoksifen, var statistisk superior med hensyn til sykdomsfri overlevelse sammenlignet med pasienter som forble på tamoksifen, etter en median oppfølging på 24 måneder.

Tabell 4 ABCSG 8 studien - endepunkt og resultatsammendrag

Effektendepunkter	Antall hendelser (frekvens)	
	Anastrozol (N=1297)	Tamoksifen (N=1282)
Sykdomsfri overlevelse	65 (5,0)	93 (7,3)
Hazard ratio	0,67	
2-sidig 95 % KI	0,49 til 0,92	
p-verdi	0,014	
Tid til ethvert tilbakefall	36 (2,8)	66 (5,1)
Hazard ratio	0,53	
2-sidig 95 % KI	0,35 til 0,79	
p-verdi	0,002	
Tid til forlegnet tilbakefall	22 (1,7)	41(3,2)
Hazard ratio	0,52	
2-sidig 95 % KI	0,31 til 0,88	
p-verdi	0,015	
Ny kontralateral brystkreft	7 (0,5)	15 (1,2)
Odds ratio	0,46	
2-sidig 95 % KI	0,19 til 1,13	
p-verdi	0,090	
Total overlevelse	43(3,3)	45 (3,5)
Hazard ratio	0,96	
2-sidig 95 % KI	0,63 til 1,46	
p-verdi	0,840	

Ytterligere to studier (GABG/ARNO 95 og ITA), der pasientene hadde gjennomgått operasjon og kjemoterapi i den ene studien, samt en kombinasjonsanalyse av ABCSG 8 og GABG/ARNO 95, støttet disse resultatene.

Sikkerhetsprofilen til anastrozol i disse 3 studiene var konsistente med den kjente sikkerhetsprofilen etablert hos postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv tidlig brystkreft.

Benmineraltetthet (BMD)

I fase III/IV studien (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]) ble 234 postmenopausale kvinner med hormonreseptorpositiv tidlig brystkreft som skulle få behandling med 1 mg anastrozol daglig stratifisert til lav, moderat og høy risikogruppe i henhold til deres eksisterende risiko for fragile frakturer. Den primære effektparameteren var analysen av benmasse tetthet i den lumbale ryggspylen ved DEXA skanning. Alle pasienter fikk behandling med vitamin D og kalsium. Pasienter i lavrisikogruppen fikk anastrozol alene (N=42), de i moderatgruppen ble randomisert til anastrozol pluss 35 mg risedronat én gang i uken (N=77) eller anastrozol pluss placebo (N=77), og de i høyriskogruppen fikk anastrozol pluss 35 mg risedronat én gang i uken (N=38). Det primære endepunktet var endring fra baseline i benmasse tetthet i lumbal ryggspylen ved 12 måneder.

Hovedanalysen ved 12 måneder har vist at pasienter som allerede hadde moderat til høy risiko for fragile frakturer ikke viste noen reduksjon i benmasse tetthet (målt ved benmasse tetthet i lumbal ryggstøyle ved hjelp av DEXA skanning) ved bruk av anastrozol 1 mg/dag i kombinasjon med risedronat 35 mg en gang i uken. I tillegg, ble det sett en reduksjon i BMD, som ikke var statistisk signifikant, i lavrisikogruppen behandlet med 1 mg anastrozol daglig alene. Disse funnene ble gjenspeilet i den sekundære effektvariabelen av endring fra baseline i total hofte BMD ved 12 måneder.

Denne studien beviser at bruk av bisfosfonater kan vurderes i behandlingen av mulig benmineraltap hos postmenopausale kvinner med tidlig brystkreft som er planlagt til behandling med anastrozol.

Pediatrisk populasjon

Anastrozol er ikke indisert til bruk hos barn og ungdom. Effekt har ikke blitt fastslått i den undersøkte pediatriske populasjonen (se nedenfor). Antallet barn som ble behandlet var for begrenset til å trekke pålitelige konklusjoner om sikkerhet. Det finnes ingen tilgjengelige data på potensielle langtidseffekter av anastrozolbehandling hos barn og ungdom (se pkt. 5.3).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med anastrozol i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved kortvoksthet, på grunn av underskudd av veksthormon (GHD), testotoksikose, gynekomast og McCune-Albright syndrom (se pkt. 4.2).

Kortvoksthet på grunn av underskudd av veksthormon

En randomisert, dobbeltblind multisenterstudie evaluerte 52 pubertale gutter (11 til 16 år inkludert) med GHD behandlet i 12 til 36 måneder med 1 mg anastrozol daglig eller placebo i kombinasjon med veksthormon. Kun 14 personer på anastrozol fullførte 36 måneder.

Det ble ikke observert noen statistisk signifikant forskjell fra placebo for vekstrelaterte parametere av predikert voksen høyde, høyde, høyde SDS (standardavvik-skår), og høyde-hastighet. Endelige høydedata var ikke tilgjengelig. Selv om antall behandlede barn var for begrenset til å trekke noen pålitelige konklusjoner om sikkerhet, var det en økt frakturne og en trend mot redusert benmineraltetthet i anastrozolgruppen sammenlignet med placebo.

Testotoksikose

En åpen, ikke-sammenlignende multisenter studie evaluerte 14 gutter (2 til 9 år) med familiær mannlig-begrenset bråmoden pubertet, også kjent som testotoksikose, behandlet med en kombinasjon av anastrozol og bikalutamid. Det primære formålet var å vurdere effekt og sikkerhet av dette kombinasjonsregimet over 12 måneder. Tretten (13) av de 14 inkluderte pasientene fullførte 12 måneder med kombinasjonsbehandling (én pasient var ikke mulig å følge opp). Det var ingen signifikant forskjell i vekstraten etter 12 måneders behandling sammenlignet med vekstraten i løpet av de 6 månedene før inkludering i studien.

Gynekomastistudier

Studie 0006 var en randomisert, dobbeltblind multisenter studie med 82 pubertale gutter (11-18 år inkludert) med gynekomasti med mer enn 12 måneders varighet behandlet med 1 mg anastrozol daglig eller placebo opptil 6 måneder. Det ble ikke observert noen signifikant forskjell mellom

behandlingsgruppene som fikk 1 mg anastrozol og placebogruppen med hensyn til antall pasienter som hadde en reduksjon på 50 % eller mer i totalt brystvolum etter 6 måneders behandling.

Studie 0001 var en åpen, farmakokinetisk flerdosestudie med 1 mg anastrozol daglig til 36 pubertale gutter med gynekomasti av mindre enn 12 måneders varighet. Det sekundære formålet var å evaluere andelen av pasienter med reduksjon fra baseline i det kalkulerede volumet av gynekomasti for begge brystene kombinert med minst 50 % reduksjon mellom dag 1 og etter 6 måneder med studiebehandling, og evaluere tolerabilitet og sikkerhet hos pasientene. En reduksjon på 50 % eller mer av totalt brystvolum ble sett hos 56 % (20/36) av guttene etter 6 måneder.

McCune-Albright Syndrom studie

Studie 0046 var en internasjonal multisenter, åpen eksplorativ studie med anastrozol til 28 jenter (2 til ≤ 10 år) med McCune-Albright Syndrom (MAS). Det primære formålet var å evaluere sikkerhet og effekt av 1 mg anastrozol daglig til pasienter med MAS. Effekten av studiebehandlingen var basert på andelen av pasientene som oppfylte definerte kriterier relatert til vaginal blødning, benalder og veksthastighet.

Det ble ikke observert noen statistisk signifikant endring i frekvensen av vaginale blødningsdager ved behandling. Det var ingen klinisk signifikante endringer i Tanner stadium, gjennomsnittlig ovarievolum, eller gjennomsnittlig livmorvolum. Det ble ikke observert noen statistisk signifikant endring i hastighet av økning i benalder ved behandling sammenlignet med hastigheten ved baseline. Veksthastigheten (i cm/år) var signifikant redusert ($p < 0,05$) fra før behandling gjennom måned 0-12, og fra før behandling til måned 7-12.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen av anastrozol er rask og maksimal plasmakonsentrasjon oppnås normalt innen to timer etter dosering (under fastende forhold). Matinntak reduserer absorpsjonshastigheten noe, men ikke absorpsjonsgraden. Den lille forandringen i absorpsjonshastigheten er ikke antatt å gi en klinisk signifikant effekt på plasmakonsentrasjonen ved steady-state med dosering av anastrozol-tabletter én gang daglig. Omtrent 90-95 % av plasmakonsentrasjonen ved steady-state av anastrozol oppnås etter 7 daglige doser, og akkumuleringen er 3-4-foldig. Det finnes ikke bevis for at de farmakokinetiske parametrene for anastrozol er tids- eller doseavhengig.

Farmakokinetikken til anastrozol er uavhengig av alderen til postmenopausale kvinner.

Distribusjon

Kun 40 % av anastrozol er bundet til plasmaproteiner.

Eliminasjon

Anastrozol elimineres sakte med en elimineringshalveringstid i plasma på 40-50 timer. Anastrozol gjennomgår en omfattende metabolisme hos postmenopausale kvinner, og mindre enn 10 % utskilles uforandret i urinen innen 72 timer etter dosering. Anastrozol metaboliseres ved N-dealkylering, hydroksylering og glukuronidering. Metabolittene utskilles hovedsakelig i urin. Triazol, en hovedmetabolitt i plasma, har ikke aromatase-hemmende effekt.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Tilsynelatende clearance (CL/F) av anastrozol etter oral administrering var ca 30 % lavere hos forsøkspersoner med stabil levercirrhose enn hos kontrollpersoner (studie 1033IL/0014). Plasmakonsentrasjonen av anastrozol hos frivillige med levercirrhose var imidlertid innenfor konsentrasjonsområdene sett hos normale personer i andre studier. Plasmakonsentrasjonen av anastrozol observert under langtidsstudier med hensyn på effekt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon var innenfor plasmakonsentrasjonsområdet for anastrozol sett hos pasienter uten nedsatt leverfunksjon.

Tilsynelatende clearance (CL/F) av anastrozol etter oral administrering var ikke endret hos frivillige med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/minutt) i studie 1033IL/0018, samsvarende med det faktum at anastrozol primært elimineres ved metabolisme. Plasmakonsentrasjonen av anastrozol observert under langtidsstudier med hensyn på effekt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon var innenfor plasmakonsentrasjonsområdet for anastrozol sett hos pasienter uten nedsatt nyrefunksjon. For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør administrering av anastrozol utføres med forsiktighet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Hos gutter med pubertal gynekomasti (10-17 år) ble anastrozol hurtig absorbert, distribuert i utstrakt grad og eliminert langsomt med en halveringstid på ca. 2 dager. Clearance av anastrozol var lavere hos jenter (3-10 år) enn hos de eldre guttene og eksponeringen var høyere. Hos jenter ble anastrozol distribuert i utstrakt grad og langsomt eliminert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksitet for den indikerte populasjonen.

Akutt toksisitet

I dyrestudier ble toksisitet kun sett ved høye doser. I akutte toksisitetsstudier hos gnagere var median letal dose av anastrozol ved peroral administrasjon større enn 100 mg/kg/døgn, og administrert intraperitonealt større enn 50 mg/kg/døgn. I en akutt oral toksisitetsstudie utført på hunder, var median letal dose ved peroral administrasjon større enn 45 mg/kg/døgn.

Kronisk toksisitet

I dyrestudier ble bivirkninger kun sett ved høye doser. Flerdose toksisitetsstudier er utført på rotter og hunder. Det ble ikke påvist noen nivåer av anastrozol som ikke gav effekt i toksisitetsstudiene, men de effektene som ble observert ved lave doser (1 mg/kg/dag) og middeldoser (hund 3 mg/kg/dag, rotte 5 mg/kg/dag) var relatert til enten de farmakologiske eller enzyminduserende egenskapene til anastrozol, og ble ikke fulgt av signifikante toksiske eller degenerative endringer.

Mutagenisitet

Gentoksikologiske studier viser at anastrozol ikke er mutagent eller klastogent.

Reproduksjonstoksitet

I en fertilitetsstudie fikk avvendte hannrotter 50 eller 400 mg/l anastrozol oralt via sitt drikkevann i 10 uker. Målte plasmakonsentrasjoner var henholdsvis 44,4 ($\pm 14,7$) ng/ml og 165 (± 90) ng/ml. Parringsindekser var negativt påvirket i begge dosegrupper, mens en reduksjon i fertiliteten kun var tydelig for dosenivået på 400 mg/l. Reduksjonen var forbigående siden alle parrings- og fertilitetsparametere var tilsvarende kontrollgruppen etter 9 ukers behandlingsfri "recovery"-periode.

Oral administrasjon av anastrozol til hunnrotter ga høy forekomst av infertilitet ved doser på 1 mg/kg/dag og økt preimplantasjonstap ved 0,02 mg/kg/dag. Effektene oppsto ved klinisk relevante doser. En effekt hos menneske kan ikke utelukkes. Disse effektene er relatert til farmakologien til forbindelsen og ble fullstendig reversert etter en 5 ukers seponeringsperiode.

Oral administrasjon av anastrozol hos drektige rotter og kaniner ga ingen teratogene effekter i doser opp til henholdsvis 1 mg/kg/dag og 0,2 mg/kg/dag. Effektene som ble observert (forstørrelse av placenta hos rotter og mislykket drektighet hos kaniner) var relatert til farmakologien til forbindelsen.

Overlevelse av kull fra hunnrotter som ble gitt anastrozol 0,02 mg/kg/dag og mer (fra dag 17 i drektighetsperioden til 22 dager etter fødsel) var kompromittert. Effektene var relatert til den farmakologiske effekten av forbindelsen på fødselen. Det var ingen uønskede effekter på atferd eller forplantningsevne for avkom i første generasjon som kan tillegges behandling av mordyret med anastrozol.

Karsinogenitet

En toårig karsinogenitetsstudie utført på rotter resulterte i en økning i forekomst av hepatiske neoplasmer og stromale polypper i livmor hos hunnrotter og tyroidea adenomaer hos hannrotter ved høye doser (25 mg/kg/dag). Disse forandringene oppsto ved doser som tilsvarer en eksponering 100 ganger høyere enn den som forekommer ved humane terapeutiske doser, og antas derfor ikke å være klinisk relevante ved behandling av pasienter med anastrozol.

En toårig karsinogenitetsstudie utført på mus resulterte i induksjon av benigne ovarietumorer og forandringer i forekomsten av lymforetikulære neoplasmer (færre histiocytiske sarkomer hos hunner og flere dødsfall grunnet lymfomer). Disse forandringene er ansett å være spesifikke effekter av aromatasehemming hos mus, og derfor ikke klinisk relevante ved behandling av pasienter med anastrozol.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kjerne:

Laktosemonohydrat
Natriumstivelseglykolat
Povidon
Magnesiumstearat

Drasjering:

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol 400

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/aluminiumsblistre i esker med 10, 20, 28, 30, 60, 84, 98, 100 og 300 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8798

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. mars 2013

Siste fornyelse: 8. mars 2018

10. OPPDATERINGSDATO

01.04.2021