

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Anastrozole AmaroX 1 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg anastrozol.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 75,52 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund, bikonvex (6,0 mm lång och 6,0 mm bred), filmdragerad tablett, präglad med "1" på ena sidan och "H" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Anastrozole AmaroX är avsett för:

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Anastrozole AmaroX 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 Anastrozole AmaroX 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).

Administreringsätt

Anastrozole AmaroX ska tas peroralt.

4.3 Kontraindikationer

Anastrozole AmaroX är kontraindicerat för:

- Gravida och ammande kvinnor.
- Patienter med känd överkänslighet mot anastrozol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

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

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

Effekt på bentätheten

Då Anastrozole AmaroX 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 Anastrozole AmaroX hos postmenopausala kvinnor, och kan övervägas (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Anastrozole AmaroX har inte undersökts hos bröstcancerpatienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion. Exponeringen av anastrozol kan öka hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2); administrering av Anastrozole AmaroX 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

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

Pediatrisk population

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

Anastrozole AmaroX 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 Anastrozole AmaroX inte användas till flickor med brist på tillväxthormon i tillägg till behandling med tillväxthormon. Långtidsdata avseende säkerhet för barn och tonåringar saknas.

Överkänslighet mot laktos

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

Anastrozole AmaroX innehåller Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Anastrozol hämmar CYP 1A2, 2C8/9 och 3A4 *in vitro*. Kliniska studier med antipyrin och warfarin visade att anastrozol i dosen 1 mg inte gav någon signifikant hämning av metabolismen av antipyrin och R- och S-warfarin, vilket indikerar att samtidig administrering av Anastrozole AmaroX 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 provningens säkerhetsdatabas avslöjade inte några tecken på kliniskt signifikanta interaktioner hos patienter behandlade med Anastrozole AmaroX 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 Anastrozole AmaroX 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 Anastrozole AmaroX hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Anastrozole AmaroX är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

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

Fertilitet

Effekten av Anastrozole AmaroX 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

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

4.8 Biverkningar

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

Nedanstående biverkningar klassificeras efter frekvens och organsystem. Frekvensgrupperingarna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). De vanligaste rapporterade biverkningarna var huvudvärk, värmevallningar, illamående, hudutslag, artralgi, ledstelhet, artrit och asteni.

Tabell 1 Biverkningar efter organsystem och frekvens

Biverkningar efter organsystem och frekvens		
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi Hyperkolesterolemi
	Mindre vanliga	Hyperkalcemi (med eller utan en ökning av parathormon)
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Depression

Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Somnolens Karpaltunnelsyndrom* Känselstörningar (inklusive parestesi, förlorat smaksinne och smakförändringar)
	Ingen känd frekvens	Försämrat minne
Ögon	Ingen känd frekvens	Torra ögon
Blodkärl	Mycket vanliga	Värmevallningar
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Diarré Kräkningar
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfatas, alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT)
	Mindre vanliga	Förhöjning av gamma-GT och bilirubin Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag
	Vanliga	Håravfall (alopeci) Allergiska reaktioner
	Mindre vanliga	Urtikaria
	Sällsynta	Erythema multiforme Anafylaktisk reaktion Kutan vaskulit (inklusive vissa rapporter om Henoch-Schönleins purpura)**
	Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom Angioödem
	Ingen känd frekvens	Likenoida utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledvärk/ledstelhet Artrit Osteoporos
	Vanliga	Smärta i skelettbenen Myalggi
	Mindre vanliga	Triggerfinger
	Ingen känd frekvens	Tendinit Senbristning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Vaginal torrhet Vaginalblödning***
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni

* Ett större antal fall av karpaltunnelsyndrom har rapporterats hos patienter som behandlats med anastrozol i kliniska prövningar än hos dem som behandlats med tamoxifen. Majoriteten av dessa fall inträffade dock hos patienter med identifierbara riskfaktorer för utveckling av tillståndet.

** Då kutan vaskulit och Henoch-Schönleins purpura inte observerades i ATAC kan frekvenskategorin för dessa biverkningar anses vara "sällsynta" ($\geq 0,01$ % och $< 0,1$ %) baserat på sämsta värdet för punkttuppskattningen.

*** Vaginal blödning har rapporterats som en vanlig biverkning, huvudsakligen hos patienter med framskriden bröstcancer under de första veckorna efter byte från befintlig hormonbehandling till behandling med anastrozol. Om blödningarna kvarstår ska ytterligare utredning övervägas.

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

Tabell 2 Förspecifierade biverkningar i ATAC-studien

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: enzymhämmare, ATC-kod: L02B G03

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

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

Anastrozol har ingen progestogen, androgen eller östrogen effekt.

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

Klinisk effekt och säkerhet

Framskriden bröstcancer

Första linjens behandling av postmenopausala kvinnor med framskriden bröstcancer

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

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 behandlingsgrupperna i båda prövningarna för att man skulle kunna dra några slutsatser om skillnaderna i total överlevnad.

Andra linjens behandling av postmenopausala kvinnor med framskriden bröstcancer

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

Adjuvant behandling av tidig invasiv bröstcancer för hormonreceptorpositiva patienter

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

Tabell 3 Sammanfattning av effektmått i ATAC: analys efter 5 års behandling

Effektmått	Antal händelser (frekvens)			
	ITT-population		Hormonreceptorpositiv tumörstatus	
	Anastrozol (N=3 125)	Tamoxifen (N=3 116)	Anastrozol (N=2 618)	Tamoxifen (N=2 598)
Sjukdomsfri överlevnad^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Riskkvot	0,87		0,83	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,78 till 0,97		0,73 till 0,94	
p-värde	0,0127		0,0049	
Överlevnad utan fjärrmetastaser^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Riskkvot	0,94		0,93	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,83 till 1,06		0,80 till 1,07	
p-värde	0,2850		0,2838	
Tid till återfall^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Riskkvot	0,79		0,74	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,70 till 0,90		0,64 till 0,87	
p-värde	0,0005		0,0002	

Tid till fjärrmetastaser^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Riskkvot	0,86		0,84	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,74 till 0,99		0,70 till 1,00	
p-värde	0,0427		0,0559	
Kontralateral bröstcancer, primär	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Oddsquot	0,59		0,47	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,39 till 0,89		0,30 till 0,76	
p-värde	0,0131		0,0018	
Total överlevnad^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Riskkvot	0,97		0,97	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,85 till 1,12		0,83 till 1,14	
p-värde	0,7142		0,7339	

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

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

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

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

^e Antal patienter (%) som har avlidit.

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

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

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

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

Tabell 4 Sammanfattning av effektmått och resultat i studien ABCSG 8

Effektmått	Antal händelser (frekvens)	
	Anastrozol (N=1 297)	Tamoxifen (N=1 282)
Sjukdomsfri överlevnad	65 (5,0)	93 (7,3)
Riskkvot	0,67	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,49 till 0,92	
p-värde	0,014	
Tid till någon metastas	36 (2,8)	66 (5,1)

Riskkvot	0,53	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,35 till 0,79	
p-värde	0,002	
Tid till fjärrmetastaser	22 (1,7)	41 (3,2)
Riskkvot	0,52	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,31 till 0,88	
p-värde	0,015	
Ny kontralateral bröstcancer	7 (0,5)	15 (1,2)
Oddsquot	0,46	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,19 till 1,13	
p-värde	0,090	
Total överlevnad	43 (3,3)	45 (3,5)
Riskkvot	0,96	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,63 till 1,46	
p-värde	0,840	

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

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

Bentäthet (BMD)

I en fas III/IV-studie (SABRE [Study of anastrozol with the Bisphosphonate Risedronate]) blev 234 postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv tidig bröstcancer, hos vilka behandling med anastrozol med 1 mg/dag planerats, stratifierade i grupper med låg, måttlig eller hög risk enligt deras befintliga risk för frakturer på grund av benskörhet. Den primära effektparametern var analys av benmassan i ländryggen med hjälp av DEXA-undersökning. Alla patienterna fick behandling med D-vitamin och kalcium. Patienterna i lågriskgruppen fick enbart anastrozol (N=42), patienterna i gruppen med måttlig risk randomiserades till antingen anastrozol plus risedronat 35 mg en gång i veckan (N=77) eller anastrozol plus placebo (N=77), och patienterna i högriskgruppen fick anastrozol plus risedronat 35 mg en gång i veckan (N=38). Det primära effektmåttet var förändring från utgångsvärdet för benmassa i ländryggen efter 12 månader.

Analysen efter 12 månader visade att patienter som redan löpte måttlig till hög risk för fraktur inte uppvisade någon minskning av sin bentäthet (bedömt genom DEXA-undersökning av bentätheten i ländryggen) efter behandling med anastrozol 1 mg/dag i kombination med risedronat 35 mg en gång i veckan. Dessutom sågs en minskning av BMD som inte var statistiskt signifikant i lågriskgruppen som behandlades med enbart anastrozol 1 mg/dag. Dessa resultat återspeglades i den sekundära effektvariabeln för förändring i total bentäthet i höften vid 12 månader jämfört med behandlingsstart.

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

Pediatrisk population

Anastrozol är inte indicerat för användning till barn och ungdomar. Effekten har inte fastställts i de pediatrika populationer som studerats (se nedan). Antalet barn som behandlades var alltför begränsat för

att kunna dra några säkra slutsatser avseende säkerheten. Inga data är tillgängliga angående eventuella långsiktiga effekter av behandling med anastrozol hos barn och ungdomar (se avsnitt 5.3).

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

Kortväxthet beroende på brist på tillväxthormon

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

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

Testotoxikos

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

Studier av gynekomasti

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

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

Studie av McCune-Albrights syndrom

Prövning 0046 var en internationell, multicenter, öppen, explorativ studie av anastrozol omfattande 28 flickor (i åldern 2 till ≤ 10 år) med McCune-Albrights syndrom (MAS). Det primära målet var att utvärdera säkerheten och effekten av anastrozol 1 mg/dag hos patienter med MAS. Effekten av studiebehandlingen var baserad på andelen patienter som fullföljde definierade kriterier för vaginal blödning, skelettålder och tillväxthastighet. Ingen statistiskt signifikant förändring i antal dagar med

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Farmakokinetiken för anastrozol är oberoende av åldern hos postmenopausala kvinnor.

Distribution

Endast 40 % av anastrozol är bundet till plasmaproteiner.

Eliminering

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

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Mätbar clearance (CL/F) av anastrozol efter oral administrering var ungefär 30 % lägre hos frivilliga försökspersoner med stabil levercirros än hos matchade kontroller (studie 1033IL/0014). Plasmakoncentrationerna av anastrozol hos frivilliga försökspersoner med levercirros låg dock inom det koncentrationsintervall som observerats hos normala individer i andra prövningar. De plasmakoncentrationer av anastrozol, vilka observerats under långtids effektprövningar hos patienter med nedsatt leverfunktion, låg inom det intervall för plasmakoncentrationer av anastrozol som observerats hos patienter utan nedsatt leverfunktion.

Anastrozols mätbara clearance (CL/F) efter oral administrering förändrades inte hos frivilliga försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min) i studie 1033IL/0018, vilket överensstämmer med det faktum att anastrozol huvudsakligen elimineras genom metabolism. De plasmakoncentrationer av anastrozol, vilka observerats under långtids effektprövningar hos patienter med nedsatt njurfunktion, låg inom det intervall för plasmakoncentrationer av anastrozol som observerats hos patienter utan nedsatt njurfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ska administrering av anastrozol ske med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrisk population

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för den avsedda populationen.

Akut toxicitet

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

Kronisk toxicitet

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

Mutagenicitet

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

Reproduktionstoxikologi

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

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

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

Överlevnaden hos ungarna till rättor som fått anastrozol med minst 0,02 mg/kg/dag (från dräktighetsdag 17 till dag 22 efter födseln) var försämrad. Dessa effekter var relaterade till substansens farmakologiska effekter på nedkomsten. Inga negativa effekter på beteendet eller reproduktionsförmågan i den första generationen avkomma, vilka kunde hänföras till moderns behandling med anastrozol, observerades.

Karcinogenicitet

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Povidone

Natriumstärkelseglykolat (Typ A)

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Hypromellos (E464)

Makrogol

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga speciella förvaringsvillkor.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminium blister i en kartong innehållande 28 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruction

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

68419

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2026-05-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-27