

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. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Vit till benvit, filmdragerad rund tablett. Ena sidan av tabletten är märkt med siffran ”93”. Den andra sidan av tabletten 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 av Anastrozole Teva för vuxna, inklusive äldre, är 1 mg tablett en gång per dag.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Anastrozole Teva filmdragerade tabletter ska tas peroralt.

4.3 Kontraindikationer

Anastrozole Teva 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

Anastrozole Teva ska inte användas av premenopausala kvinnor. Menopaus ska definieras biokemiskt (luteiniserande hormon [LH], follikelstimulerande hormon [FSH] och/eller östradiolnivåer) hos 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 av anastrozol kan öka hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2); administrering av anastrozol till patienter med måttligt och gravt nedsatt leverfunktion ska ske med försiktighet (se avsnitt 4.2). Behandlingen bör baseras på en nytta/risk-bedömning för den enskilda patienten.

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

Anastrozole Teva 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 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 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 (Armidex 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 ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$), mycket sällsynta ($<1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). De vanligaste rapporterade biverkningarna var huvudvärk, värmevallningar, illamående, hudutslag, artralgi, ledstelhet, artrit och asteni.

Tabell 1 Biverkningar enligt organsystem och frekvens

Biverkningar enligt organsystemklass och frekvens		
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi Hyperkolesterolemi
	Mindre vanliga	Hyperkalcemi (med eller utan en ökning av parathormon)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Somnolens Karpaltunnelsyndrom Sinnestrubbnings (inklusive parestesi, förlorat smaksinne och smakförändringar)
	Ingen känd frekvens	Försämrat minne
Ögon	Ingen känd frekvens	Torra ögon
Blodkärl	Mycket vanliga	Värmevallningar
Mag-tarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Diarré Kräkningar
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfat, alaninaminotransferas och aspartataminotransferas
	Mindre vanliga	Förhöjning av gamma GT och bilirubin. Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Utslag
	Vanliga	Hårfall (alopeci), Allergiska reaktioner
	Mindre vanliga	Urtikaria
	Sällsynta	Erythema multiforme Anafylaktiska reaktioner Kutan vaskulit (inklusive vissa rapporter om Henoch-Schönleins purpura)**
	Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom Angioödem
	Ingen känd frekvens	Likenoida utslag
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi/ledstelhet Artrit Osteoporos

Biverkningar enligt organsystemklass och frekvens		
	Vanliga	Skelettsmärta Myalgi
	Mindre vanliga	Triggerfinger
	Ingen känd frekvens	Tendinit Senbristning
Reproduktions-organ och bröstkörtel	Vanliga	Vaginal torrhet 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%)
Ledsmärta/-stelhet	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Humörsvägningar	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	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Handledsfrakturer/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%)
Kranskärslsjukdom	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Hjärtischemi	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Vaginalsekret	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Alla 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%)

Antalet frakturer i anastrozolgruppen var 22 per 1000 patientår och 15 per 1000 patientår i tamoxifengruppen efter en uppföljningstid av i medeltal 68 månader. Antalet observerade frakturer i anastrozolgruppen är i linje med vad som rapporterats i jämförbara postmenopausala åldersgrupper.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 olika doser av anastrozol, upp till 60 mg i engångsdoser har givits till friska manliga frivilliga försökspersoner och upp till 10 mg dagligen till postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer. Dessa doser tolererades väl. En engångsdos av anastrozol som leder till livshotande symptom 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 en sedvanlig provokationstest med adrenokortikotropt hormon (ACTH). Av denna anledning behövs inget tillskott av kortikosteorider.

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.

Bentäthet (BMD)

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

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

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

Pediatrisk population

Anastrozol är inte indicerat för användning till barn och ungdomar. Effekten har inte fastställts i de pediatrika populationer som studerats (se nedan). Antalet barn som behandlades var alltför begränsat för att kunna dra några säkra slutsatser avseende säkerheten. Inga data är tillgängliga angående

eventuella långsiktiga effekter av behandling med anastrozol hos barn och ungdomar (se även avsnitt 5.3).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har 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 frakturefrekvens 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 brösterna 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 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 förlångsammad absorption, medan mängden absorberad substans inte påverkas. Den ringa förändringen i absorptionshastigheten förväntas inte leda till en 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. Det finns inga bevis på att de farmakokinetiska parametrarna av anastrozol är 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 långtids effektstudier 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 långtids effektstudier 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 mediantosen större än 45 mg/kg/dag.

Kronisk toxicitet

I djurstudier observerades biverkningar endast i högre doser. Toxicitetsstudier med multipla doser har utförts på råtta 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; råtta 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 mutagenisk eller klastogenisk.

Reproduktionstoxikologiska effekter

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.

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 råtta och graviditetsmisslyckande hos kanin) var relaterade till substansens farmakologi.

Överlevnaden från råttkullen 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 avkomor på grund av att modern behandlats med anastrozol påvisades.

Karcinogenicitet

En två års karcinogenicitetsstudie på råtta 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 störning 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 berörande 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 och 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 och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23956

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 augusti 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 11 mars 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-04