

Samantekt á eiginleikum lyfs

1. HEITI LYFS

Anastrozol Actavis, 1 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 1 mg anastrozól.

Hjálparefni: hver tafla inniheldur 93 mg laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar, filmuhúðaðar, kringlóttar, töflur, kúptar beggja megin, með “ANA” og “1” grafið á aðra hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við langt gengnu brjóstakrabbameini hjá konum eftir tíðahvörf. Ekki var sýnt fram á verkun hjá estrógenviðtakaneikvæðum sjúklingum nema þeim sem áður höfðu sýnt jákvæða klíniska svörun við tamoxífeni.

Viðbótarmeðferð við hormónaviðtakajákvæðu ífarandi brjóstakrabbameini á fyrstu stigum hjá konum eftir tíðahvörf.

Viðbótarmeðferð við krabbameini á fyrstu stigum hjá hormónaviðtakajákvæðum konum eftir tíðahvörf sem hafa fengið viðbótarmeðferð með tamoxífeni í 2 til 3 ár.

Skammtar og lyfjagjöf

Fullorðnir, þ.m.t. aldraðir

Ein tafla (1 mg) til inntöku einu sinni á dag.

Börn

Ekki er mælt með notkun anastrozólís fyrir börn þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um öryggi og verkun (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með skammtabreytingu hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Ekki er mælt með skammtabreytingu hjá sjúklingum með vægan lifrarsjúkdóm.

Ef sjúkdómur er á frumstigi er mælt með að meðferð standi í 5 ár.

4.3 Frábendingar

Ekki skal nota anastrozól fyrir:

- Konur fyrir tíðahvörf.
- Barnshafandi konur eða konur með barn á brjósti.
- Sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun innan við 20 ml/mín.)
- Sjúklinga með miðlungs eða alvarlegan lifrarsjúkdóm.
- Sjúklinga með þekkt ofnæmi fyrir anastrozól eða einhverju hjálparefnanna sem fram koma í kafla 6.1.

Ekki má nota meðferð sem inniheldur estrógen samhliða anastrozól þar sem það dregur úr lyfjafræðilegri virkni.

Samhliða meðferð með tamoxífeni (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki er mælt með notkun anastrozól fyrir börn þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun hjá þessum hópi sjúklinga (sjá kafla 5.1).

Ekki skal nota anastrozól hjá drengjum með vaxtarhormónaskort (GHD) til viðbótar við vaxtarhormónameðferð. Í klínískri grundvallarrannsókn var hvorki sýnt fram á verkun né öryggi (sjá kafla 5.1). Þar sem anastrozól lækkar gildi estradíóls má ekki nota anastrozól fyrir stúlkur með vaxtarhormónaskort til viðbótar við vaxtarhormónameðferð. Upplýsingar um langtímaöryggi hjá börnum og unglingum liggja ekki fyrir.

Skilgreina þarf tíðahvörf á lífefnafræðilegan hátt ef vafi leikur á um hormónastöðu sjúklings.

Engin gögn liggja fyrir til stuðnings öruggri notkun anastrozól hjá sjúklingum með miðlungs eða alvarlega skerta lifrarsstarfsemi eða hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun innan við 20 ml/mín.).

Konur sem eru með beinþynningu eða eru í áhættuhópi hvað varðar beinþynningu ættu að láta meta steinefnabéttni beina formlega með beinþéttnimælitæki, t.d. DEXA skönnun, í upphafi meðferðar og með reglulegu millibili eftir það. Hefja ætti meðferð eða forvarnir gegn beinþynningu eftir því sem við á og hafa með þeim náð eftirlit.

Engin gögn liggja fyrir varðandi notkun anastrozól ásamt LHRH-hliðstæðum. Ekki ætti að nota þessa blöndu utan klínískra rannsókna.

Þar sem anastrozól lækkar blóðþéttni estrógens getur það valdið minnkaðri steinefnabéttni beina sem hugsanlega getur aukið hættu á beinbrotum. Notkun bisfosfónata getur komið í veg fyrir frekara tap steinefna í beinum af völdum anastrozól hjá konum eftir tíðahvörf og má íhuga notkun þess.

Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með mjög sjaldgæfa arfgenga kvilla eins og galaktósaóþol, Lapp laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog ættu ekki að taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Anastrozól hamlaði cýtókrómi P450 1A2, 2C8/9 og 3A4 *in vitro* en klínísk rannsókn á milliverkunum við warfarín gaf til kynna að anastrozól í 1 mg skömmtum hamlaði ekki verulega umbrotum efna sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P450.

Klínískar milliverkanarannsóknir á antipýríni og címetidíni benda auk þess til þess að ólíklegt sé að samhliða notkun anastrozól og annarra lyfja leiði til klínískt marktækar milliverkana vegna cýtókróm P450.

Skoðun á gagnagrunni sem inniheldur upplýsingar um öryggi við notkun úr klínískum rannsóknum leiddu ekki í ljós neinar klínískt mikilvægar milliverkanir hjá sjúklingum sem fengu anastrozól og önnur algeng lyf.

Engar klínískt marktækar milliverkanir milli anastrozóls og bisfosfónata komu fram.

Meðferðir sem innihalda estrógen ætti ekki að nota samhliða anastrozóli þar sem þær vinna gegn lyfjafraðilegri verkun þess.

Ekki má gefa tamoxífen samhliða anastrozóli þar sem það getur dregið úr lyfjafraðilegri virkni (sjá kafla 4.3).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknaniðurstöður um notkun anastrozóls á meðgöngu.

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki á að gefa barnshafandi konum anastrozól.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort anastrozól skilst út í brjóstamjólki. Ekki á að gefa konum með barn á brjósti anastrozól.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ólíklegt er að anastrozól skerði hæfni sjúklinga til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið tilkynnt um þróttleysi og syfju við notkun anastrozóls og gæta skal varúðar við akstur og notkun véla meðan slík einkenni vara.

4.8 Aukaverkanir

Ef annað er ekki tekið fram er eftirfarandi tíðni og flokkun aukaverkana reiknuð út frá tilkynningum um fjölda aukaverkana úr stórrí III. fasa rannsókn á 9366 konum eftir tíðahvörf með skurðtækt brjóstakrabbamein og voru meðhöndlaðar í 5 ár (ATAC rannsókn).

Flokkun eftir líffærum	Tíðniflokkun	Aukaverkanir
Efnaskipti og næring	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Lystarleysi, oftast vægt; Of mikið magn kólesteróls í blóði, oftast vægt til miðlungs alvarlegt
Taugakerfi	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Höfuðverkur, oftast vægur til miðlungs alvarlegur
	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Svefnhöfgi, oftast vægur til miðlungs alvarlegur Heilkenni úlnliðsganga (Carpal tunnel syndrome)
Æðar	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Hitakóf, oftast væg til miðlungs alvarleg
Meltingarfæri	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Ógleði, oftast væg til miðlungs alvarleg
	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Niðurgangur, oftast vægur til miðlungs alvarlegur Uppköst, oftast væg til miðlungs alvarleg

Lifur og gall	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Hækkun á alkalískum fostfatasa, alanínamínótransferasa (ALAT) og aspartatamínótransferasa (ASAT)
	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Hækkun á gamma-glútamýltransferasa (gamma-GT) og bílirúbíni; Lifrabólga
Húð og undirhúð	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Útbrot, oftast væg til miðlungs alvarleg
	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Hárlos, oftast vægt til miðlungs alvarlegt; Ofnæmis viðbrögð
	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Ofsakláði
	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Regnbogaroðasótt Bráðaofnæmis viðbrögð
	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)	Stevens-Johnson heilkenni** Ofsabjúgur**
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Verkir og stífleiki í liðum, oftast vægir til miðlungs alvarlegir; Liðagigt
	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Beinverkir
	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Gikkfingur (trigger finger)
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Þurrkur í leggöngum, oftast vægur til miðlungs alvarlegur Blæðing úr leggöngum, oftast væg til miðlungs alvarleg*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Þröttleysi, oftast vægt til miðlungs alvarlegt

*Tilkynningar um blæðingar úr leggöngum eru algengar hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein, fyrstu vikurnar eftir að meðferð er breytt úr hormónameðferð í meðferð með anastrozól. Haldi blæðing áfram skal íhuga frekari rannsóknir.

** Ekki hægt að meta út frá fyrirliggjandi gögnum.

Þar sem anastrozól lækkar estrógen þéttni í blóði, getur það valdið minnkun á steinefnaþéttni í beinum sem setur suma sjúklinga í meiri hættu á beinbrotum (sjá kafla 4.4). Taflan hér að neðan sýnir tíðni framangreindra aukaverkana í ATAC rannsókninni, án tillits til orsakasambands, sem tilkynnt var um hjá sjúklingum í reynslumeðferð og allt að 14 dögum eftir að reynslumeðferð var hætt.

Aukaverkun	anastrozól (n=3092)	tamoxifen (n=3094)
Hitakóf	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Verkir eða stífleiki í liðum	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Skaptruflanir	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Þreyta/þröttleysi	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Ógleði og uppköst	393 (12,7%)	384 (12,4%)

Aukaverkun	anastrozól (n=3092)	tamoxífen (n=3094)
Brot	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Brot í hrygg, mjöðm eða úlnlið	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Úlnliðsbrot	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Hryggbrot	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Mjaðmabrot	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Skýmyndun á auga	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Blæðing úr leggöngum	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Hjartasjúkdómur ásamt blóðþurrð	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Hjartaöng	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Hjartaáfall	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Kransæðasjúkdómur	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Hjartavöðvablóðþurrð	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Útferð úr leggöngum	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Segamyndun í æðum	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Segamyndun í djúpæðum, þ.m.t. lungnasegarek	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Blóðþurrð í heilaæðum	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Legslímukrabbamein	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Tíðni brota var 22 á 1000 sjúklingaár í anastrozól hópnum og 15 á 1000 sjúklingaár í tamoxífen hópnum eftir 68 mánuði, sem var að miðgildi eftirfylgnitíma. Sú tíðni brota sem í ljós kom við notkun anastrozól er svipuð því sem tilkynnt var um hjá jafnaldra sjúklingahópum eftir tíðahvörf. Ekki hefur verið staðfest hvort tíðni brota og beinþynningar sem fram komu í ATAC hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með anastrozól tákna verndandi áhrif tamoxífens, sértæk áhrif anastrozól, eða hvort tveggja.

Nýgengi beinþynningar var 10,5% hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með anastrozól og 7,3% hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með tamoxífeni.

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð klínísk reynsla er af ofskömmun fyrir slysi. Í dýrarannsóknnum komu bráð eituráhrif fram í litlu magni.

Klínískar rannsóknir hafa verið gerðar með mismunandi skömmum af anastrozól, þar sem allt að 60 mg voru gefin heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum í einum skammti og allt að 10 mg á dag hafa verið gefin konum eftir tíðahvörf með langt gengið brjóstakrabbamein. Þessir skammtar þoldust vel. Ekki hefur verið ákvarðaður stakur skammtur af anastrozól sem veldur lífshættulegum einkennum.

Ekkert sérhæft mótefni er til við ofskömmun og skal veita meðferð eftir einkennum.

Við meðferð á ofskömmun skal hafa í huga möguleikann á því að mörg efni hafi verið tekin samtímis. Ef sjúklingur er í viðbragðsstöðu má framkalla uppköst. Skilun getur verið hjálpleg vegna lítillar próteinbindingar anastrozól. Veita á almenna stuðningsmeðferð og fylgjast náið með lífsmörkum og ástandi sjúklings.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Hvatahemlar
ATC flokkur: L02B G03

Anastrozól er öflugur og mjög sértækur arómatasahemill sem ekki inniheldur stera. Hjá konum eftir tíðahvörf myndast estradíól aðallega með ummyndun andróstendíóns í estrón fyrir tilstilli arómatasaensímflétu í útlægum vefjum. Estrón ummyndast síðan í estradíól. Sýnt hefur verið fram á jákvæð áhrif þess að draga úr blóðþéttni estradíól hjá konum með brjóstakrabbamein.

Hjá konum eftir tíðahvörf bældi daglegur 1 mg skammtur af anastrozólí þétni estradíóls um meira en 80% samkvæmt mjög næmum mælingum.

Anastrozól hefur enga prógestógen-, andrógen- eða estrógenvirkni.

Allt að 10 mg skammtar af anastrozólí á dag hafa hvorki áhrif á seytingu kortisóls né aldósteróns, samkvæmt mælingu fyrir eða eftir staðlað ACTH örvunarpróf. Því er ekki þörf á uppbótarmeðferð með barksterum.

Víðtækar fasa III klínískar rannsóknir sýndu fram á að anastrozól er áhrifarík meðferð gegn hormónaviðtaka jákvæðu brjóstakrabbameini hjá konum eftir tíðahvörf.

Fyrsta viðbótameðferð brjóstakrabbameins á forstigi

Í viðamikilli fasa III rannsókn sem gerð var á 9.366 konum eftir tíðahvörf með skurdtækt brjóstakrabbamein, sem fengið höfðu meðferð í 5 ár, kom í ljós að anastrozól hafði tölfræðilega yfirburði fram yfir tamoxífen hvað varðar lifun án sjúkdóms. Enn meiri árangur kom í ljós af anastrozólí í samanburði við tamoxífen hvað varðar lifun án sjúkdóms hjá þeim sjúklingahópi sem hafði verið framvirkt skilgreindur sem hormónaviðtakajákvæður. Anastrozól hafði tölfræðilega yfirburði borið saman við tamoxífen hvað varðaði tíma þar til sjúkdómur tók sig upp að nýju. Munurinn var meiri en fyrir lifun án sjúkdóms, bæði hjá ITT (intention to treat) hópnum og hormónaviðtakajákvæða hópnum. Anastrozól hafði tölfræðilega yfirburði borið saman við tamoxífen hvað varðaði tíma þar til sjúkdómur tók sig upp að nýju með fjærlægum meinvörpum. Tíðni krabbameins í hinu brjóstinu var tölfræðilega marktækt minni fyrir anastrozól samanborið við tamoxífen. Eftir 5 ára meðferð er anastrozól að minnsta kosti jafn árangursríkt og tamoxífen hvað varðar heildarlifun. Vegna lítillar dánartíðni er aukaleg eftirfylgni hins vegar nauðsynleg til að ákvarða frekar langtíma lifun fyrir anastrozól borið saman við tamoxífen. Miðgildi eftirfylgnitíma var 68 mánuðir og ekki hefur verið fylgst nægilega lengi með sjúklingum úr ATAC rannsókninni eftir 5 ára meðferð til að hægt sé að bera saman langtímaáhrif eftir meðferð með anastrozólí borið saman við tamoxífen.

Yfirlit yfir ATAC endapunkta: greining í lok 5 ára meðferðar				
Virgniendapunktur	Fjöldi tilfella (tíðni) ITT hópur		Staða hormónaviðtakajákvæðra æxla	
	anastrozól (n=3125)	tamoxífen (n=3116)	anastrozól (n=2618)	tamoxífen (n=2598)
Lifun án sjúkdóms ^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Áhættuhlutfall	0,87		0,83	
2-hliða 95% CI	0,78 til 0,97		0,73 til 0,94	
p-gildi	0,0127		0,0049	
Lifun án sjúkdóms meðfjærlæg meinvörp ^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Áhættuhlutfall	0,94		0,93	
2-hliða 95% CI	0,83 til 1,06		0,80 til 1,07	
p-gildi	0,2850		0,2838	
Tími þar til sjúkdómur tók sig upp ^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Áhættuhlutfall	0,79		0,74	
2-hliða 95% CI	0,70 til 0,90		0,64 til 0,87	
p-gildi	0,0005		0,0002	
Tími þar til fjærlæg meinvörp komu fram ^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Áhættuhlutfall	0,86		0,84	
2-hliða 95% CI	0,74 til 0,99		0,70 til 1,00	
p-gildi	0,0427		0,0559	
Upphaf í hinu brjóstinu	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Líkindahlutfall	0,59		0,47	

Yfirlit yfir ATAC endapunkta: greining í lok 5 ára meðferðar

Virgniendapunktur	Fjöldi tilfella (tíðni) ITT hópur		Staða hormónaviðtakajákvæðra æxla	
	anastrozól (n=3125)	tamoxífen (n=3116)	anastrozól (n=2618)	tamoxífen (n=2598)
2-hliða 95% CI p-gildi	0,39 til 0,89 0,0131		0,30 til 0,76 0,0018	
Heildarlifun ^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Áhættuhlutfall	0,97		0,97	
2-hliða 95% CI p-gildi	0,85 til 1,12 0,7142		0,83 til 1,14 0,7339	

- a Lífun án sjúkdóms tekur til allra tilvika þegar sjúkdómur tekur sig upp að nýju og er skilgreind sem fyrsta staðbundna endurkoma, nýtt brjóstakrabbamein í hinu brjóstinu, fjærlæg meinvörp eða dauði (af hvaða ástæðu sem er).
- b Lífun án sjúkdóms með fjærlæg meinvörp er skilgreind sem fyrsta fjærlæga meinvarp eða dauði (af hvaða ástæðu sem er).
- c Tími þar til sjúkdómurinn tók sig upp að nýju er skilgreindur sem fyrsta staðbundna endurkoma, nýtt brjóstakrabbamein í hinu brjóstinu, endurkoma með fjærlægum meinvörpum eða dauði af völdum brjóstakrabbameins.
- d Tími þar til sjúkdómur tók sig upp með fjærlæg meinvörp er skilgreindur sem fyrsta fjærlæga meinvarp eða dauði af völdum brjóstakrabbameins.
- e Fjöldi (%) sjúklinga sem létust.

Eins og á við um allar ákvarðanir hvað varðar meðferð ættu konur með brjóstakrabbamein og lækna þeirra að meta viðeigandi ávinning og áhættu af meðferð.

Þegar anastrozól og tamoxífen voru gefin samhliða voru öryggi og verkun svipuð og þegar tamoxífen var gefið eitt og sér hver sem hormónaviðtakastaðan var. Ekki er enn fullvíst um verkunarhátt þessa ferlis. Það er ekki talið vera vegna þess að það dragi úr estradíólbælingu af völdum anastrozól.

Viðbótar meðferð gegn brjóstakrabbameini á fyrstu stigum fyrir sjúklinga sem eru meðhöndlaðir með tamoxífeni sem viðbótarlyfi

Í fasa III rannsókn (ABCSCG 8) hjá 2.579 konum eftir tíðahvörf með hormónaviðtakajákvætt brjóstakrabbamein á fyrstu stigum sem gengust undir uppskurð með eða án geislameðferðar og án krabbameinslyfjameðferðar, kom fram tölfræðilega bætt lífun án sjúkdóms þegar skipt var yfir í anastrozól eftir 2 ára viðbótar meðferð með tamoxífeni, í samanburði við áframhaldandi meðferð með tamoxífeni, eftir 24 mánaða miðgildis eftirfylgnitíma.

Tími þar til sjúkdómurinn tók sig upp að nýju og tíminn þar til staðbundin eða fjærlæg meinvörp höfðu myndast var í samræmi við niðurstöður hvað varða lífun án sjúkdóms og staðfesti tölfræðilega yfirburði anastrozól. Nýgengi brjóstakrabbameins í hinu brjóstinu var lítil í báðum meðferðarhlutum, en anastrozól kom þó tölfræðilega betur út. Heildarlífur var svipuð í báðum meðferðarhópum.

Endapunktur ABCSG 8 rannsóknarinnar og yfirlit yfir niðurstöður		
Virgniendapunktur	Fjöldi tilfella (tíðni)	
	anastrozól (n=1297)	tamoxífen (n=1282)
Lifun án sjúkdóms	65 (5,0)	93 (7,3)
Áhættuhlutfall	0,67	
2-hliða 95% CI	0,49 til 0,92	
p-gildi	0,014	
Tími þar til sjúkdómur tók sig upp að nýju	36 (2,8)	66 (5,1)
Áhættuhlutfall	0,53	
2-hliða 95% CI	0,35 til 0,79	
p-gildi	0,002	
Tími þar til sjúkdómur tók sig upp staðbundið eða fjærlæg meinvörp höfðu myndast	29 (2,2)	51 (4,0)
Áhættuhlutfall	0,55	
2-hliða 95% CI	0,35 til 0,87	
p-gildi	0,011	
Tími þar til fjærlæg meinvörp komu fram	22 (1,7)	41 (3,2)
Áhættuhlutfall	0,52	
2-hliða 95% CI	0,31 til 0,88	
p-gildi	0,015	
Nýtt brjóstakrabbamein í hinu brjóstinu	7 (0,5)	15 (1,2)
Líkindahlutfall	0,46	
2-hliða 95% CI	0,19 til 1,13	
p-gildi	0,090	
Heildarlifun	43(3,3)	45 (3,5)
Áhættuhlutfall	0,96	
2-hliða 95% CI	0,63 til 1,46	
p-gildi	0,840	

Tvær svipaðar rannsóknir (GABG/ARNO 95 og ITA), þar sem sjúklingar höfðu í öðru tilvikinu gengist undir skurðaðgerð og fengið krabbameinslyfjameðferð, auk samsettrar greiningar á ABCSG 8 og GABG/ARNO 95, studdu þessar niðurstöður.

Öryggisupplýsingar varðandi anastrozól í þessum 3 rannsóknum voru í samræmi við þær öryggisupplýsingar sem höfðu verið staðfestar fyrir konur eftir tíðahvörf með hormónaviðtakajákvætt brjóstakrabbameini á fyrstu stigum.

Börn

Ekki er mælt með notkun anastrozólis fyrir börn. Verkun hefur ekki verið staðfest í rannsóknum hjá börnum (sjá hér að neðan). Fjöldi meðhöndlaðra barna var of lítill til að hægt væri að draga áreiðanlegar ályktanir um öryggi. Engin gögn eru fyrirbyggjandi um hugsanleg langtímaáhrif meðferðar með anastrozól hjá börnum (sjá einnig kafla 5.3).

Lág líkamshæð vegna vaxtarhormónaskorts

52 drengir á kynþroskaskiði (frá 11 ára aldri til og með 16 ára) með GHD voru meðhöndlaðir með 1 mg/dag af anastrozól eða lyfleysu í 12 til 36 mánuði ásamt vaxtarhormóni í slembaðri, tvíblindri fjölsetrarannsókn. Aðeins 14 sjúklingar sem fengu anastrozól luku 36 mánaða meðferð.

Eftir 3 ár kom fram að anastrozól hægði tölfraðilega marktækt á beinþroska drengja á kynþroskaskiði sem fengu meðferð með vaxtarhormónum. Ekki kom í ljós tölfraðilega marktækur munur í samanburði við lyfleysu hvað varðar vaxtarbreytur fyrir áætlaða líkamshæð á fullorðinsaldri, hæð, SDS-hæð og vaxtarhraða. Upplýsingar um endanlega líkamshæð voru ekki fyrirbyggjandi. Þrátt fyrir að fjöldi meðhöndlaðra barna hafi verið of lítill til að komast að áreiðanlegum niðurstöðum um öryggi, jókst tíðni brota og tilhneiging til minnkunar á steinefnapéttni beina í anastrozól hópnunum í samanburði við lyfleysu.

Ótímabær kynþroski hjá karlmönnum (testotoxicosis)

14 drengir (á aldrinum 2-9 ára) með ættgengan, bráðgeran kynþroska sem bundinn var við karllegg, nefnt “testotoxicosis“, voru meðhöndlaðir með samsetningu anastrozólis og bikalútamíðs í opinni, fjölsetra rannsókn án samanburðar. Meginmarkmið rannsóknarinnar var að meta öryggi og verkun samsettu meðferðarinnar í 12 mánuði. Þrettán af 14 sjúklingum sem hófu meðferð luku 12 mánaða samsettri meðferð (einn sjúklingur mætti ekki til eftirfylgni). Enginn marktækur munur var á vaxtarhraða eftir 12 mánaða meðferð, miðað við vaxtarhraðann 6 mánuðum áður en rannsóknin hófst.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf anastrozól eru óháð aldri kvenna eftir tíðahvörf.

Lyfjahvörf hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum.

Frásog

Anastrozól frásogast hratt og hámarksþéttni í blóðvökva næst yfirleitt innan tveggja klukkustunda eftir skömmtun (á fastandi maga).

Fæða dregur örlítið úr frásogshraða lyfsins, en hefur ekki áhrif á frásogsmagn. Ekki er búist við að þessi litla breyting á frásogshraða hafi klínískt marktæk áhrif á þéttni í blóðvökva við stöðugt ástand við töku Anastrozol Actavis 1 mg taflna einu sinni á dag. Um 90-95% af þéttni anastrozól í blóðvökva við stöðugt ástand næst eftir 7 daga meðferð. Ekki hefur verið sýnt fram á að lyfjahvörf anastrozóle séu háð tíma eða skömmtum.

Dreifing

Anastrozóle er aðeins 40% bundið blóðvökvapróteinum.

Umbrot

Anastrozól umbrotnar verulega hjá konum eftir tíðahvörf, þar sem minna en 10% af skammti er skilið út í þvagi á óbreyttu formi innan 72 klst. frá skömmtun. Umbrot eru vegna N-alkýlsviptingar, hýdroxýltengingar og glúkúróníðtengingar. Umbrotsefnin skiljast aðallega út með þvagi. Aðalumbrotsefnið í blóðvökva og þvagi, tríazól, hefur ekki arómatasahamlandi áhrif.

Brotthvarf

Brotthvarf nastrozols er hægt og helmingunartími brotthvarfs í blóðvökva er 40 til 50 klst. Úthreinsun anastrozól eftir inntöku hjá sjálfboðaliðum með stöðuga skorpulifur eða skerta nýrnastarfsemi var á svipuðu bili og hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í dýrarannsóknnum komu eituráhrif tengd lyfhrifum aðeins fram eftir stóra skammta.

Aukaverkanir komu fram í rannsóknnum á frjósemi (lækkuð tíðni fullrar meðgöngu og afturkræf ófrjósemi). Þessi áhrif tengjast lyfjafræðilegum áhrifum efnisins. Öryggismörk eru nægileg í samanburði við meðferðarskammta fyrir menn.

Ekki varð vart við fósturskemmandi áhrif hjá rottum og kaninum.

Genafraðilegar rannsóknir á eituráhrifum hafa sýnt fram á að anastrozól veldur ekki stökkbreytingum eða litningabrotum.

Krabbameinsrannsókn á rottum sýndi aukna tíðni lifraræxla og stilkæxla í uppistöðu legs hjá kvendýrum og skjaldkirtilsæxla í karldýrum við skammta sem eru 100 sinnum stærri en meðferðarskammtar fyrir menn. Þessar breytingar eru ekki taldar hafa klíníska þýðingu.

Tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum sýndi aukningu á góðkynja æxlum í eggjastokkum og truflun á nýgengi átfrumuæxla (færri grisjufrumusarkmein hjá kvendýrum og fleiri dauðsföll sem afleiðing eitlaæxla). Þessar breytingar eru taldar vera sértækar fyrir mýs vegna áhrifa arómatasahömlunar og þær teljast ekki hafa klíníska þýðingu.

Í rannsókn á frjósemi var karlkyns rottum, sem nýlega höfðu verið vandar af spena, gefið til inntöku 50 eða 400 mg/l af anastrozól, sem sett var í drykkjarvatnið í 10 vikur. Þéttni í plasma var að meðaltali 44,4 (\pm 14,7) ng/ml við gjöf 50 mg/l af anastrozól og 165 (\pm 90) ng/ml við gjöf 400 mg/l af anastrozól. Neikvæð áhrif komu í ljós á þörun í báðum skammtahópum, en minnkun á frjósemi kom einungis í ljós við 400 mg/l skammt. Minnkunin var tímabundin og að loknu 9 vikna tímabili án meðferðar voru allar breytur varðandi þörun og frjósemi svipaðar og fyrir samanburðarhópinn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat

Natríumsterkjuglýkólat (af gerð A)

Póvidon (K31) (E1201)

Magnesiumsterat (E572)

Filmuhúð

Makrógól 400

Hýprómellósi (E464)

Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

48 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pappaöskjur sem innihalda PVC/PE/PVDC/álþynnupakkningar með 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 eða 300 töflum og sjúkrahússþynnupakkningar (PVC/PE/PVDC/ ál) með 28, 50, 84, 98, 300 eða 500 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/06/028/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 6. júlí 2007.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

24. maí 2011.