

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Anastrozole Accord 1 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 1 mg anastrozol.

Hjälpämnen med känd effekt: Laktosmonohydrat 95,25 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vita till benvita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, märkta "AHI" på ena sidan och omärkta på andra sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Anastrozole Accord är avsett för:

- Behandling av hormonreceptorpositiv framskriden bröstcancer hos postmenopausala kvinnor. Ingen klinisk effekt har påvisats

hos patienter med östrogenreceptornegativa tumörer som inte tidigare svarat på tamoxifenbehandling.

- 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 Anastrozole Accord för vuxna, inklusive äldre, är en 1 mg tablett en gång per dag.

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

Speciella populationer

Pediatrisk population

Anastrozole Accord rekommenderas inte för användning till barn och ungdomar beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt (se avsnitten 4.4 och 5.1).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ska administrering av Anastrozole Accord ske med försiktighet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

Anastrozole Accord ska tas peroralt.

4.3 Kontraindikationer

Anastrozol är kontraindicerat till:

- Gravida eller ammande kvinnor
- Patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Anastrozol ska inte användas av premenopausala kvinnor. Menopaus ska definieras biokemiskt (luteiniserande hormon [LH], follikelstimulerande hormon [FSH] och/eller östradiolnivåer) hos patienter där den premenopausala 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 (GRF < 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

Anastrozol rekommenderas inte till barn och ungdomar, då säkerhet och effekt inte har fastställts 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.

Överkänslighet mot laktos

Denna produkt innehåller 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 dos, dvs. 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-enzymmer.

De enzymer som medierar metabolismen av anastrozol har inte identifierats. Cimetidin, en svag, ospecifik hämmare av CYP-enzym er, 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 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 ($> 1/10$), vanliga ($>1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($>1/1\ 000$, $<1/100$), sällsynta ($> 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$) 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	

Biverkningar efter organsystem och frekvens		
		Hyperkalcemi (med eller utan ökning av sköldkörtelhormon)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Somnolens Karpaltunnelsyndrom * Sensoriska störningar (inklusive parestesi, smakförlust och smakförändringar)
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Depression
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	

Biverkningar efter organsystem och frekvens		
		Erythema multiforme Anafylaktisk reaktion Kutan vaskulit (inklusive vissa rapporter om Hensch-Schönleins purpura)**
	Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ledvärk/ledstelhet Artrit Osteoporos
	Vanliga	Smärta i skelettbenen Muskelsmärta
	Mindre vanliga	Triggerfinger
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Vaginal torrhet Vaginal blödning***
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" ($\geq 1/10\ 000$, $1/1\ 000$) baserat på sämsta värdet för punktuppskattningen.**

*****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 studiebehandlingen 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/ledstelhet	1 100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Humörrubbningar	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Trötthet/asteni	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Illamående och kräkningar	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)

Biverkning	Anastrozol (N=3 092)	Tamoxifen (N=3 094)
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 %)
Vaginal blödning	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 %)
Vaginala flytningar	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Någon venös tromboembolisk händelse	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)

Biverkning	Anastrozol (N=3 092)	Tamoxifen (N=3 094)
Djup venös tromboembolisk händelse, 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 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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Den kliniska erfarenheten av oavsiktlig överdosering är begränsad. Låg akuttoxicitet har påvisats i djurstudier. Kliniska studier har utförts med anastrozol i varierande doser, upp till 60 mg som engångsdos till friska frivilliga män och upp till 10 mg dagligen till postmenopausala kvinnor med avancerad bröstcancer; dessa doser tolererades väl. Ingen engångsdos anastrozol har fastställts som ger livshotande symtom. Specifik antidot mot överdosering saknas och symptomatisk behandling ska ges.

Vid behandling av överdosering skall möjligheten övervägas att flera preparat intagits samtidigt. Kräkning kan framkallas om patienten är vid medvetande. Dialys kan vara till hjälp då anastrozol har låg proteinbindningsgrad. Allmän god omvårdnad med noggrann övervakning av patienten är indicerad.

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 effektmåtten för båda dessa prövningar var tid till tumörprogression, objektiv tumörresponsfrekvens samt säkerhet.

För de primära effektmåten 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 effektmåten stödde resultatet av de primära effektmåten. 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 v 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)
Risikkvot	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)
Risikkvot	0,94		0,93	
2-sidigt 95 % konfidensintervall	0,83 till 1,06		0,80 till 1,07	

Effektmått	Antal händelser (frekvens)			
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 återfall av 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 bröstca ncer, 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 [ABCSCG] 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 bröst cancer	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)

Effektmått	Antal händelser (frekvens)
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 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 fraktur 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.

Pediatrik 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

pediatriska 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 bikalutamid. 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 placebogrupperna.

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

Studie av McCune-Albright's syndrom

Prövning 0046 var en internationell, multicenter, öppen, explorativ studie av anastrozol omfattande 28 flickor (i åldern 2 till < 10 år) med McCune-Albright's 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

Icke kliniska data baserade på konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepado 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 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

Gentoxicitetsstudier med anastrozol har visat varken mutagena eller klastogena effekter.

Reproduktionstoxicitet

I en fertilitetsstudie gavs avvanda råttor av hankön anastrozol oralt 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 ($\pm$ 90) ng/ml. Parningsbenägenheten påverkades negativt i båda dosgrupperna, medan reducerad fertilitet endast sågs på dosnivån 400 mg/l. Reduceringen var övergående då samtliga parnings- och fertilitetsparametrar var jämförbara med kontrollgruppens värden efter en behandlingsfri återhämtningsperiod på nio veckor.

Oral administrering av anastrozol till honråttor medförde en hög incidens av infertilitet vid 1 mg/kg/dag och ökat antal pre-implanteringsförluster vid 0,02 mg/kg/dag. Dessa effekter uppträdde vid kliniskt relevanta doser. En effekt hos människa kan inte uteslutas. Dessa effekter kunde kopplas till substansens farmakologiska effekt, och återgick fullständigt efter en 5-veckors utsättandeperiod av substansen.

Oral administrering av anastrozol till dräktiga råttor och kaniner orsakade inga teratogena effekter vid doser upp till 1,0 respektive 0,2 mg/kg/dag. De effekter som sågs (placentaförstoring hos råttor och missfall hos kaniner) kunde kopplas till den farmakologiska effekten hos substansen.

Minskad överlevnad sågs hos avkomman till råttor som fått anastrozol i doser från 0,02 mg/kg/dag och uppåt (från dräktighetsdag 17 till dag 22 efter nedkomst). Dessa effekter var relaterade till substansens farmakologiska effekt vid nedkomst. Hos första generationens avkomma sågs inga beteende- eller reproduktionsrelaterade biverkningar som kunde kopplas till att honan behandlats med anastrozol.

Karcinogenicitet

En 2-årig onkogenicitetsstudie på råttor visade en ökning i antalet leverneoplasmer och uterina stromalpolyper hos honor och tyroideaadenom hos hanar endast vid höga doser (25 mg/kg/dag). Dessa förändringar sågs vid en dos som motsvarar en 100 gånger större exponering än den som förekommer hos människa vid terapeutiska doser, och kan inte anses vara kliniskt relevanta för behandling av patienter med anastrozol.

En 2-årig onkogenicitetsstudie på mus påvisade induktion av benigna ovarialtumörer och en störning i incidensen av lymforetikulära neoplasmer (färre histocytiska sarkom hos honor och fler dödsfall som ett resultat av lymfom). Dessa förändringar anses vara musspecifika effekter av aromatashämning och inte kliniskt relevanta för behandling av patienter med anastrozol.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Povidon K-30

Natriumstärkelseglykolat (Typ A)

Magnesiumstearat

Drageringsfilm:

Hypromellos E-5

Makrogol 300

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminium-blister

Anastrozole Accord tabletter tillhandahålls i blisterförpackningar om 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 och 300 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43609

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2010-06-18

Förnyat godkännande: 2013-03-11

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-06-29