

20. maj 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Anastrozol "Medical Valley", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 28188

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Anastrozol "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver filmovertrukket tablet indeholder1 mg anastrozol.

 Hjælpestoffer:

 Hver filmovertrukket tablet indeholder 79.50 mg lactosemonohydrat (se pkt. 4.4).

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter.

 Hvid, rund bikonveks, filmovertrukne tabletter med “1" på den ene side og "H" på den anden.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Anastrozol "Medical Valley" er indiceret til:

* Behandling af hormonreceptor-positiv fremskreden brystkræft hos postmenopausale kvinder.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

 Dosering

 Den anbefalede dosis Anastrozol "Medical Valley" til voksne, inklusive ældre, er én 1 mg tablet daglig.

 Særlige populationer

 *Pædiatrisk population*

 Anastrozol "Medical Valley" bør ikke anvendes til børn og unge på grund af utilstrækkelige data vedrørende sikkerhed og virkning (se pkt. 4.4 og 5.1).

 *Nedsat nyrefunktion*

 Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion skal Anastrozol "Medical Valley" anvendes med forsigtighed. (se pkt. 4.4 og 5.2).

 *Nedsat leverfunktion*

 Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Der tilrådes, at der udvises forsigtighed hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

 Indgivelsesmåde

 Anastrozol "Medical Valley" skal indtages oralt.

**4.3 Kontraindikationer**

 Anastrozol "Medical Valley" er kontraindiceret til:

* Gravide eller ammende kvinder.
* Patienter med overfølsomhed over for anastrozol eller over for et eller flere af hjælpestofferne, anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Generelt

Anastrozol "Medical Valley" bør ikke anvendes til præmenopausale kvinder. Menopausen skal defineres biokemisk (niveauet af luteiniserende hormon [LH], follikelstimulerende hormon [FSH] og/eller estradiol) hos alle patienter, hvor der hersker tvivl om den menopausale status. Der er ingen data, som understøtter brug af Anastrozol "Medical Valley" med LHRH-analoger.

Indgivelse af tamoxifen eller østrogenholdig behandling sammen med Anastrozol "Medical Valley" bør undgås, da dette kan mindske dets farmakologiske virkning (se pkt. 4.5 og 5.1).

Virkning på knoglemineraltæthed

Da anastrozol sænker cirkulerende østrogenniveauer, kan det medføre en reduktion i knoglemineraltæthed med deraf følgende øget risiko for fraktur (se pkt. 4.8).

Kvinder med osteoporose eller risiko for osteoporose bør få foretaget en formel vurdering af deres knoglemineraltæthed ved behandlingens start og derefter med regelmæssige mellemrum. Hvis relevant, skal behandling af eller profylakse mod osteoporose påbegyndes og monitoreres nøje. Specifikke behandlinger f.eks. med bisfosfonater kan standse yderligere knoglemineraltab forårsaget af Anastrozol "Medical Valley" hos postmenopausale kvinder og kan overvejes (se pkt. 4.8).

Nedsat leverfunktion

Anastrozol "Medical Valley" er ikke blevet undersøgt hos brystkræftpatienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Eksponering for anastrozol kan være øget hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Anastrozol "Medical Valley" skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Behandlingen bør baseres på en benefit-risk vurdering hos den enkelte patient.

Nedsat nyrefunktion

Anastrozol "Medical Valley" er ikke blevet undersøgt hos brystkræftpatienter med svært nedsat nyrefunktion. Eksponering for anastrozol er ikke øget hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (GRF <30 ml/min, se pkt. 5.2). Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion skal Anastrozol "Medical Valley" anvendes med forsigtighed.

Pædiatrisk population

Anastrozol "Medical Valley" anbefales ikke til børn og unge, da sikkerhed og virkning ikke er blevet fastlagt for denne patientgruppe (se pkt. 5.1).

Anastrozol "Medical Valley" må ikke anvendes til drenge med væksthormonmangel som supplement til behandling med væksthormon. I det kliniske hovedforsøg blev der ikke påvist virkning, og sikkerheden blev ikke fastlagt (se pkt. 5.1). Da anastrozol reducerer estradiolniveauet, må Anastrozol "Medical Valley" ikke bruges hos piger med væksthormonmangel som supplement til behandling med væksthormon. Sikkerhedsdata ved langvarig behandling hos børn og unge er ikke tilgængelige.

Overfølsomhed over for lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose-galactose-malabsorption.

Dette lægemiddel indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukken tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Anastrozol hæmmer CYP1A2, 2C8/9 og 3A4 in vitro. Kliniske studier med phenazon og warfarin viste, at anastrozol ved en dosis på 1 mg ikke signifikant hæmmede metaboliseringen af phenazon og R– og S-warfarin, hvilket indicerer, at indgivelse af Anastrozol "Medical Valley" sammen med andre lægemidler sandsynligvis ikke resulterer i klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner medieret af CYP-enzymer.

 Enzymerne, som medierer metaboliseringen af anastrozol, er ikke blevet identificeret. Cimetidin, en svag, uspecifik CYP-hæmmer, påvirkede ikke plasmakoncentrationen af anastrozol. Virkningen af stærke CYP-hæmmere er ukendt.

 En gennemgang af sikkerhedsdatabasen fra de kliniske forsøg viste ikke nogen tegn på klinisk signifikant interaktion hos patienter behandlet med Anastrozol "Medical Valley", der også fik andre almindeligt ordinerede lægemidler. Der var ingen klinisk signifikante interaktioner med bisfosfonater (se pkt. 5.1).

 Indgivelse af tamoxifen eller østrogenholdig behandling sammen med Anastrozol "Medical Valley" bør undgås, da dette kan mindske dets farmakologiske virkning (se pkt. 4.4 og 5.1).

**4.6 Graviditet og amning**

 Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af anastrozol til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Anastrozol er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Amning

Der er ingen data fra anvendelse af anastrozol under amning. Anastrozol Hetero er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Anastrozol’ indvirkning på fertiliteten hos mennesker er ikke blevet undersøgt. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Anastrozol påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er imidlertid rapporteret asteni og søvnighed i forbindelse med brug af Anastrozol Hetero, og der skal udvises forsigtighed, når man skal føre motorkøretøjer eller betjene maskiner, så længe sådanne symptomer forekommer.

**4.8 Bivirkninger**

 Følgende tabel giver en oversigt over bivirkninger fra kliniske forsøg, post-marketingundersøgelser eller spontane rapporter. Medmindre andet er angivet, er frekvenskategorierne beregnet ud fra antallet af utilsigtede hændelser, som blev rapporteret i et stort fase III-studie med 9.366 postmenopausale kvinder med operabel brystkræft, som fik adjuverende behandling i fem år (Anastrozol "Medical Valley", Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC] studiet).

 De nedenfor angivne bivirkninger er klassificeret efter frekvens og systemorganklasse (SOC). Frekvensgrupper er defineret i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til <1/1.000) og meget sjælden (<1/10.000). De hyppigst rapporterede bivirkninger var hovedpine, hedeture, kvalme, udslæt, ledsmerter, stivhed, artrit og asteni.

**Tabel 1 Bivirkninger efter systemorganklasse og frekvens**

|  |
| --- |
| **Bivirkninger efter SOC og frekvens** |
| Metabolisme og ernæring | Almindelig | AnoreksiHyperkolesterolæmi |
| Ikke almindelig | Hyperkalcæmi (med eller uden stigning i parathyreoideahormon) |
| Psykiske forstyrrelser | Meget almindelig | Depression |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Hovedpine |
| Almindelig | SøvnighedKarpaltunnelsyndrom\*Sensoriske forstyrrelser (inkluderen-de paræstesi, manglende smagssans og smagsfor-styrrelser) |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig | Hedeture |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Kvalme |
| Almindelig | DiarréOpkastning |
| Lever og galdeveje | Almindelig | Stigning i alkalisk fosfatase, alanin-aminotransferase og aspartat-aminotransferase |
| Ikke almindelig | Stigning i gamma-GT og bilirubinHepatitis |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Kløe |
| Almindelig | Hårudtynding (alopeci)Allergiske reaktioner |
| Ikke almindelig | Urticaria |
| Sjælden | Erythema multiformeAnafylaktoid reaktionKutan vaskulitis (inklusive enkelte rapporteringer om Schönlein-Henoch purpura)\*\* |
| Meget sjælden | Stevens-Johnsons syndromAngioødem |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Meget almindelig | Ledsmerter/stivhedArtritOsteoporose |
| Almindelig | KnoglesmerterMyalgi |
| Ikke almindelig | Springfinger |
| Det reproduktive system og mammae | Almindelig | Vaginal tørhedVaginalblødning\*\*\* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Asteni |

\* Karpaltunnelsyndrom er rapporteret hos flere patienter, som fik behandling med Anastrozol "Medical Valley" i kliniske forsøg, end hos patienter, som blev behandlet med tamoxifen. De fleste af disse hændelser forekom hos patienter med identificerbare risikofaktorer for udvikling af tilstanden.

\*\* Da kutan vaskulitis og Schönlein-Henoch purpura ikke blev observeret i ATAC, kan frekvenskategorien for disse hændelser anses for at være "Sjælden" (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) baseret på den værste værdi i punktestimatet.

\*\*\* Vaginalblødning er almindeligt rapporteret, hovedsagelig hos patienter med fremskreden brystkræft i de første få uger efter at have skiftet fra den eksisterende hormonbehandling til behandling med Anastrozol "Medical Valley". Hvis blødningen fortsætter, bør yderligere evaluering overvejes.

 Nedenstående tabel viser frekvensen - uanset kausalitet - af forudspecificerede utilsigtede hændelser i ATAC-forsøget efter en median opfølgning på 68 måneder, rapporteret hos patienter, som får forsøgsbehandling, og op til 14 dage efter ophør af forsøgsbehandling.

**Tabel 2 Forudspecificerede utilsigtede hændelser i ATAC-forsøget**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Utilsigtede hændelser**  | **Anastrozol****(N=3.092)** | **Tamoxifen****(N=3.094)** |
| Hedeture | 1.104 (35,7%) | 1.264 (40,9%) |
| Ledsmerter/stivhed | 1.100 (35,6%) | 911 (29,4%) |
| Humørsvingninger | 597 (19,3%) | 554 (17,9%) |
| Træthed/asteni | 575 (18,6%) | 544 (17,6%) |
| Kvalme og opkastning | 393 (12,7%) | 384 (12,4%) |
| Frakturer | 315 (10,2%) | 209 (6,8%) |
| Frakturer i rygrad, hofte eller håndled/Colles | 133 (4,3%) | 91 (2,9%) |
| Frakturer i håndled/Colles | 67 (2,2%) | 50 (1,6%) |
| Frakturer i rygraden | 43 (1,4%) | 22 (0,7%) |
| Frakturer i hoften | 28 (0,9%) | 26 (0,8%) |
| Katarakt | 182 (5,9%) | 213 (6,9%) |
| Vaginalblødning | 167 (5,4%) | 317 (10,2%) |
| Iskæmisk hjerte-karsygdom | 127 (4,1%) | 104 (3,4%) |
| Angina pectoris | 71 (2,3%) | 51 (1,6%) |
| Myokardieinfarkt | 37 (1,2%) | 34 (1,1%) |
| Koronar hjertesygdom | 25 (0,8%) | 23 (0,7%) |
| Myokardieiskæmi | 22 (0,7%) | 14 (0,5%) |
| Vaginalt udflåd | 109 (3,5%)  | 408 (13,2%)  |
| Enhver venøs tromboembolisk hændelse | 87 (2,8%)  | 140 (4,5%)  |
| Dyb venetrombose, inklusive lungeemboli | 48 (1,6%)  | 74 (2,4%)  |
| Iskæmiske, cerebrovaskulære hændelser | 62 (2,0%)  | 88 (2,8%)  |
| Endometriecancer | 4 (0,2%)  | 13 (0,6%)  |

 Frakturhyppigheder på 22 per 1.000 patient-år og 15 per 1.000 patient-år blev observeret for henholdsvis Anastrozol "Medical Valley" - og tamoxifen-gruppen efter en median opfølgning på 68 måneder. Den observerede frakturhyppighed for Anastrozol "Medical Valley" ligger i det interval, der er rapporteret i aldersmatchede postmenopausale populationer. Forekomsten af osteoporose var 10,5 % hos patienter behandlet med Anastrozol "Medical Valley" og 7,3 % hos patienter behandlet med tamoxifen.

 Det er ikke fastslået, om hyppigheden af fraktur og osteoporose set i ATAC hos patienter i Anastrozol "Medical Valley" behandling afspejler en beskyttende virkning af tamoxifen, en specifik virkning af Anastrozol "Medical Valley" eller begge dele.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Der er begrænset klinisk erfaring med overdosering. I dyreforsøg udviste anastrozol lav akut toksicitet. Der er blevet udført kliniske forsøg med forskellige doser af Anastrozol "Medical Valley", hvor op til 60 mg i en enkelt dosis blev givet til raske frivillige mænd, og op til 10 mg daglig blev givet til postmenopausale kvinder med fremskreden brystkræft. Disse doser var veltolererede. Der er ikke fundet en enkeltdosis Anastrozol "Medical Valley", der har resulteret i livstruende symptomer. Der findes ingen specifik antidot ved overdosering, og behandlingen skal være symptomatisk.

 Ved behandling af en overdosis skal man overveje den mulighed, at patienten kan have taget flere stoffer. Opkastning kan fremkaldes, hvis patienten er ved bevidsthed. Dialyse kan være hensigtsmæssig, fordi Anastrozol "Medical Valley" ikke er proteinbundet i udtalt grad. Generel støttebehandling, herunder hyppig monitorering af vitale tegn og nøje observation af patienten, er indiceret.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: L 02 BG 03. Enzymhæmmere.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Virkningsmekanisme of farmakodynamisk virkning

Anastrozol er en potent og meget selektiv non-steroid aromatasehæmmer.

Hos postmenopausale kvinder produceres estradiol primært fra omdannelse af androstendion til estron ved hjælp af aromatase-enzym-komplekset i perifere væv. Estron omdannes derefter til estradiol. Det er påvist, at nedsat koncentration af cirkulerende estradiol har en gavnlig virkning hos kvinder med brystkræft. Hos postmenopausale kvinder resulterede en daglig dosis på 1 mg Anastrozol "Medical Valley" i estradiolsuppression på mere end 80 %, målt ved en meget følsom analyse.

Anastrozol "Medical Valley" udviser ikke nogen gestagen, androgen eller østrogen aktivitet.

Anastrozol doser på op til 10 mg daglig har ingen indvirkning på udskillelsen af cortisol eller aldosteron, målt før eller efter standard ACTH-test. Der er derfor ikke behov for kortikoid-tilskud.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Fremskreden brystkræft*

*Førstelinjebehandling hos postmenopausale kvinder med fremskreden brystkræft*

To dobbeltblindede, kontrollerede kliniske studier (studie 1033IL/0030 og studie 1033IL/0027) blev udført for at vurdere effekten af anastrozol sammenlignet med tamoxifen som førstelinjebehandling af lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft hos postmenopausale kvinder, enten hormonreceptor-positiv eller med ukendt hormonreceptor-status. I alt 1.021 patienter blev randomiseret til at få 1 mg anastrozol en gang daglig eller 20 mg tamoxifen en gang daglig. De primære endepunkter i begge studier var tid til tumorprogression, objektiv tumorresponsrate og sikkerhed.

For de primære endepunkter viste studie 1033IL/0030, at anastrozol havde en statistisk signifikant fordel i forhold til tamoxifen for tid til tumorprogression (hazard ratio (HR) 1,42; 95 % konfidensinterval (CI) [1,11-1,82], median tid til progression 11,1 og 5,6 måned for hhv. anastrozol og tamoxifen, p=0,006). Objektive tumorresponsrater var sammenlignelige for anastrozol og tamoxifen. Studie 1033IL/0027 viste, at objektive tumorresponsrater og tid til tumorprogression var sammenlignelige for anastrozol og tamoxifen. Resultater fra de sekundære endepunkter understøttede resultaterne af de primære effekt-endepunkter. I begge forsøg var der for få dødsfald på tværs af behandlingsgrupperne til at drage nogen konklusioner om forskelle i den overordnede overlevelse.

*Andenlinjebehandling hos postmenopausale kvinder med fremskreden brystkræft*

Anastrozol blev undersøgt i to kontrollerede kliniske forsøg (studie 0004 og studie 0005) hos postmenopausale kvinder med fremskreden brystkræft, der havde sygdomsprogression efter tamoxifenbehandling for enten fremskreden eller tidlig brystkræft. I alt 764 patienter blev randomiseret til at få enten 1 mg eller 10 mg anastrozol en gang daglig eller megestrolacetat 40 mg fire gange daglig. Tid til progression og objektive responsrater var de primære effektvariabler. Hyppigheden af længerevarende (mere end 24 uger) stabil sygdom, progressionsrate og overlevelse blev også beregnet. Der var ingen signifikant forskel mellem behandlingsarmene i de to forsøg, hvad angår nogen af effektparametrene.

*Adjuverende behandling af tidlig invasiv brystkræft hos hormonreceptor-positive patienter*

I et stort fase III-studie med 9.366 postmenopausale kvinder med operabel brystkræft behandlet i 5 år (se nedenfor) var anastrozol statistisk overlegent i forhold til tamoxifen med hensyn til sygdomsfri overlevelse. Den største fordel blev observeret for sygdomsfri overlevelse til fordel for anastrozol versus tamoxifen i den prospektivt definerede hormonreceptor-positive population.

**Tabel 3 Sammendrag af ATAC-endepunkter: Analyse af 5-års behandlingsgennemførelse**

|  |  |
| --- | --- |
| **Effekt-endpoints**  | **Antal hændelser (frekvens)**  |
| **Intent-to-treat-population**  | **Hormonreceptor-positiv tumorstatus**  |
| **Anastrozol (N=3.125)** | **Tamoxifen****(N=3.116)** | **Anastrozol (N=2.618)** | **Tamoxifen****(N=2.598)** |
| **Sygdomsfri overlevelse a**  | 575 (18,4) | 651 (20,9) | 424 (16,2) | 497 (19,1) |
| Hazard ratio | 0,87 | 0,83 |
| 2-sidet 95% CI | 0,78 til 0,97 | 0,73 til0,94 |
| p-værdi  | 0,0127 | 0,0049 |
| **Fjern sygdomsfri overlevelse b**  | 500 (16,0) | 530 (17,0) | 370 (14,1) | 394 (15,2) |
| Hazard ratio | 0,94 | 0,93 |
| 2-sidet 95% CI | 0,83 til1,06 | 0,80 til1,07 |
| p-værdi  | 0,2850 | 0,2838 |
| **Tid til recidiv c**  | 402 (12,9) | 498 (16,0) | 282 (10,8) | 370 (14,2) |
| Hazard ratio | 0,79 | 0,74 |
| 2-sidet 95% CI | 0,70 til0,90 | 0,64 til0,87 |
| p-værdi  | 0,0005 | 0,0002 |
| **Tid til fjernt recidiv d**  | 324 (10,4) | 375 (12,0) | 226 (8,6) | 265 (10,2) |
| Hazard ratio | 0,86 | 0,84 |
| 2-sidet 95% CI | 0,74 til0,99 | 0,70 til1,00 |
| p-værdi  | 0,0427 | 0,0559 |
| **Ny kontralateral brystkræft**  | 35 (1,1) | 59 (1,9) | 26 (1,0) | 54 (2,1) |
| Odds ratio | 0,59 | 0,47 |
| 2-sidet 95% CI | 0,39 til0,89 | 0,30 til0,76 |
| p-værdi  | 0,0131 | 0,0018 |
| **Samlet overlevelse e**  | 411 (13,2) | 420 (13,5) | 296 (11,3) | 301 (11,6) |
| Hazard ratio | 0,97 | 0,97 |
| 2-sidet 95% CI | 0,85 til1,12 | 0,83 til1,14 |
| p-værdi  | 0,7142 | 0,7339 |

a Sygdomsfri overlevelse inkluderer alle recidiverende hændelser og defineres som den første forekomst af loko-regionalt recidiv, kontralateral ny brystkræft, fjernt recidiv eller død (uanset årsag).

b Fjern sygdomsfri overlevelse defineres som den første forekomst af fjernt recidiv eller død (uanset årsag).

c Tid til recidiv defineres som den første forekomst af loko-regionalt recidiv, kontralateral ny brystkræft, fjernt recidiv eller død på grund af brystkræft.

d Tid til fjernt recidiv defineres som den første forekomst af fjernt recidiv eller død på grund af brystkræft.

e Antal (%) patienter, der døde.

 Kombination af anastrozol og tamoxifen udviste ikke nogen effektfordele sammenlignet med tamoxifen hverken hos den totale population eller hos hormonreceptor-positiv-populationen. Denne behandlingsarm blev ekskluderet fra forsøget.

 Med en opdateret opfølgning ved en median på 10 år blev det påvist, at langvarig sammenligning af behandlingsvirkningerne af anastrozol i forhold til tamoxifen var i overensstemmelse med tidligere analyser.

 *Adjuverende behandling af tidlig invasiv brystkræft hos hormonreceptor-positive patienter, som behandles med adjuverende tamoxifen*

 I et fase III-forsøg (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSG] 8) indgik 2.579 postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv tidlig brystkræft, der var blevet opereret med eller uden strålebehandling og uden kemoterapi (se nedenfor). Skift til anastrozol efter 2 års adjuverende behandling med tamoxifen var statistisk overlegen i sygdomsfri overlevelse sammenlignet med at forblive på tamoxifen efter en median opfølgning på 24 måneder.

 **Tabel 4 ABCSG 8 forsøgsendepunkt og resultatoversigt**

|  |  |
| --- | --- |
| **Effekt-endpoints** | **Antal hændelser (frekvens)** |
| **Anastrozol** **(N=1.297)** | **Tamoxifen****(N=1.282)** |
| **Sygdomsfri overlevelse** | 65 (5,0) | 93 (7,3) |
| Hazard ratio | 0,67 |
| 2-sidet 95 % CI | 0,49 til0,92 |
| p-værdi | 0,014 |
| **Tid til et vilkårligt recidiv** | 36 (2,8) | 66 (5,1) |
| Hazard ratio | 0,53 |
| 2-sidet 95 % CI | 0,35 til0,79 |
| p-værdi | 0,002 |
| **Tid til fjernt recidiv** | 22 (1,7) | 41(3,2) |
| Hazard ratio | 0,52 |
| 2-sidet 95 % CI | 0,31 til0,88 |
| p-værdi | 0,015 |
| **Ny kontralateral brystkræft** | 7 (0,5) | 15 (1,2) |
| Odds ratio | 0,46 |
| 2-sidet 95 % CI | 0,19 til1,13 |
| p-værdi | 0,090 |
| **Samlet overlevelse** | 43(3,3) | 45 (3,5) |
| Hazard ratio | 0,96 |
| 2-sidet 95 % CI | 0,63 til1,46 |
| p-værdi | 0,840 |

To andre tilsvarende forsøg (GABG/ARNO 95 og ITA), hvor patienter i et af dem var blevet opereret og havde fået kemoterapi, samt en kombineret analyse af ABCSG 8 og GABG/ARNO 95 underbyggede disse resultater.

Anastrozol sikkerhedsprofil i disse 3 forsøg stemte overens med den kendte sikkerhedsprofil, som var fastslået hos postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv tidlig brystkræft.

*Knoglemineraltæthed (BMD)*

I et fase III/IV-studie (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]) blev 234 postmenopausale kvinder med hormonreceptor-positiv tidlig brystkræft, planlagt til behandling med anastrozol 1 mg/dag, stratificeret til lav, moderat og høj risikogruppe i henhold til deres eksisterende risiko for fraktur på grund af øget knogleskørhed. Den primære effektparameter var analyse af knogledensiteten i columna lumbalis ved hjælp af DXA-scanning. Alle patienter fik vitamin D og calcium. Patienter i lavrisikogruppen fik anastrozol alene (N=42), patienter med moderat risiko blev randomiseret til anastrozol plus risedronat 35 mg en gang om ugen (N=77) eller anastrozol plus placebo (N=77), og patienter i højrisikogruppen fik anastrozol plus risedronat 35 mg en gang om ugen (N=38). Det primære endepunkt var ændring fra baseline i knogledensitet i columna lumbalis efter 12 måneder.

12-måneders hovedanalyse viste, at patienter med eksisterende moderat til høj risiko for fraktur ikke havde et fald i knogledensitet (vurderet ud fra knogledensitet i columna lumbalis ved hjælp af DXA-scanning), når de blev behandlet med anastrozol 1 mg/dag i kombination med risedronat 35 mg en gang om ugen. Et fald i BMD, som ikke var statistisk signifikant, blev desuden konstateret i lavrisikogruppen, som blev behandlet med anastrozol 1 mg/dag alene. Disse fund afspejledes i den sekundære effektvariabel med ændring i total hofte-BMD i forhold til baseline efter 12 måneder.

Dette studie påviste, at bisfosfonater kan overvejes til behandling af et muligt knoglemineraltab hos postmenopausale kvinder med tidlig brystkræft, som planlægges behandlet med anastrozol.

Pædiatrisk population

Anastrozol er ikke indiceret til brug hos børn og unge. Virkningen er ikke fastslået i de undersøgte pædiatriske populationer (se nedenfor). Antallet af behandlede børn var for begrænset til at drage nogen pålidelige konklusioner om sikkerheden. Der findes ingen data om de potentielle langtidsvirkninger af anastrozol -behandling hos børn og unge (se pkt. 5.3).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med anastrozol hos alle undergrupper af den pædiatriske population, som er små af vækst på grund af væksthormonmangel (GHD), testotoksikose, gynækomasti og McCune-Albright-syndromet (se pkt. 4.2).

*Lille af vækst på grund af væksthormonmangel*

I et randomiseret, dobbeltblindet, multicenter-studie blev 52 drenge i puberteten (i alderen 11 til og med 16 år) med GHD behandlet i 12 til 36 måneder med anastrozol 1 mg/dag eller placebo i kombination med væksthormon. Kun 14 forsøgspersoner på anastrozol fuldførte 36 måneder.

Der blev ikke observeret nogen statistisk signifikant forskel *versus* placebo for de vækstrelaterede parametre forventet voksenhøjde, højde, højde-standardafvigelse og væksthastighed. Data om sluthøjde var ikke tilgængelige. Det behandlede antal børn var for lavt til at drage nogen pålidelige konklusioner om sikkerheden, men der var en øget forekomst af frakturer og en tendens til reduceret knoglemineraltæthed i anastrozol -armen sammenlignet med placebo-armen.

*Testotoksikose*

I et open-label, ikke-komparativt, multicenter-studie evalueredes 14 drenge (i alderen 2-9 år) med familiær mandlig pubertas praecox, også kendt som testotoksikose, behandlet med anastrozol og bicalutamid i kombination. Det primære formål var at vurdere effekten og sikkerheden af dette kombinationsregime over 12 måneder. 13 ud af de 14 indrullerede patienter fuldførte 12 måneders kombinationsbehandling (en patient var tabt for opfølgning). Der var ingen signifikant forskel i vækstrate efter 12 måneders behandling set i forhold til vækstraten i 6-måneders perioden før indrullering i forsøget.

*Gynækomasti*

Forsøg 0006 var et randomiseret, dobbeltblindet, multicenter-studie med 82 drenge i puberteten (i alderen 11 til og med 18 år) med gynækomasti af over 12 måneders varighed behandlet med anastrozol 1 mg/dag eller placebo daglig i op til 6 måneder. Der blev ikke observeret nogen signifikant forskel i antal patienter, der havde en 50 % eller større reduktion i total brystvolumen efter 6 måneders behandling, mellem gruppen behandlet med anastrozol 1 mg og placebogruppen.

Forsøg 0001 var et open-label, farmakokinetisk studie med anastrozol 1 mg/dag hos 36 drenge i puberteten med gynækomasti af mindre end 12 måneders varighed. Det sekundære formål var at evaluere den andel af patienter, som havde reduktion i forhold til baseline i det beregnede volumen, som skyldtes gynækomasti i begge bryster, kombineret med mindst 50 % reduktion mellem dag 1 og efter 6 måneders forsøgsbehandling, samt patienttolerabilitet og -sikkerhed. Der sås et fald i det samlede brystvolumen på 50 % eller derover hos 56 % (20/36) af drengene efter 6 måneder.

*McCune-Albright syndrom*

Forsøg 0046 var et internationalt, multicenter, open-label, eksploratorisk forsøg med anastrozol hos 28 piger (i alderen 2 til ≤ 10 år) med McCune-Albright syndrom (MAS). Det primære formål var at evaluere sikkerheden og virkningen af anastrozol 1 mg/dag hos patienter med MAS. Virkningen af forsøgsbehandlingen var baseret på den andel af patienter, som opfyldte de fastlagte kriterier vedrørende vaginalblødning, knoglealder og væksthastighed.

Der blev ikke observeret nogen statistisk signifikant ændring i frekvensen af dage med vaginalblødning. Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante ændringer i Tanner-stadieinddeling, middel ovarievolumen eller middel uterusvolumen. Der blev ikke observeret nogen statistisk signifikant ændring i stigningsraten i knoglealder ved behandling sammenlignet med raten ved baseline. Væksthastigheden (i cm/år) blev reduceret signifikant (p<0,05) fra før behandling til måned 0 og til måned 12, og fra før behandling til de sidste 6 måneder (måned 7 til måned 12).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

Absorption af anastrozol sker hurtigt, og maksimale plasmakoncentrationer nås normalt inden for to timer efter dosering (under faste). Fødeindtagelse sænker absorptions­hastigheden en smule, men ikke absorptionsfraktionen. Den lille ændring i absorbtionshastigheden forventes ikke at resultere i en klinisk signifikant virkning på steady-state-plasmakoncentrationen ved dosering af anastrozol -tabletter én gang daglig. Ca. 90-95 % af anastrozol steady-state-koncentrationen i plasma nås efter 7 døgndoser, og akkumulationen er 3-4 gange. Der er ikke tegn på, at de farmakokinetiske parametre for anastrozol er tids- eller dosisafhængige.

Distribution

Anastrozol farmakokinetik er uafhængig af alder hos postmenopausale kvinder.

Elimination

Anastrozol er kun 40 % bundet til plasmaproteiner.

 Anastrozol elimineres langsomt med en plasmahalveringstid på 40-50 timer. Postmenopausale kvinder metaboliserer anastrozol i udpræget grad, idet mindre end 10 % udskilles uomdannet i urinen inden for 72 timer efter doseringen. Anastrozol metaboliseres ved N-dealkylering, hydroxylering og glukuronidering. Metabolitterne udskilles primært gennem urinen. Triazol, hovedmetabolitten i plasma, hæmmer ikke aromatase.

 Nedsat nyre- eller leverfunktion

 Den tilsyneladende clearance (CL/F) af anastrozol efter oral indgift var ca. 30 % lavere hos frivillige med stabil levercirrose end hos tilsvarende kontrolpersoner (forsøg 1033IL/0014). Plasmakoncentrationerne af anastrozol hos frivillige med levercirrose lå inden for det koncentrationsområde, som sås hos normale forsøgspersoner i andre forsøg. Plasmakoncentrationerne af anastrozol, observeret under langvarige behandlingsforsøg hos patienter med nedsat leverfunktion, lå inden for det plasmakoncentrationsområde, der blev set hos patienter uden nedsat leverfunktion.

 Den tilsyneladende clearance (CL/F) af anastrozol efter oral indgift blev ikke ændret hos frivillige med svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min) i forsøg 1033IL/0018, hvilket stemmer overens med, at anastrozol primært elimineres via metabolisering. Plasmakoncentrationerne af anastrozol, observeret under langvarige behandlingsforsøg hos patienter med nedsat nyrefunktion, lå inden for det plasmakoncentrationsområde, der blev set hos patienter uden nedsat nyrefunktion. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion skal anastrozol administreres med forsigtighed (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatrisk population

 Hos drenge (10-17 år) med pubertal gynækomasti blev anastrozol absorberet hurtigt, fordelt i vid udstrækning og elimineret langsomt med en halveringstid på ca. 2 dage. Anastrozol clearance var lavere hos piger (3-10 år) end hos de ældre drenge og eksponeringen højere. Anastrozol blev hos piger fordelt i vid udstrækning og elimineret langsomt.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

Akut toksicitet

I dyreforsøg blev der kun set toksicitet ved høje doser. I akutte toksicitetsforsøg med gnavere var den gennemsnitlige letale dosis af anastrozol større end 100 mg/kg/dag oralt og større end 50 mg/kg/dag intraperitonealt. I et oralt akut toksicitetsforsøg hos hunde var den gennemsnitlige letale dosis større end 45 mg/kg/dag.

Kronisk toksicitet

I dyreforsøg forekom der kun bivirkninger ved høje doser. Der blev udført toksicitetsforsøg med multiple doser hos rotter og hunde. Der blev ikke fastlagt et ingen-virkningsniveau for anastrozol i toksicitetsforsøgene, men de virkninger, der blev observeret ved lave doser (1 mg/kg/dag) og middeldoser (hund 3 mg/kg/dag; rotte 5 mg/kg/dag), var enten relateret til anastrozols farmakologiske eller enzym-inducerende egenskaber og var ikke ledsaget af signifikante toksiske eller degenerative ændringer.

Mutagenicitet

Genotoksicitetsstudier med anastrozol har vist, at det ikke har nogen mutagen eller klastogen aktivitet.

Reproduktionstoksicitet

I et fertilitetsforsøg blev afvænnede hanrotter doseret i 10 uger med 50 eller 400 mg anastrozol per liter gennem drikkevandet. De målte middelplasmakoncentrationer var henholdsvis 44,4 (±14,7) ng/ml og 165 (±90) ng/ml. Parringsindekset blev påvirket negativt i begge dosisgrupper, men en reduktion i fertilitet var kun tydelig ved dosisniveauet på 400 mg/l. Reduktionen var forbigående, da alle parrings- og fertilitetsparametre svarede til kontrolgruppeværdierne efter en 9-ugers behandlingsfri periode.

Oral indgift af anastrozol til hunrotter gav en høj forekomst af infertilitet ved 1 mg/kg/dag og øgede præimplantationstabet ved 0,02 mg/kg/dag. Disse virkninger optrådte ved klinisk relevante doser. En virkning hos mennesker kan ikke udelukkes. Disse virkninger var relateret til stoffets farmakologi og var helt ophævet efter en 5-ugers behandlingsfri periode.

Oral indgift af anastrozol til gravide rotter og kaniner forårsagede ingen teratogene virkninger ved doser op til henholdsvis 1,0 og 0,2 mg/kg/dag. De virkninger, der sås (forstørret placenta hos rotter og spontane aborter hos kaniner), var relateret til stoffets farmakologi.

Hos kuld født til rotter, som fik anastrozol 0,02 mg/kg/dag og derover (fra dag 17 i graviditeten til dag 22 postpartum), sås nedsat overlevelse. Disse virkninger var relateret til stoffets farmakologiske virkning på fødslen. Der sås ingen indvirkning på adfærd eller reproduktion, som kunne tilskrives behandling af moderen med anastrozol, hos den første generation.

Karcinogenicitet

I et toårigt onkogenicitetsforsøg med rotter blev der kun set en stigning i forekomsten af hepatiske neoplasmer og uterine stromale polypper hos hundyr og tyroide adenomer hos handyr ved den høje dosis (25 mg/kg/dag). Disse ændringer skete ved en dosis, der repræsenterer en 100 gange større eksponering, end der forekommer ved terapeutiske doser hos mennesker, og anses ikke for at være klinisk relevante ved behandling af patienter med anastrozol.

Et toårigt onkogenicitetsforsøg med mus resulterede i induktion af benigne ovarietumorer og en ændring i forekomsten af lymforetikulære neoplasmer (færre histiocytiske sarkomer hos hundyr og flere dødsfald som følge af lymfomer). Disse ændringer anses for at være musespecifikke virkninger på grund af aromatasehæmning og ikke klinisk relevante ved behandling af patienter med anastrozol.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletten indeholder:

Lactosemonohydrat

Natriumstivelsesglycolat

Povidon

Magnesiumstearat

Overtræk:

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 PVC / aluminium folie blisterplader i kartoner af 10, 20, 28, 30, 60, 84, 98, 100 og 300 tabletter.

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 50071

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 17. april 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 20. maj 2022