

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Arimidex®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg αναστροζόλης.

Για τα έκδοχα βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντιμετώπιση προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.
Η αποτελεσματικότητα δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με αρνητικούς ορμονοϋποδοχείς, εκτός εάν είχαν προηγούμενη θετική κλινική ανταπόκριση στην ταμοξιφαίνη.

Επικουρική θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με πρώιμο διηθητικό καρκίνο του μαστού και θετικούς ορμονοϋποδοχείς.

Επικουρική θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικούς ορμονοϋποδοχείς που έχουν λάβει για 2 έως 3 έτη επικουρική θεραπεία με ταμοξιφαίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων:

Ένα δισκίο του 1mg μία φορά την ημέρα από το στόμα.

Παιδιά: Το Arimidex δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά λόγω ανεπαρκών στοιχείων για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1 & 5.2).

Νεφρική ανεπάρκεια: Δεν συνιστάται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.

Ηπατική ανεπάρκεια: Δεν συνιστάται τροποποίηση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική νόσο.

Στην πρώιμη νόσο, η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 5 χρόνια.

4.3 Αντενδείξεις

- Το Arimidex αντενδείκνυται σε:
 - προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
 - εγκύους ή γυναίκες που θηλάζουν
 - ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 20 ml/min)
 - ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή ηπατική νόσο
 - ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην αναστροζόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
 - Θεραπείες που περιλαμβάνουν οιστρογόνα δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με το Arimidex διότι αναιρούν την φαρμακολογική του δράση.
 - Ταυτόχρονη θεραπεία με ταμοξιφαίνη (βλ. 4.5).

4. 4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Arimidex δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν αποδειχθεί σε αυτήν την ομάδα ασθενών (βλέπε παράγραφο 5.1 & 5.2).

Το Arimidex δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αγόρια με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης επιπλέον της θεραπείας με αυξητική ορμόνη. Στην κεντρική κλινική μελέτη, δεν αποδείχτηκε η αποτελεσματικότητα και δεν επικυρώθηκε η ασφάλεια (βλέπε παράγραφο 5.1). Καθώς η αναστροζόλη μειώνει τα επίπεδα της οιστραδιόλης, το Arimidex δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε κορίτσια με ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης επιπλέον της θεραπείας με αυξητική ορμόνη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα μακροχρόνια δεδομένα ασφαλείας σε παιδιά και εφήβους.

Η εμμηνόπαυση πρέπει να προσδιορίζεται βιοχημικά σε όποια ασθενή υπάρχει αμφιβολία για την ορμονική της κατάσταση.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφαλή χρήση του Arimidex σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, ή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 20ml/min).

Σε γυναίκες με οστεοπόρωση ή με κίνδυνο οστεοπόρωσης πρέπει να εκτιμηθεί η οστική μάζα με οστεοπυκνομετρία π.χ. μέθοδος διπλής απορρόφησης ακτίνων X (DEXA scanning) κατά την έναρξη της θεραπείας και σε τακτικά διαστήματα στη συνέχεια. Η κατάλληλη θεραπεία ή πρόληψη της οστεοπόρωσης πρέπει να αρχίσει, αν απαιτείται και να παρακολουθείται προσεκτικά.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση της αναστροζόλης με LHRH ανάλογα. Ο συνδυασμός αυτός δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εκτός κλινικών δοκιμών.

Το Arimidex μειώνει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων και συνεπώς μπορεί να προκαλέσει ελάττωση της οστικής πυκνότητας, που συνεπάγεται πιθανό αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Η χρήση των διφωσφονικών μπορεί να σταματήσει την περαιτέρω ελάττωση της οστικής πυκνότητας που προκλήθηκε από την αναστροζόλη, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και θα μπορούσε να εξετασθεί.

Αυτό το προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψης Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4. 5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης με αντιτυρίνη και σιμετιδίνη έδειξαν ότι η συγχορήγηση του Arimidex με άλλα φάρμακα θεωρείται απίθανο να οδηγήσει σε κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, στις οποίες μεσολαβεί κυτόχρωμα P450.

Η ανασκόπηση της βάσης δεδομένων ασφαλείας από τις κλινικές μελέτες δεν αποκάλυψε στοιχεία κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων σε ασθενείς που ελάμβαναν Arimidex μαζί με άλλα συνήθως χορηγούμενα φάρμακα. Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με τα διφωσφονικά (βλ. 5.1).

Με το Arimidex δεν πρέπει να συγχωρηγούνται θεραπείες που περιλαμβάνουν οιστρογόνα διότι ελαττώνουν τη φαρμακολογική του δράση.

Η ταμοξιφαίνη δεν πρέπει να συγχωρηγείται με το Arimidex, γιατί μπορεί να ελαττώσει την φαρμακολογική της δράση (βλ. 4.3).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το Arimidex αντενδείκνυται σε εγκύους ή γυναίκες που θηλάζουν.

4. 7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης & χειρισμού μηχανημάτων

Το Arimidex θεωρείται απίθανο να επιδράσει αρνητικά στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά τη χρήση του Arimidex έχει αναφερθεί αδυναμία και υπνηλία και πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων για όσο διάστημα επιμένουν αυτά τα συμπτώματα.

4. 8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εκτός αν έχει καθορισθεί αλλιώς, οι παρακάτω κατηγορίες συχνότητας υπολογίσθηκαν από τον αριθμό των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε μία μεγάλη μελέτη φάσης III που διεξήχθη σε 9366

μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού, και οι οποίες υποβάλλονταν σε θεραπεία επί 5 χρόνια (μελέτη ATAC)

<p>Πολύ συχνές ($\geq 10\%$)</p>	<p><i>Αγγειακό:</i></p> <p><i>Γενικές:</i></p> <p><i>Μυοσκελετικό, συνδετικός ιστός και οστά:</i></p> <p><i>Νευρικό Σύστημα:</i></p> <p><i>Γαστρεντερικό:</i></p> <p><i>Δέρμα και υποδόριος ιστός:</i></p>	<p>Εξάψεις, κυρίως ήπιου έως μετρίου βαθμού</p> <p>Αδυναμία, κυρίως ήπια έως μετρίου βαθμού</p> <p>Αρθραλγίες, δυσκαμψία αρθρώσεων, κυρίως ήπιες έως μετρίου βαθμού</p> <p>Κεφαλαλγία, κυρίως ήπια έως μετρίου βαθμού</p> <p>Ναυτία, κυρίως ήπια έως μετρίου βαθμού</p> <p>Εξάνθημα, κυρίως ήπιο έως μετρίου βαθμού</p>
<p>Συχνές ($\geq 1\%$ και $< 10\%$)</p>	<p><i>Δέρμα και υποδόριος ιστός:</i></p> <p><i>Γαστρεντερικό:</i></p> <p><i>Νευρικό Σύστημα:</i></p> <p><i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i></p> <p><i>Αναπαραγωγικό και μαστός:</i></p> <p><i>Μεταβολισμός και διατροφή:</i></p>	<p>Τριχόπτωση (Αλωπεκία), κυρίως ήπια έως μετρίου βαθμού</p> <p>Αλλεργικές αντιδράσεις</p> <p>Διάρροια, κυρίως ήπια έως μετρίου βαθμού</p> <p>Έμετος, κυρίως ήπιος έως μετρίου βαθμού</p> <p>Υπνηλία, κυρίως ήπια έως μετρίου βαθμού</p> <p>Σύνδρομο Καρπιαίου Σωλήνα</p> <p>Αυξήσεις στην αλκαλική φωσφατάση, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση</p> <p>Ξηρότητα του κόλπου, κυρίως ήπια έως μετρίου βαθμού</p> <p>Κολπική αιμορραγία*, κυρίως ήπια έως μετρίου βαθμού</p> <p>Ανορεξία, κυρίως ήπιου βαθμού</p> <p>Υπερχοληστερολαιμία, κυρίως ήπια έως μετρίου βαθμού</p>
<p>Μη συχνές ($\geq 0.1\%$ - $< 1\%$)</p>		

	<p><i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i></p> <p><i>Δέρμα και υποδόριος ιστός:</i></p> <p><i>Μυοσκελετικό, συνδετικός ιστός και οστά:</i></p>	<p>Αυξήσεις στην γ GT και χολερυθρίνη</p> <p>Ηπατίτιδα</p> <p>Κνίδωση</p> <p>Εκτινασσόμενος δάκτυλος</p>
Σπάνιες ($\geq 0.01\%$ - $< 0.1\%$)	<i>Δέρμα και υποδόριος ιστός:</i>	<p>Πολύμορφο ερύθημα</p> <p>Αναφυλακτοειδής αντίδραση</p>
Μη γνωστές	<i>Δέρμα και υποδόριος ιστός:</i>	<p>Σύνδρομο Stevens-Johnson**</p> <p>Αγγειοοίδημα**</p>

* Έχει αναφερθεί, συχνά, κοιλιακή αιμορραγία, κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά την αλλαγή από την τρέχουσα ορμονική θεραπεία σε αγωγή με Arimidex. Εάν η αιμορραγία επιμένει, πρέπει να γίνει περαιτέρω έλεγχος.

**Δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία.

Καθώς το Arimidex μειώνει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων, μπορεί να προκαλέσει ελάττωση της οστικής πυκνότητας με πιθανό επακόλουθο, αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (βλέπε λήμμα 4.4.)

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τη συχνότητα των προκαθορισμένων ανεπιθύμητων συμβάντων στην μελέτη ATAC, ανεξάρτητα από την αιτιότητα, που αναφέρθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν τη θεραπεία της μελέτης και έως 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας της μελέτης.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Arimidex (N=3092)	Tamoxifen (N=3094)
Εξάνψεις	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Αρθραλγίες / Δυσκαμψία αρθρώσεων	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Διαταραχές της διάθεσης	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Κόπωση /Ασθένεια	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Ναυτία και έμετος	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Κατάγματα	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Κατάγματα της σπονδυλικής στήλης, ισχίου, ή καρπού / κατάγματα Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Κατάγματα καρπού/ κατάγματα Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Κατάγματα σπονδυλικής στήλης	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Κατάγματα ισχίου	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Καταρράκτης	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Κολπική αιμορραγία	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Ισχαιμική Καρδιαγγειακή νόσος	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Στηθάγχη	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Έμφραγμα του μυοκαρδίου	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Στεφανιαία νόσος	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Ισχαιμία του μυοκαρδίου	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Κολπικές εκκρίσεις	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Οποιοδήποτε φλεβικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση συμπεριλαμβανομένης πνευμονικής εμβολής	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Καρκίνος του ενδομητρίου	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Παρατηρήθηκαν συχνότητες καταγμάτων 22 ανά 1000 έτη ασθενών και 15 ανά 1000 έτη ασθενών για

τις ομάδες του Arimidex και της ταμοξιφαίνης, αντίστοιχα, μετά από μία μέση παρακολούθηση 68 μηνών. Η συχνότητα καταγμάτων που παρατηρήθηκε για το Arimidex είναι παρόμοια με το εύρος που αναφέρεται σε αντίστοιχους ηλικιακά πληθυσμούς μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Δεν έχει προσδιοριστεί εάν το ποσοστό καταγμάτων και οστεοπόρωσης που παρατηρήθηκαν στην ATAC σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αναστραζόλη αντικατοπτρίζουν μία προστατευτική επίδραση της ταμοξιφαίνης, μία ειδική επίδραση της αναστροζόλης ή και τα δύο.

Η συχνότητα εμφάνισης της οστεοπόρωσης ήταν 10,5% σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Arimidex και 7,3% σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ταμοξιφαίνη.

4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία από τυχαία υπερδοσολογία. Σε μελέτες σε ζώα η αναστροζόλη εμφάνισε χαμηλή οξεία τοξικότητα. Έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες με διάφορες δόσεις Arimidex, έως 60 mg σε μία εφάπαξ δόση σε υγιείς άρρενες εθελοντές και έως 10 mg ημερησίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Αυτές οι δοσολογίες ήταν καλά ανεκτές. Μια εφάπαξ δόση Arimidex που οδηγεί σε συμπτώματα επικίνδυνα για τη ζωή δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο και σε περίπτωση υπερδοσολογίας η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική.

Κατά την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα να έχουν ληφθεί πολλά σκευάσματα. Εάν η ασθενής βρίσκεται σε εγρήγορση μπορεί να προκληθεί έμετος. Η αιμοδιύλιση μπορεί να βοηθήσει επειδή το Arimidex δε συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες. Ενδείκνυται γενική υποστηρικτική αγωγή, συμπεριλαμβανόμενου συχνού ελέγχου των ζωτικών σημείων και στενή παρακολούθηση της ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC : L02BG03

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το Arimidex είναι ένας ισχυρός και σε μεγάλο βαθμό εκλεκτικός μη-στεροειδής αναστολέας της αρωματάσης. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η οιστραδιόλη προέρχεται κυρίως από τη μετατροπή της ανδροστενδιόνης σε οιστρόνη μέσω του συμπλέγματος του ενζύμου αρωματάση, σε περιφερικούς ιστούς. Η οιστρόνη στην συνέχεια μετατρέπεται σε οιστραδιόλη. Η ελάττωση των επιπέδων της κυκλοφορούσας οιστραδιόλης εμφανίζει θετική επίδραση σε γυναίκες με καρκίνο μαστού. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το Arimidex σε ημερήσια δόση 1 mg προκάλεσε καταστολή της οιστραδιόλης σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80%, όπως προέκυψε από έλεγχο με μέθοδο υψηλής ευαισθησίας.

Το Arimidex δεν εμφανίζει προγεσταγονική, ανδρογονική ή οιστρογονική δράση.

Ημερήσιες δόσεις Arimidex έως 10 mg δεν έχουν καμία επίδραση στην απέκκριση της κορτιζόλης ή της αλδοστερόνης, οι οποίες μετρήθηκαν πριν ή μετά από τη συνηθισμένη δοκιμασία πρόκλησης ACTH. Επομένως, δεν απαιτείται η συμπληρωματική χορήγηση κορτικοειδών.

Πρωτοπαθής επικουρική θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού

Σε μια μεγάλη μελέτη φάσης III που διεξήχθη σε 9366 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγχειρήσιμο καρκίνο του μαστού, και οι οποίες υποβάλλονταν σε θεραπεία επί 5 χρόνια, το Arimidex αποδείχθηκε στατιστικά ανώτερο της ταμοξιφαίνης ως προς την ελεύθερη νόσου επιβίωση. Ένας μεγαλύτερος βαθμός οφέλους παρατηρήθηκε στην ελεύθερη νόσου επιβίωση υπέρ του Arimidex σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη, για τον πληθυσμό με θετικούς ορμονοϋποδοχείς ο οποίος προσδιορίστηκε προοπτικά. Το Arimidex ήταν στατιστικά ανώτερο από την ταμοξιφαίνη όσον αφορά στο χρόνο υποτροπής. Η διαφορά ήταν ακόμη μεγαλύτερη από ότι στην ελεύθερη νόσου επιβίωση τόσο για τον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (Intention to treat population) όσο και για τον πληθυσμό με θετικούς ορμονοϋποδοχείς. Το Arimidex ήταν στατιστικά ανώτερο από την ταμοξιφαίνη όσον αφορά στο χρόνο εμφάνισης απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Η συχνότητα εμφάνισης αμφοτερόπλευρου καρκίνου του μαστού μειώθηκε στατιστικά με το Arimidex σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη. Μετά από 5 χρόνια θεραπείας η αναστραζόλη είναι τουλάχιστον τόσο αποτελεσματική όσο η ταμοξιφαίνη αναφορικά με τη συνολική επιβίωση.

Ωστόσο , εξαιτίας των χαμηλών ποσοστών θανάτων, απαιτείται επιπρόσθετη παρακολούθηση για να καθοριστεί ακριβέστερα η μακροχρόνια επιβίωση για την αναστραζόλη σε σχέση με την ταμοξιφαίνη. Με μέσο διάστημα παρακολούθησης 68 μηνών, οι ασθενείς στην μελέτη ATAC δεν έχουν παρακολουθηθεί για αρκετό διάστημα μετά τα 5 χρόνια θεραπείας, ώστε να επιτραπεί η σύγκριση των μακροχρόνιων αποτελεσμάτων μετά τη θεραπεία με Arimidex σε σχέση με την ταμοξιφαίνη.

ATAC περίληψη καταληκτικών σημείων: Τελική ανάλυση πενταετούς θεραπείας

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Αριθμός συμβαμάτων (συχνότητα)			
	Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία		Θετικοί Ορμονο-υποδοχείς Κατάσταση του όγκου	
	Arimidex (N=3125)	Tamoxifen (N=3116)	Arimidex (N=2618)	Tamoxifen (N=2598)
Ελεύθερη νόσου επιβίωση^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Λόγος κινδύνου	0,87		0,83	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διαστήματα εμπιστοσύνης	0,78 to 0,97		0,73 to 0,94	
Τιμή p	0,0127		0,0049	
Μακροχρόνια ελεύθερη νόσου επιβίωση^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Λόγος κινδύνου	0,94		0,93	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διαστήματα εμπιστοσύνης	0,83 to 1,06		0,80 to 1,07	
Τιμή p	0,2850		0,2838	
Χρόνος μέχρι την υποτροπή^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Λόγος κινδύνου	0,79		0,74	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διαστήματα εμπιστοσύνης	0,70 to 0,90		0,64 to 0,87	
Τιμή p	0,0005		0,0002	
Χρόνος μέχρι την όψιμη υποτροπή^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Λόγος κινδύνου	0,86		0,84	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διαστήματα εμπιστοσύνης	0,74 to 0,99		0,70 to 1,00	
Τιμή p	0,0427		0,0559	
Πρωτοπαθής αμφοτερόπλευρος μαστού	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Λόγος Odds	0,59		0,47	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διαστήματα εμπιστοσύνης	0,39 to 0,89		0,30 to 0,76	
Τιμή p	0,0131		0,0018	
Συνολική επιβίωση^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Λόγος κινδύνου	0,97		0,97	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διαστήματα εμπιστοσύνης	0,85 to 1,12		0,83 to 1,14	
Τιμή p	0,7142		0,7339	

a Η ελεύθερη νόσου επιβίωση περιλαμβάνει όλα τα επεισόδια υποτροπής και ορίζεται ως το πρώτο περιστατικό τοπο-περιοχικής υποτροπής, αμφοτερόπλευρου νέου καρκίνου του μαστού, απομακρυσμένης υποτροπής ή θανάτου (οποιασδήποτε αιτιολογίας).

b Μακροχρόνια ελεύθερη νόσου επιβίωση ορίζεται ως το πρώτο περιστατικό όψιμης υποτροπής ή θανάτου (οποιασδήποτε αιτιολογίας).

c Χρόνος μέχρι την υποτροπή ορίζεται ως το πρώτο επεισόδιο τοπο-περιοχικής υποτροπής, αμφοτερόπλευρου νέου καρκίνου του μαστού, απομακρυσμένης υποτροπής ή θανάτου λόγω του καρκίνου του μαστού.

d Χρόνος μέχρι την απομακρυσμένη υποτροπή ορίζεται ως το πρώτο περιστατικό της απομακρυσμένης υποτροπής ή θανάτου λόγω του καρκίνου του μαστού.

e Αριθμός (%) των ασθενών που έχουν πεθάνει.

Όπως και σε όλες τις αποφάσεις για επιλογή θεραπείας οι γυναίκες με καρκίνο του μαστού και ο γιατρός τους θα πρέπει να εκτιμήσουν τα σχετικά οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας.

Όταν το Arimidex συγχωρηγήθηκε με ταμοξιφαίνη, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ήταν παρόμοια με την αναφερόμενη για την ταμοξιφαίνη, όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία, ανεξάρτητα από την κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων. Ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει διευκρινισθεί. Δεν θεωρείται ότι οφείλεται σε μείωση του βαθμού καταστολής της οιστραδιόλης που προκαλείται από το Arimidex

Επικουρική θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επικουρική θεραπεία με ταμοξιφαίνη.

Σε μία μελέτη φάσης III (ABCSG 8) που διεξήχθη σε 2579 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού και θετικούς ορμονοϋποδοχείς που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση με ή χωρίς ακτινοθεραπεία και χωρίς να λάβουν χημειοθεραπεία, η αλλαγή σε Arimidex μετά από 2 χρόνια επικουρικής θεραπείας με ταμοξιφαίνη ήταν στατιστικά ανώτερη όσον αφορά την επιβίωση ελεύθερη νόσου συγκριτικά με την παραμονή σε ταμοξιφαίνη, μετά από διάμεση περίοδο παρακολούθησης 24 μηνών.

Ο χρόνος μέχρι την οποιαδήποτε υποτροπή, ο χρόνος μέχρι την τοπική ή την όψιμη υποτροπή και ο χρόνος μέχρι την όψιμη υποτροπή επιβεβαίωσαν μία στατιστική υπεροχή για το Arimidex, που είναι σύμφωνη με τα αποτελέσματα της επιβίωσης ελεύθερης νόσου. Η συχνότητα εμφάνισης αμφοτερόπλευρου καρκίνου του μαστού ήταν πολύ χαμηλή στα δύο σκέλη της θεραπείας με μία αριθμητική υπεροχή για το Arimidex. Η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες θεραπείας.

ABCSG 8 μελέτη: Περίληψη καταληκτικών σημείων και αποτελεσμάτων

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Αριθμός συμβαμάτων (συχνότητα)	
	Arimidex (N=1297)	Tamoxifen (N=1282)
Ελεύθερη νόσου επιβίωση	65(5.0)	93(7.3)
Λόγος κινδύνου	0.67	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διαστήματα εμπιστοσύνης	0.49 to 0.92	
Τιμή p	0.014	
Χρόνος μέχρι την υποτροπή	36(2.8)	66(5.1)
Λόγος κινδύνου	0.53	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διαστήματα εμπιστοσύνης	0.35 to 0.79	
Τιμή p	0.002	

ABCSG 8 μελέτη: Περίληψη καταληκτικών σημείων και αποτελεσμάτων

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας	Αριθμός συμβαμάτων (συχνότητα)	
	Arimidex (N=1297)	Tamoxifen (N=1282)
Ελεύθερη νόσου επιβίωση	65(5.0)	93(7.3)
Λόγος κινδύνου	0.67	
Χρόνος μέχρι την τοπική ή όψιμη υποτροπή	29(2.2)	51(4.0)
Λόγος κινδύνου	0.55	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διαστήματα εμπιστοσύνης	0.35 to 0.87	
Τιμή p	0.011	
Χρόνος μέχρι την όψιμη υποτροπή	22 (1.7)	41(3.2)
Λόγος κινδύνου	0.52	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διαστήματα εμπιστοσύνης	0.31 to 0.88	
Τιμή p	0.015	
Νέος αμφοτερόπλευρος καρκίνος του μαστού	7(0.5)	15(1.2)
Λόγος Odds	0.46	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διαστήματα εμπιστοσύνης	0.19 to 1.13	
Τιμή p	0.090	
Συνολική επιβίωση	43(3.3)	45(3.5)
Λόγος κινδύνου	0.96	
Διπλής κατεύθυνσης 95% διαστήματα εμπιστοσύνης	0.63 to 1.46	
Τιμή p	0.840	

Δύο επιπλέον παρόμοιες μελέτες (GABG/ARNO 95 και ITA), σε μία από τις οποίες οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε επέμβαση και χημειοθεραπεία, καθώς επίσης και μία συνδυασμένη ανάλυση των μελετών ABCSG 8 και GABG/ARNO 95, ενίσχυσαν τα αποτελέσματα αυτά.

Το προφίλ ασφάλειας του Arimidex σε αυτές τις 3 μελέτες ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας που έχει τεκμηριωθεί σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού και θετικούς ορμονοϋποδοχείς.

Μελέτη της αναστροζόλης με το διφωσφονικό ρισεδρονάτη (SABRE)

Οστική πυκνότητα

Στην μελέτη SABRE φάσης III/IV, 234 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού και θετικούς ορμονοϋποδοχείς, οι οποίες προγραμματίστηκαν να λάβουν θεραπεία με Arimidex 1 mg/ημέρα, ταξινομήθηκαν σε ομάδες χαμηλού, μετρίου και υψηλού κινδύνου σύμφωνα με τον υπάρχοντα κίνδυνο του κατάγματος ευθραυστότητας που υπήρχε σε αυτές τις γυναίκες. Η πρωταρχική παράμετρος αποτελεσματικότητας ήταν η ανάλυση της οστικής πυκνότητας της οσφυϊκής μοίρας

χρησιμοποιώντας μέθοδο διπλής απορρόφησης ακτίνων X (DEXA scanning). Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν θεραπεία με βιταμίνη D και ασβέστιο. Οι ασθενείς της ομάδας χαμηλού κινδύνου έλαβαν Arimidex ως μονοθεραπεία (N=42), οι ασθενείς της ομάδας μετρίου κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν με Arimidex και ρισεδρονάτη 35 mg μία φορά την εβδομάδα (N=77) ή Arimidex και εικονικό φάρμακο (N=77) και οι ασθενείς της ομάδας υψηλού κινδύνου έλαβαν Arimidex και ρισεδρονάτη 35 mg μία φορά την εβδομάδα (N=38). Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο ήταν η διαφορά από την αρχική τιμή στην οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας σε 12 μήνες.

Η κύρια ανάλυση διάρκειας 12 μηνών έχει δείξει ότι οι ασθενείς που ήταν πρωτύτερα σε μέτριο έως υψηλό κίνδυνο κατάγματος ευθραυστότητας, δεν εμφάνισαν μείωση στην οστική τους πυκνότητα (εκτιμώμενης με την οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας χρησιμοποιώντας DEXA scanning) όταν έλαβαν θεραπεία με Arimidex 1 mg/ημέρα σε συνδυασμό με ρισεδρονάτη 35 mg μία φορά την εβδομάδα. Επιπλέον, μία μείωση στην οστική πυκνότητα, η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική, παρατηρήθηκε στην ομάδα χαμηλού κινδύνου που έλαβε Arimidex 1 mg/ημέρα ως μονοθεραπεία. Αυτά τα ευρήματα αντικατοπτρίζονταν στη δευτερεύουσα μεταβλητή αποτελεσματικότητας της αλλαγής, από την αρχική τιμή της συνολικής οστικής πυκνότητας του ισχίου σε 12 μήνες.

Αυτή η μελέτη παρέχει στοιχεία ότι η χρήση των διφωσφονικών πρέπει να εξετασθεί στην αντιμετώπιση πιθανής οστικής ελάττωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με πρώιμο καρκίνο του μαστού, οι οποίες προγραμματίστηκαν να λάβουν θεραπεία με Arimidex.

Λιπίδια

Στη μελέτη SABRE υπήρξε ουδέτερη επίδραση στα λιπίδια πλάσματος σε αυτούς τους ασθενείς που έλαβαν Arimidex και ρισεδρονάτη.

Παιδιατρική

Το Arimidex δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά. Η αποτελεσματικότητα δεν έχει αποδειχθεί σε παιδιατρικούς πληθυσμούς που μελετήθηκαν (βλέπε παρακάτω). Ο αριθμός των παιδιών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ήταν πολύ περιορισμένος ώστε να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα για την ασφάλεια. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την πιθανή μακροχρόνια επίδραση της θεραπείας με αναστροζόλη σε παιδιά (βλέπε επίσης παράγραφο 5.3).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει άρει την υποχρέωση προσκόμισης των αποτελεσμάτων μελετών με Arimidex σε μία ή ορισμένες υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού με χαμηλό ανάστημα λόγω ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης (GHD), τεστοτοξίκωσης, γυναικομαστίας και συνδρόμου McCune-Albright.

Χαμηλό ανάστημα λόγω ανεπάρκειας αυξητικής ορμόνης

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική μελέτη αξιολόγησε 52 αγόρια στην εφηβεία (ηλικίας 11-16 ετών συμπεριλαμβανομένων) με GHD που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 12 έως 36 μήνες με Arimidex 1 mg/ημέρα ή με εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό με αυξητική ορμόνη. Μόνο 14 ασθενείς σε αναστροζόλη συμπλήρωσαν 36 μήνες.

Μετά από 3 χρόνια η αναστροζόλη βρέθηκε ότι επιβραδύνει στατιστικώς σημαντικά την ωρίμανση των οστών σε αγόρια στην εφηβεία υπό θεραπεία με αυξητική ορμόνη. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές με το εικονικό φάρμακο ως προς τις σχετικές με την ανάπτυξη παραμέτρους του προβλεπόμενου ύψους στην ενηλικίωση, του ύψους, της βαθμολογίας τυπικής απόκλισης ύψους και της ταχύτητας ύψους. Δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα τελικού ύψους. Ενώ ο αριθμός των παιδιών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ήταν πολύ περιορισμένος ώστε να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα για την ασφάλεια, υπήρχε ένα αυξημένο ποσοστό καταγμάτων και μια τάση για μειωμένη οστική πυκνότητα στην ομάδα της αναστροζόλης σε σύγκριση με του εικονικού φαρμάκου.

Τεστοτοξίκωση

Μία ανοιχτή, μη-συγκριτική, πολυκεντρική μελέτη αξιολόγησε 14 άντρες ασθενείς (ηλικίας 2-9) με οικογενή πρώιμη ήβη που αφορά αποκλειστικά άρρενες, επίσης γνωστή ως τεστοτοξίκωση, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συνδυασμό Arimidex και βικαλουταμίδη. Ο αρχικός στόχος ήταν ο προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας αυτής της συνδυασμένης θεραπευτικής αγωγής

για 12 μήνες. Δεκατρείς από τους 14 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη συμπλήρωσαν τους 12 μήνες της συνδυασμένης θεραπευτικής αγωγής (ένας ασθενής χάθηκε από την παρακολούθηση). Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στο ποσοστό της ανάπτυξης μετά από 12 μήνες θεραπείας, σε σχέση με το ποσοστό ανάπτυξης κατά τη διάρκεια των 6 μηνών πριν από την εισαγωγή στη μελέτη.

Τρεις κλινικές μελέτες διεξήχθησαν σε παιδιατρικούς ασθενείς (2 μελέτες σε έφηβους με γυναιοκομαστία και 1 μελέτη σε κορίτσια με Σύνδρομο McCune-Albright).

Μελέτες γυναιοκομαστίας

Η Μελέτη 0006 ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική μελέτη από 82 έφηβους (ηλικίας 11 έως και 18 ετών) που είχαν γυναιοκομαστία με διάρκεια μεγαλύτερης των 12 μηνών, που έλαβαν Arimidex 1 mg/ημέρα, ή εικονικό φάρμακο ημερησίως για διάστημα έως 6 μήνες. Καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στον αριθμό των ασθενών που είχαν μία μείωση 50% ή μεγαλύτερη στο συνολικό όγκο του μαστού μετά από θεραπεία 6 μηνών μεταξύ της ομάδας που ελάμβαναν αναστροζόλη 1 mg και της ομάδας που ελάμβανε εικονικό φάρμακο.

Η μελέτη 0001 ήταν μία ανοικτή, πολλαπλής δόσης φαρμακοκινητική μελέτη του Arimidex 1 mg/ημέρα σε 36 έφηβους που είχαν γυναιοκομαστία με διάρκεια μικρότερη των 12 μηνών. Οι δευτερεύοντες στόχοι ήταν να εκτιμήσουμε την αναλογία των ασθενών με μειώσεις από την αρχική τιμή στον υπολογισμένο όγκο της γυναιοκομαστίας και των δύο μαστών, σε συνδυασμό τουλάχιστον 50% μεταξύ της 1^{ης} ημέρας και μετά από 6 μήνες της θεραπείας, και της ανεκτικότητας και της ασφάλειας του ασθενούς.

Σε αυτή τη μελέτη έχει επιλεγεί ένας φαρμακοδυναμικός υποπληθυσμός από 25 αγόρια, για να διερευνήσει τα πιθανά οφέλη της αναστροζόλης. Σημειώθηκε μία μείωση 50% ή και παραπάνω στο συνολικό όγκο του μαστού μέσα σε 6 μήνες που παρατηρήθηκε στο 55.6% των αγοριών (που μετρήθηκαν με υπερηχογράφημα) και στο 77.8% των αγοριών (που μετρήθηκαν με caliper) (σε αυτά τα αποτελέσματα δεν διεξήχθη στατιστική ανάλυση, μόνο στοιχεία παρατήρησης υπάρχουν).

Σύνδρομο McCune-Albright

Η μελέτη 0046 ήταν μία διεθνής, πολυκεντρική, ανοικτή εξερευνητική μελέτη του Arimidex σε 28 κορίτσια (ηλικίας 2 έως ≤10 ετών) με σύνδρομο McCune-Albright (MAS). Ο πρωταρχικός στόχος ήταν να εκτιμήσουμε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της αναστροζόλης 1 mg/ημέρα σε ασθενείς με σύνδρομο McCune-Albright. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας βασίσθηκε στην αναλογία των ασθενών που πληρούν τα καθορισμένα κριτήρια που αναφέρονται στην κολπική αιμορραγία, οστική ηλικία, και ταχύτητα ανάπτυξης.

Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή στη συχνότητα των ημερών της κολπικής αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές αλλαγές στο στάδιο κατά Tanner, το μέσο όγκο της ωοθήκης, ή το μέσο όγκο της μήτρας. Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή στο ρυθμό αύξησης της οστικής ηλικίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σε σύγκριση με το ρυθμό κατά τη διάρκεια της αρχικής τιμής. Ο ρυθμός ανάπτυξης (σε εκατοστά/έτος) μειωνόταν σημαντικά ($p < 0.05$) από το διάστημα προ της θεραπείας από το μήνα 0 έως το μήνα 12, και από το διάστημα προ της θεραπείας στους δεύτερους 6 μήνες (από το μήνα 7 έως το μήνα 12). Από τους ασθενείς με κολπική αιμορραγία στην αρχική τιμή, στο 28% παρουσιάστηκε μία μείωση $\geq 50\%$ στη συχνότητα των ημερών της αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, στο 40% παρουσιάστηκε μια διακοπή για πάνω από 6 μήνες, και στο 12% παρουσιάστηκε μία διακοπή για πάνω από 12 μήνες. Η συνολική εκτίμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν προκάλεσε ανησυχίες ασφάλειας και ανεκτικότητας.

Η απορρόφηση της αναστροζόλης είναι ταχεία και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται συνήθως μέσα σε δύο ώρες από τη χορήγηση (σε νηστεία). Η αναστροζόλη αποβάλλεται αργά με χρόνο ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης στο πλάσμα 40 έως 50 ώρες. Η τροφή ελαττώνει λίγο το ρυθμό, αλλά όχι την έκταση της απορρόφησης. Η μικρή αλλαγή στο ρυθμό απορρόφησης δεν αναμένεται να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μια δόση Arimidex ημερησίως. Περίπου το 90 έως 95% της συγκέντρωσης της αναστροζόλης στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 7 ημερήσιες δόσεις. Δεν υπάρχουν στοιχεία για εξάρτηση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της αναστροζόλης από το χρόνο ή τη δόση.

Η φαρμακοκινητική της αναστροζόλης είναι ανεξάρτητη από την ηλικία στις μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Σε αγόρια με εφηβική γυναικομαστία, η απορρόφηση της αναστροζόλης ήταν ταχεία, η κατανομή ήταν ευρεία, και η αποβολή ήταν αργή με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 2 ημέρες. Η κάθαρση της αναστροζόλης ήταν χαμηλότερη στα κορίτσια από ότι στα αγόρια και η έκθεση υψηλότερη. Στα κορίτσια η κατανομή ήταν ευρεία και η αποβολή ήταν αργή με εκτιμώμενο χρόνο ημίσειας ζωής 0,8 ημέρες.

Η αναστροζόλη συνδέεται μόνο σε ποσοστό 40% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η αναστροζόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα στις μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες και λιγότερο από 10% της δόσης αποβάλλεται στα ούρα αναλλοίωτο μέσα σε 72 ώρες από τη χορήγηση. Ο μεταβολισμός της αναστροζόλης γίνεται με N-απαλκυλίωση, υδροξυλίωση και μέσω γλυκουρονιδίων. Οι μεταβολίτες αποβάλλονται κυρίως από τα ούρα. Η τριαζόλη, ο κύριος μεταβολίτης στο πλάσμα, δεν αναστέλλει την αρωματάση.

Η φαινόμενη κάθαρση της από του στόματος χορηγούμενης αναστροζόλης σε εθελοντές με σταθερή κίρρωση του ήπατος ή νεφρική ανεπάρκεια ήταν μέσα στο εύρος τιμών που παρατηρήθηκε στους υγιείς εθελοντές.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

Σε μελέτες οξείας τοξικότητας σε τρωκτικά η μέση θανατηφόρος δόση αναστροζόλης ήταν μεγαλύτερη από 100mg/kg/ημέρα μετά από χορήγηση από το στόμα και μεγαλύτερη από 50mg/kg/ημέρα μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση. Σε μια μελέτη οξείας τοξικής αντίδρασης σε σκύλους, μετά από χορήγηση από το στόμα, η μέση θανατηφόρος δόση ήταν μεγαλύτερη από 45 mg/kg/ημέρα.

Χρόνια τοξικότητα

Τοξικολογικές μελέτες πολλαπλών δόσεων έγιναν σε αρουραίους και σκύλους. Στις μελέτες αυτές δεν καθορίστηκαν τα επίπεδα αναστροζόλης που δεν είχαν καμία επίδραση, αλλά οι επιδράσεις αυτές που παρατηρήθηκαν σε χαμηλές δόσεις (1mg/kg/ημέρα) και σε μεσαίες δόσεις (σκύλους: 3mg/kg/ ημέρα, αρουραίους: 5mg/kg/ημέρα), συσχετίστηκαν είτε με τις φαρμακολογικές της ιδιότητες είτε με τις ιδιότητες της ως επαγωγέα ενζύμων, και δεν συνοδεύονταν από σημαντικές τοξικές ή εκφυλιστικές αλλαγές.

Μεταλλαξιogenese

Γενετικές τοξικολογικές μελέτες έδειξαν ότι η αναστροζόλη δεν είναι μεταλλαξιόγόνος και δεν εμφανίζει ιδιότητες κατακερματισμού γονιδίων.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μελέτες γονιμότητας απογαλακτισμένοι αρσενικοί αρουραίοι έλαβαν από του στόματος 50 ή 400 mg/l αναστροζόλης μέσω του πόσιμου νερού τους για 10 εβδομάδες. Η μετρηθείσα μέση συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν 44,4 (\pm 14,7)ng/ml και 165 (\pm 90)ng/ml, αντίστοιχα. Οι δείκτες ζευγαρώματος επηρεάστηκαν ανεπιθύμητα και στις δύο δοσολογικές ομάδες, ενώ η μείωση της γονιμότητας ήταν εμφανής μόνο στο δοσολογικό επίπεδο των 400 mg/l. Η μείωση ήταν παροδική καθώς όλες οι παραμετροί ζευγαρώματος και γονιμότητας ήταν παρόμοιες με τις τιμές της ομάδας

ελέγχου μετά από μια περίοδο αποθεραπείας 9 εβδομάδων ελεύθερης-θεραπείας.

Η χορήγηση από του στόματος της αναστροζόλης σε θηλυκούς αρουραίους προκάλεσε μεγάλη συχνότητα εμφάνισης στειρότητας στη δοσολογία του 1 mg/kg/ημέρα και αυξημένες προεμφυτευτικές απώλειες στα 0.02 mg/kg/ημέρα. Τα αποτελέσματα αυτά εμφανίσθηκαν με δόσεις που επιτυγχάνονται κλινικά. Μία επίδραση στον άνθρωπο δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Τα αποτελέσματα αυτά συσχετίστηκαν με την φαρμακολογική δράση της ουσίας και αντιστράφηκαν τελείως μετά από περίοδο απόσυρσης της ουσίας 5 εβδομάδων .

Χορήγηση αναστροζόλης από το στόμα σε εγκύους αρουραίους και κουνέλια δε προκάλεσε τερατογόνο επίδραση σε δόσεις έως 1,0 και 0,2 mg/kg/ημέρα αντίστοιχα. Οι επιδράσεις που εμφανίσθηκαν (διόγκωση του πλακούντα στους αρουραίους και αποβολή στα κουνέλια), συσχετίστηκαν με τη φαρμακολογική δράση της ουσίας.

Η επιβίωση νεογνών αρουραίων που έλαβαν αναστροζόλη σε δόσεις 0,02mg/kg/ημέρα και άνω (από την 17^η ημέρα της κύησης μέχρι την 22^η ημέρα μετά τον τοκετό), επηρεάστηκε αρνητικά. Οι επιδράσεις αυτές σχετίστηκαν με τη φαρμακολογική δράση της ουσίας κατά τον τοκετό.

Καρκινογένεση

Σε μελέτη ογκογένεσης διάρκειας 2 ετών σε αρουραίους, προέκυψε αύξηση στην συχνότητα εμφάνισης ηπατικών νεοπλασμάτων και πολυπόδων του στρώματος της μήτρας στους θηλυκούς και θυροειδικών αδενωμάτων στους αρσενικούς αρουραίους, μόνο στην υψηλή δόση (25mg/kg/ημέρα). Αυτές οι αλλαγές προέκυψαν σε δόση που αντιπροσωπεύει 100 φορές μεγαλύτερη έκθεση από αυτήν που παρατηρείται στις θεραπευτικές δόσεις που χορηγούνται στον άνθρωπο και δεν θεωρείται ότι σχετίζονται κλινικά με την θεραπεία ασθενών με αναστροζόλη.

Σε μελέτη ογκογένεσης σε ποντίκια, διάρκειας 2 ετών, προέκυψε επαγωγή καλοήθων ωοθηκικών όγκων και διαταραχή στη συχνότητα εμφάνισης λεμφοδικοτυωτών νεοπλασμάτων (λιγότερα ιστιοκυτταρικά σαρκώματα στα θήλεα και περισσότεροι θάνατοι ως αποτέλεσμα λεμφωμάτων). Αυτές οι αλλαγές θεωρούνται ειδικές επιδράσεις της αναστολής της αρωματάσης στα ποντίκια και δε σχετίζονται κλινικά με τη θεραπεία ασθενών με αναστροζόλη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Lactose monohydrate, povidone, sodium starch glycollate, magnesium stearate, hypromellose, macrogol 300, titanium dioxide E172.

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί των 28 δισκίων συσκευασμένα σε blister PVC/αλουμινίου.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Καμία

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca A.E.,
Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών,
151 25 Μαρούσι

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

37376/07/4-4-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

4-4-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

24-11-2009