

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Londer 1 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg αναστροζόλης.

Έκδοχο: κάθε δισκίο περιέχει 93 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Λευκά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, στρογγυλά, αμφίκυρτα, τα οποία φέρουν ανάγλυφα τα διακριτικά “ANA” και “1” στη μία όψη τους.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η αποτελεσματικότητα δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με αρνητικούς οιστρογονοϋποδοχείς, εκτός αν είχαν προηγουμένως θετική κλινική ανταπόκριση στην ταμοξιφαίνη.

Συμπληρωματική θεραπεία σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο διηθητικό καρκίνο του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς.

Συμπληρωματική θεραπεία του πρώιμου καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, οι οποίες έχουν λάβει 2 έως 3 χρόνια συμπληρωματικά ταμοξιφαίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων

Ένα δισκίο (1 mg) για λήψη από του στόματος μία φορά την ημέρα.

Παιδιά

Η αναστροζόλη δεν ενδείκνυται για χρήση στα παιδιά.

Νεφρική ανεπάρκεια

Δε συνίσταται αλλαγή της δοσολογίας για τους ασθενείς με ήπιου ή μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια.

Ηπατική ανεπάρκεια

Δε συνίσταται αλλαγή της δοσολογίας για τους ασθενείς με ήπιου βαθμού ηπατική νόσο.

Για τα πρώιμα στάδια της νόσου, η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας είναι 5 έτη.

4.3 Αντενδείξεις

Η αναστροζόλη αντενδείκνυται σε:

- Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.
- Εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες.
- Ασθενείς με σοβαρή νεφρική βλάβη (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 20ml/min)
- Ασθενείς με μετρίου έως σοβαρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια
- Ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην αναστροζόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 6.1

Θεραπείες που περιέχουν οιστρογόνα δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με αναστροζόλη, καθώς αναιρεί τη φαρμακολογική της δράση.

Ταυτόχρονη θεραπεία με ταμοξιφαίνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η αναστροζόλη δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά, καθώς δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητά της σε αυτή την ομάδα των ασθενών.

Η εμμηνόπαυση πρέπει να προσδιορίζεται βιοχημικά σε οποιαδήποτε ασθενή, για την οποία υπάρχει αμφιβολία σχετικά με την ορμονική της κατάσταση.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν την ασφαλή χρήση της αναστροζόλης σε ασθενείς με μετρίου έως σοβαρού βαθμού ηπατική ανεπάρκεια, ή σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης λιγότερη από 20 ml/min).

Σε γυναίκες με οστεοπόρωση ή που διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν οστεοπόρωση πρέπει να αξιολογείται η πυκνότητα των οστών σε μέταλλα με μέτρηση της οστικής πυκνότητας π.χ. με διαγνωστική εξέταση ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DEXA scanning) κατά την έναρξη της θεραπείας και κατόπιν σε τακτά χρονικά διαστήματα. Η θεραπευτική ή η προφυλακτική αγωγή κατά της οστεοπόρωσης πρέπει να αρχίζει όπως ενδείκνυται και να παρακολουθείται προσεκτικά.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την ταυτόχρονη χρήση της αναστροζόλης με ανάλογα της ωχρινότροπου ορμόνης (LHRH). Αυτός ο συνδυασμός δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εκτός κλινικών μελετών.

Καθώς η αναστροζόλη ελαττώνει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων, μπορεί να προκαλέσει μείωση στην πυκνότητα των οστών σε μέταλλα. Προς το παρόν δεν είναι διαθέσιμα επαρκή στοιχεία που να κατάδεικνουν τη δράση των διφωσφονικών επί της απώλειας της πυκνότητας των οστών σε μέταλλα, που προκαλείται από την αναστροζόλη, ή τη χρησιμότητά τους όταν χρησιμοποιούνται προφυλακτικά.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με κληρονομικά προβλήματα έλλειψης ανοχής στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας Lapp λακτάσης ή δυσσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η αναστροζόλη ανέστειλε τα ισοένζυμα 1A2, 2C8/9 και 3A4 του κυτοχρώματος P450 *in vitro*, αλλά μία κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης με βαρφαρίνη έδειξε ότι η αναστροζόλη σε δόση 1 mg δεν αναστέλλει σημαντικά το μεταβολισμό των ουσιών, που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος P450.

Δεν έχουν διαπιστωθεί κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της αναστροζόλης και των διφωσφονικών.

Η ταμοξιφαίνη δεν πρέπει να συγχρησιμοποιείται με την αναστροζόλη, καθώς αυτό μπορεί να μειώσει τη φαρμακολογική της δράση (βλέπε παράγραφο 4.3).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της αναστροζόλης σε εγκύους ασθενείς. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Η αναστροζόλη αντενδείκνυται σε εγκύους γυναίκες.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η αναστροζόλη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η αναστροζόλη αντενδείκνυται σε θηλάζουσες γυναίκες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η αναστροζόλη δεν είναι πιθανό να ελαττώσει την ικανότητα των ασθενών στην οδήγηση ή στο χειρισμό μηχανών. Παρόλ' αυτά έχουν αναφερθεί εξασθένιση και υπνηλία με τη χρήση της αναστροζόλης και θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανών, στην περίπτωση αυτά τα συμπτώματα επιμένουν.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ και $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ και $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και αγνώστου συχνότητας (η εκτίμησή τους δεν μπορεί να γίνει με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: κεφαλαλγία, κυρίως ηπίου ή μετρίου βαθμού

Όχι συχνές: υπνηλία, κυρίως ηπίου ή μετρίου βαθμού

Γαστρεντερικές διαταραχές

Συχνές: ναυτία και διάρροια, κυρίως ηπίου ή μετρίου βαθμού

Σπάνιες: έμετος, κυρίως ηπίου ή μετρίου βαθμού

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: λέπτυνση των τριχών και εξάνθημα, κυρίως ηπίου ή μετρίου βαθμού

Πολύ σπάνιες: πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson και αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου αγγειοοιδήματος, κνίδωσης και αναφυλαξίας.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: αρθραλγία/ δυσκαμψία των αρθρώσεων, κυρίως ηπίου ή μετρίου βαθμού

Καθώς η αναστροζόλη ελαττώνει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων, μπορεί να προκαλέσει μείωση στην πυκνότητα των οστών σε μέταλλα θέτοντας κάποιους ασθενείς σε μεγαλύτερο κίνδυνο καταγμάτων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές: ανορεξία, κυρίως ηπίου βαθμού και υπερχοληστερολαιμία, κυρίως ηπίου ή μετρίου βαθμού

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ συχνές: εξάψεις, κυρίως ηπίου ή μετρίου βαθμού

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: εξασθένιση, κυρίως ηπίου ή μετρίου βαθμού

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: αυξημένη γ-GT και αλκαλική φωσφατάση. Δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια αιτιολογική σχέση για αυτές τις μεταβολές.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές: ξηρότητα κόλπου, κυρίως ηπίου ή μετρίου βαθμού

Όχι συχνές: κολπική αιμορραγία, κυρίως ηπίου ή μετρίου βαθμού

Έχει αναφερθεί κολπική αιμορραγία «όχι συχνά» κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων μετά την μετάβαση από την ληφθείσα ορμονική θεραπευτική αγωγή στην αγωγή με την αναστροζόλη. Εάν η αιμορραγία επιμείνει, πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο της ανάγκης για περαιτέρω διερεύνηση.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τη συχνότητα προκαθορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών στη μελέτη ATAC, άσχετα με αιτιότητα, οι οποίες αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν την υπό εξέταση θεραπευτική αγωγή έως και 14 ημέρες μετά από τη λήξη της υπό εξέταση θεραπευτικής αγωγής.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	αναστροζόλη (n=3092)	ταμοξιφαίνη (n=3094)
Εξάψεις	1104 (35.7%)	1264 (40.9%)
Πόνος/ δυσκαμψία αρθρώσεων	1100 (35.6%)	911 (29.4%)
Διαταραχές διάθεσης	597 (19.3%)	554 (17.9%)
Κόπωση/ εξασθένιση	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, του ισχίου ή του καρπού/ Colles	133 (4.3%)	91 (2.9%)
Κατάγματα του καρπού/ Colles	67 (2.2%)	50 (1.6%)
Κατάγματα της σπονδυλικής στήλης	43 (1.4%)	22 (0.7%)
Κατάγματα του 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%)

Στηθάγγη	71 (2.3%)	51 (1.6%)
Έμφρακτο μυοκαρδίου	37 (1.2%)	34 (1.1%)
Διαταραχή στεφανιαίων αρτηριών	25 (0.8%)	23 (0.7%)
Ισχαιμία μυοκαρδίου	22 (0.7%)	14 (0.5%)
Κολπικό έκκριμα	109 (3.5%)	408 (13.2%)
Οποιοδήποτε φλεβικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο	87 (2.8%)	140 (4.5%)
Εν των βάθει φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια συμπεριλαμβανομένου πνευμονικού εμβολισμού	48 (1.6%)	74 (2.4%)
Ισχαιμικά αγγειοεγκεφαλικά επεισόδια	62 (2.0%)	88 (2.8%)
Καρκίνος του ενδομητρίου	4 (0.2%)	13 (0.6%)

Παρατηρήθηκαν συχνότητες καταγμάτων ίσες με 22 ανά 1.000 έτη ασθενών και 15 ανά 1.000 έτη ασθενών για τις ομάδες που έλαβαν αναστροζόλη και ταμοξιφαίνη αντίστοιχα, μετά από μία μέση περίοδο παρακολούθησης 68 μηνών. Η παρατηρηθείσα συχνότητα καταγμάτων με την αναστροζόλη είναι παρόμοια με το εύρος που έχει αναφερθεί σε αντίστοιχης ηλικίας μετεμμηνοπαυσιακούς πληθυσμούς. Δεν έχει διευκρινιστεί, εάν οι συχνότητες καταγμάτων και οστεοπόρωσης που παρατηρήθηκαν κατά την μελέτη ATAC σε ασθενείς υπό θεραπεία με αναστροζόλη, απεικονίζουν μία προστατευτική επίδραση της ταμοξιφαίνης, μία ειδική επίδραση της αναστροζόλης ή και τα δύο.

Η επίπτωση της οστεοπόρωσης ήταν 10,5% σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με αναστροζόλη και 7,3% σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ταμοξιφαίνη.

4.9 Υπερδοσολογία

Η κλινική εμπειρία με την κατά λάθος υπερδοσολογία είναι περιορισμένη. Σε μελέτες σε ζώα, η αναστροζόλη κατέδειξε χαμηλή οξεία τοξικότητα.

Έχουν διεξαχθεί κλινικές δοκιμές με διάφορες δόσεις αναστροζόλης, μέχρι 60 mg σε μονήρη δόση που έχει δοθεί σε υγιείς άρρενες εθελοντές και δόσεις μέχρι 10 mg ημερησίως που έχουν δοθεί σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Αυτές οι δόσεις έγιναν καλά ανεκτές. Δεν έχει διαπιστωθεί κάποια μονήρης δόση αναστροζόλης, η οποία οδηγεί σε απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία και η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική.

Στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας, πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα να έχουν ληφθεί παράλληλα διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα.

Η απορρόφηση μπορεί να προληφθεί με πλύση στομάχου, ακολουθούμενη από χορήγηση ενεργού άνθρακα (προσροφητικό) ή μόνο με ενεργό άνθρακα.

Η αιμοδιάλυση μπορεί να βοηθήσει, γιατί η αναστροζόλη δεν έχει υψηλό βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες.

Ενδείκνυται η γενική υποστηρικτική φροντίδα, συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της στενής παρακολούθησης του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς ενζύμων

Κωδικός ATC: L02B G03

Η αναστροζόλη είναι ένα ισχυρός και με μεγάλη εκλεκτικότητα μη-στεροειδής αναστολέας της αρωματάσης. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η οιστραδιόλη παράγεται κυρίως με τη μετατροπή της ανδροστενενδιόνης σε οιστρόνη μέσω του ενζυμικού συμπλέγματος της αρωματάσης στους περιφερικούς ιστούς. Η οιστρόνη ακολούθως μετατρέπεται σε οιστραδιόλη. Η μείωση των κυκλοφορούντων επιπέδων της οιστραδιόλης έχει δείχθει ότι προκαλεί μία ευεργετική επίδραση στις γυναίκες με καρκίνο του μαστού.

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ημερήσια δόση 1 mg αναστροζόλης προκάλεσε καταστολή της οιστραδιόλης σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80% όταν χρησιμοποιήθηκε μία δοκιμασία μεγάλης ευαισθησίας.

Η αναστροζόλη δεν έχει προγεστογονική, ανδρογονική ή οιστρογονική δράση.

Ημερήσιες δόσεις αναστροζόλης μέχρι 10 mg δεν είχαν επίδραση στην έκκριση της κορτιζόλης ή της αλδοστερόνης, οι οποίες μετρήθηκαν πριν ή μετά από τυπικές δοκιμασίες πρόκλησης με ACTH. Ως εκ τούτου δε χρειάζονται συμπληρώματα κορτικοειδών.

Συμπληρωματική θεραπεία πρώτης γραμμής πρώιμου καρκίνου του μαστού

Σε μία μεγάλη μελέτη φάσης III, η οποία διεξήχθη σε 9.366 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χειρουργήσιμο καρκίνο του μαστού, οι οποίες έλαβαν αγωγή κατά τη διάρκεια 5 ετών, η αναστροζόλη δείχθηκε στατιστικά ανώτερη από την ταμοξιφαίνη στην ελεύθερη νόσου επιβίωση. Μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε για την ελεύθερη νόσου επιβίωση με την αναστροζόλη σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη για τον προοπτικά καθορισμένο πληθυσμό με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς. Η αναστροζόλη ήταν στατιστικά ανώτερη από την ταμοξιφαίνη σχετικά με το χρόνο υποτροπής. Η διαφορά ήταν ακόμη μεγαλύτερη από αυτή της ελεύθερης νόσου επιβίωσης και για τον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (Intend To Treat, ITT) και για τον πληθυσμό με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς. Η αναστροζόλη ήταν στατιστικά ανώτερη από την ταμοξιφαίνη σχετικά με το χρόνο απομακρυσμένης υποτροπής. Η επίπτωση του ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού ήταν στατιστικά ελαττωμένη με την αναστροζόλη σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη. Μετά από 5 χρόνια θεραπείας, η αναστροζόλη είναι τουλάχιστον τόσο αποτελεσματική όσο η ταμοξιφαίνη ως προς τη συνολική επιβίωση. Παρόλ' αυτά, λόγω του χαμηλού αριθμού των περιπτώσεων θανάτου που σημειώθηκε, απαιτείται επιπρόσθετη περίοδος παρακολούθησης για τον ακριβέστερο καθορισμό της μακροχρόνιας επιβίωσης με την αναστροζόλη συγκρητικά με την ταμοξιφαίνη. Έχοντας κατά μέσο όρο λάβει μετέπειτα παρακολούθηση ίση με 68 μήνες, οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη ATAC δεν παρακολούθηθηκαν για το απαιτούμενο επαρκές χρονικό διάστημα παρακολούθησης μετά από την 5-ετή θεραπευτική αγωγή, έτσι ώστε να καθίσταται δυνατή η σύγκριση των μακροχρόνιων επιδράσεων μετά από τη θεραπευτική αγωγή μεταξύ της αναστροζόλης και της ταμοξιφαίνης.

ΑΤΑC σύνοψη τελικών σημείων: ανάλυση ολοκλήρωσης 5-ετούς αγωγής				
τελικά σημεία (endpoints) αποτελεσματικότητας	Αριθμός γεγονότων (συχνότητα)			
	πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία (Intention To Treat, ITT)		Όγκοι με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς	
	αναστροζόλη (n=3125)	ταμοξιφαίνη (n=3116)	αναστροζόλη (n=2618)	ταμοξιφαίνη (n=2598)
Ελεύθερη νόσου επιβίωση ^A	575 (18.4)	651 (20.9)	424 (16.2)	497 (19.1)
Λόγος επιπτώσεων	0.87		0.83	
Διπλής διεύθυνσης διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95%	0.78 έως 0.97		0.73 έως 0.94	
Τιμή p	0.0127		0.0049	
Ελεύθερη απομακρυσμένης νόσου επιβίωση ^B	500 (16.0)	530 (17.0)	370 (14.1)	394 (15.2)
Λόγος επιπτώσεων	0.94		0.93	
Διπλής διεύθυνσης διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95%	0.83 έως 1.06		0.80 έως 1.07	
τιμή p	0.2850		0.2838	
Χρόνος υποτροπής ^Γ	402 (12.9)	498 (16.0)	282 (10.8)	370 (14.2)
Λόγος επιπτώσεων	0.79		0.74	
Διπλής διεύθυνσης διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95%	0.70 έως 0.90		0.64 έως 0.87	
τιμή p	0.0005		0.0002	
Χρόνος απομακρυσμένης υποτροπής ^Δ	324 (10.4)	375 (12.0)	226 (8.6)	265 (10.2)
Λόγος επιπτώσεων	0.86		0.84	
Διπλής διεύθυνσης διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95%	0.74 έως 0.99		0.70 έως 1.00	
Τιμή p	0.0427		0.0559	
Ετερόπλευρος πρωτοπαθής καρκίνος μαστού	35 (1.1)	59 (1.9)	26 (1.0)	54 (2.1)
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων	0.59		0.47	
Διπλής διεύθυνσης διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95%	0.39 έως 0.89		0.30 έως 0.76	
Τιμή p	0.0131		0.0018	
Συνολική επιβίωση	411 (13.2)	420 (13.5)	296 (11.3)	301 (11.6)
Λόγος επιπτώσεων	0.97		0.97	
Διπλής διεύθυνσης διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95%	0.85 έως 1.12		0.83 έως 1.14	
Τιμή p	0.7142		0.7339	

^A. Η ελεύθερη νόσου επιβίωση περιλαμβάνει όλες τις περιπτώσεις υποτροπών και ορίζεται ως η πρώτη εμφάνιση τοποπεριοχικής υποτροπής, ετερόπλευρου νέου καρκίνου του μαστού, απομακρυσμένης υποτροπής ή θανάτου (για οποιοδήποτε λόγο).

^B. Η ελεύθερη απομακρυσμένης νόσου επιβίωση ορίζεται ως η πρώτη εμφάνιση απομακρυσμένης υποτροπής ή θανάτου (για οποιοδήποτε λόγο).

^Γ. Ο χρόνος υποτροπής ορίζεται ως η πρώτη εμφάνιση τοποπεριοχικής υποτροπής,

ετερόπλευρου νέου καρκίνου του μαστού, απομακρυσμένης υποτροπής ή θανάτου λόγω καρκίνου του μαστού.

^Δ. Ο χρόνος απομακρυσμένης υποτροπής ορίζεται ως η πρώτη εμφάνιση απομακρυσμένης υποτροπής ή θανάτου λόγω καρκίνου του μαστού.

^Ε. Αριθμός (%) ασθενών που απεβίωσαν.

Όπως γίνεται κάθε φορά που πρόκειται να ληφθεί κάποια απόφαση που να αφορά μια θεραπεία, οι γυναίκες με καρκίνο του μαστού και οι γιατροί τους πρέπει να εκτιμούν τα σχετικά οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας.

Όταν η αναστροζόλη και η ταμοξιφαίνη συγχορηγήθηκαν, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ήταν παρόμοιες σε σχέση με την περίπτωση που χορηγήθηκε μόνο ταμοξιφαίνη, ανεξάρτητα από την κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων. Ο ακριβής μηχανισμός αυτού δεν είναι ακόμη σαφής. Δε θεωρείται ότι οφείλεται σε ελάττωση του βαθμού της καταστολής της οιστραδιόλης, η οποία προκαλείται από την αναστροζόλη.

Συμπληρωματική θεραπεία πρώιμου καρκίνου του μαστού για ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή υποστηρικτικά με ταμοξιφαίνη

Σε μία μελέτη φάσης III (ABC SG 8), η οποία διεξήχθη σε 2.579 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, οι οποίες υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση με ή χωρίς ακτινοθεραπεία και χωρίς χημειοθεραπεία, η μετάβαση στην θεραπευτική αγωγή της αναστροζόλης μετά από τη λήψη 2-ετούς συμπληρωματικής θεραπείας με ταμοξιφαίνη ήταν στατιστικά ανώτερη ως προς την ελεύθερη νόσου επιβίωση, συγκριτικά με την παραμονή στη θεραπεία με την ταμοξιφαίνη, όπως προέκυψε από μία μέση περίοδο παρακολούθησης 24 μηνών.

Ο χρόνος για να σημειωθεί κάποια υποτροπή, ο χρόνος τοπικής ή απομακρυσμένης υποτροπής και ο χρόνος απομακρυσμένης υποτροπής επιβεβαιώνουν στατιστικό πλεονέκτημα για την αναστροζόλη, συμβατό με τα αποτελέσματα της ελεύθερης νόσου επιβίωσης. Η επίπτωση του ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού ήταν πολύ χαμηλή στις δύο ομάδες θεραπείας με ένα αριθμητικό πλεονέκτημα για την αναστροζόλη. Η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες θεραπείας.

Τελικά σημεία της μελέτης ABCSG 8 και σύνοψη αποτελεσμάτων		
Τελικά σημεία αποτελεσματικότητας	Αριθμός γεγονότων (συχνότητα)	
	αναστροζόλη (n=1297)	ταμοξιφαίνη (n=1282)
Ελεύθερη νόσου επιβίωση	65 (5.0)	93 (7.3)
Λόγος επιπτώσεων	0.67	
Διπλής διεύθυνσης διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95%	0.49 έως 0.92	
Τιμή p	0.014	
Χρόνος υποτροπής	36 (2.8)	66 (5.1)
Λόγος επιπτώσεων	0.53	
Διπλής διεύθυνσης διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95%	0.35 έως 0.79	

Τελικά σημεία της μελέτης ABCSG 8 και σύνοψη αποτελεσμάτων

Τιμή p	0.002	
Χρόνος τοπικής ή απομακρυσμένης υποτροπής	29 (2.2)	51 (4.0)
Λόγος επιπτώσεων	0.55	
Διπλής διεύθυνσης διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95%	0.35 έως 0.87	
Τιμή p	0.011	
Χρόνος απομακρυσμένης υποτροπής	22 (1.7)	41 (3.2)
Λόγος επιπτώσεων	0.52	
Διπλής διεύθυνσης διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95%	0.31 έως 0.88	
Τιμή p	0.015	
Νέος ετερόπλευρος καρκίνος μαστού	7 (0.5)	15 (1.2)
Λόγος σχετικών πιθανοτήτων	0.46	
Διπλής διεύθυνσης διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95%	0.19 έως 1.13	
Τιμή p	0.090	
Συνολική επιβίωση	43(3.3)	45 (3.5)
Λόγος επιπτώσεων	0.96	
Διπλής διεύθυνσης διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95%	0.63 έως 1.46	
Τιμή p	0.840	

Δύο περαιτέρω παρόμοιες μελέτες (η GABG/ARNO 95 και η ITA), στη μία εκ των οποίων οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε χειρουργική θεραπεία και σε χημειοθεραπεία, καθώς και μία συνδυασμένη ανάλυση των αποτελεσμάτων των ABCSG 8 και GABG/ARNO 95, υποστήριξαν τα παραπάνω αποτελέσματα.

Το προφίλ ασφαλείας της αναστροζόλης σε αυτές τις 3 μελέτες ήταν συμβατό με το γνωστό προφίλ ασφάλειας που έχει τεκμηριωθεί σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Η φαρμακοκινητική δεν έχει μελετηθεί στα παιδιά.

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της αναστροζόλης είναι ταχεία και μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται τυπικά μέσα σε δύο ώρες από τη χορήγηση (κάτω από συνθήκες νηστείας). Η τροφή ελαττώνει ελαφρά το ρυθμό, αλλά όχι και το βαθμό της απορρόφησης. Η ελαφρά μεταβολή στο ρυθμό της απορρόφησης δεν αναμένεται να έχει κλινικώς σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα κατά την δοσολόγηση του δισκίου Londer 1 mg μία φορά την ημέρα. Μετά από 7 ημερήσιες δόσεις επιτυγχάνονται περίπου 90% έως 95% των συγκεντρώσεων σταθερής κατάστασης της αναστροζόλης στο πλάσμα. Δεν υπάρχουν στοιχεία για την τιμή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της αναστροζόλης ή για το αν αυτές είναι δόσοεξαρτώμενες.

Κατανομή

Η αναστροζόλη συνδέεται μόνο κατά ένα 40% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετατροπή

Η αναστροζόλη μεταβολίζεται εκτενώς στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με λιγότερο από το 10% της δόσης να απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα μέσα σε 72 ώρες από τη χορήγηση. Ο μεταβολισμός της αναστροζόλης γίνεται με N-απαλκυλίωση, υδροξυλίωση και γλυκουρονιδίωση. Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται κυρίως μέσω των ούρων. Η τριαζόλη, ένας μείζων μεταβολίτης στο πλάσμα και στα ούρα δεν αναστέλλει την αρωματάση.

Αποβολή

Η αναστροζόλη αποβάλλεται αργά με χρόνο ημίσειας ζωής της αποβολής στο πλάσμα ίσο με 40 έως 50 ώρες.

Η φαινομενική κάθαρση της αναστροζόλης μετά από λήψη από του στόματος σε εθελοντές με σταθεροποιημένη ηπατική κίρρωση ή με νεφρική ανεπάρκεια ήταν εντός του εύρους που παρατηρήθηκε για τους υγιείς εθελοντές.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες σε ζώα παρατηρήθηκε τοξικότητα σχετιζόμενη με τη φαρμακοδυναμική δράση μόνο σε υψηλές δόσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε μελέτες κατά την αναπαραγωγή (μειωμένος αριθμός βιώσιμων κυήσεων και αναστρέψιμη στειρότητα). Αυτές οι επιδράσεις σχετίζονται με τη φαρμακολογική δράση της ουσίας. Το όριο ασφαλείας είναι επαρκές σε σύγκριση με τη θεραπευτική δόση στους ανθρώπους.

Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες δράσεις στους αρουραίους και στα κουνέλια.

Οι μελέτες γενετικής τοξικότητας με την αναστροζόλη κατέδειξαν ότι δεν παρουσιάζει μεταλλαξιογόνο, ή κλαστογόνο δράση.

Σε μία μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξήσεις στην επίπτωση ηπατικών νεοπλασμάτων και πολυπόδων του στρώματος της μήτρας σε θηλυκά και αδενώματα του θυρεοειδή σε αρσενικά παρατηρήθηκαν σε δόση, η οποία αντιπροσωπεύει 100 φορές μεγαλύτερη έκθεση, απ' αυτή που σημειώνεται σε θεραπευτικές δόσεις στον άνθρωπο. Αυτές οι αλλαγές δε θεωρείται ότι έχουν κλινική συσχέτιση.

Μία μελέτη ογκογένεσης διάρκειας δύο ετών που έγινε σε ποντικούς είχε ως αποτέλεσμα την επαγωγή καλοήθων όγκων των ωοθηκών και την διαταραχή στην επίπτωση λεμφοδικτυωτών νεοπλασμάτων (λιγότερα ιστοκυτταρικά σαρκώματα στα θηλυκά και περισσότεροι θάνατοι λόγω λεμφωμάτων). Αυτές οι αλλαγές θεωρούνται ότι είναι ειδικές για τους ποντικούς επιδράσεις επί της αναστολής της αρωματάσης και δεν έχουν κλινική συσχέτιση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (type A)
Ποβιδόνη K31 (E1201)
Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Επικάλυψη του δισκίου

Μεθυλοκυτταρίνη (PEG 400)
Υπρομελλόζη (E464)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

48 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Χάρτινα κουτιά που περιέχουν κυψέλες (blisters) από PVC/PE/PVDC/Aluminium των 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ή 300 δισκίων και νοσοκομειακές συσκευασίες κυψέλης (hospital blisters) (PVC/PE/PVDC/ Aluminium) με 28, 50, 84, 98, 300 ή 500 δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΕΝΟΡΑΣΙΣ Α.Ε.
Τραπεζούντος 17 & Α. Παπανδρέου
Μελίσσια 151 27

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

17752/20-3-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

20-3-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

