

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARİSTU 1 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etken madde:

Anastrozol 1 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 95.250 mg

Sodyum nişasta glikolat 1 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz ile kırık beyaz renkte, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ARİSTU;

Hormon-reseptör pozitif postmenopozal kadınlarda erken evre meme kanserinin tedavisinde,

Postmenopozal kadınlarda ileri evre meme kanserinin tedavisinde kullanılır.

Daha önce tamoksifene pozitif klinik cevap verenler dışında, östrojen reseptörü negatif olan hastalarda etkinlik gösterilmemiştir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler (Yaşlılar da dahil): Oral olarak günde 1 defa 1 mg kullanılır.

Erken evre meme kanserinde tedavinin 5 yıl devam etmesi önerilmektedir.

Uygulama şekli:

Oral olarak kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta şiddetli böbrek yetmezliğinde doz değişikliği önerilmez.

Hafif karaciğer bozukluğunda doz değişikliği önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımı önerilmez. (bölüm 5.1 ve 5.2' ye bakınız.)

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz değişikliği önerilmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

ARİSTU aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- premenopozal kadınlarda
- gebelikte veya laktasyonda
- ciddi böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi 20 ml/dak.'dan daha az)
- orta şiddetli veya ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda
- anastrozole veya ARİSTU'nun formülünde bulunan maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda (Bölüm 6.1'e bkz.)

Estrojen içeren tedaviler ARİSTU'nun farmakolojik etkisini ortadan kaldıracığından, ARİSTU ile birlikte uygulanmamalıdır.

Tamoksifen ile birlikte tedavisi için Bölüm 4.5'e bkz.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ARİSTU'nun çocuklarda emniyeti ve etkisi saptanmadığından kullanımı önerilmez (Bölüm 5.1 ve 5.2'ye bkz.).

Kuşku varsa, tedaviden önce hastanın menepozda olduğu laboratuvar testleri ile kesinleştirilmelidir.

ARİSTU'nun orta şiddetli veya ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda veya ciddi böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi 20 ml/dak'dan daha az), güvenli kullanımını destekleyecek herhangi bir veri yoktur.

Osteoporozu olan veya osteoporoz gelişmesi açısından yüksek risk altında olan hastalar kemik mineral yoğunluklarını, hem tedaviye başlarken hem de tedavi süresince belirli aralıklarla ölçtürmelidirler. Osteoporoz tedavisi ve profilaksisi uygun olarak başlatılmalı ve dikkatle izlenmelidir.

Anastrozolun, LHRH analogları ile kullanımı ile ilgili herhangi bir veri yoktur. Bu kombinasyon klinik çalışmalar haricinde kullanılmamalıdır.

ARİSTU dolaşımdaki estrojen seviyelerini düşürdüğünden, kemik mineral yoğunluğunun azalması ile bağlantılı olarak olası kırık riskinde artışa neden olabilir. Postmenopozal kadınlarda bifosfonatların kullanımlarının anastrozolün sebep olabileceği daha fazla kemik mineral kaybını durdurabileceği dikkate alınmalıdır.

Bu ürün laktoz içerir. Kalıtsal olarak nadir galaktoz intolerans problemi olan Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorbsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Bu tıbbi ürün her bir tablet içerisinde 1mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder. Ürün içerisindeki sodyum miktarı herhangi bir yan etkiye sebep olacak düzeyde değildir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antipirin ve simetidin ile yapılan klinik etkileşim çalışmaları, ARİSTU'nun diğer ilaçlarla birlikte kullanılmasının, sitokrom P 450 aracılığı ile klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimlerine neden olmasının beklenmediğini göstermektedir.

Klinik çalışma güvenlilik verileri gözden geçirildiğinde, ARİSTU ile birlikte yaygın olarak kullanılan diğer ilaçları da alan hastalarda, klinik olarak anlamlı etkileşimler olmadığı görülmüştür. Bifosfonatlarla klinik olarak önemli bir etkileşim yoktur (Bölüm 5.1'e bkz.).

Estrojen içeren tedaviler, ARİSTU'nun farmakolojik etkisini ortadan kaldıracağından ARİSTU ile beraber uygulanmamalıdır.

Tamoksifen, ARİSTU ile birlikte uygulanmamalıdır, bu ARİSTU'nun farmakolojik etkisini azaltabilir (Bölüm 4.3'e bkz.).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

ARİSTU hamilelerde ve emziren kadınlarda kontrendikedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Premenopozal kadınlarda kontrendike olduğundan uygulanabilir değildir.

Gebelik dönemi

ARİSTU gebelikte kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

ARİSTU emziren kadınlarda kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Anastrozol dişi sıçanlarda kısırlık görülme sıklığının yükselmesine pre-implementasyon kaybı oluşmasına sebep olmuştur. Bu etkiler klinik ile ilişkili dozlarda meydana gelmiştir. İnsandaki etki göz ardı edilemez. Bu etkiler bileşiğin farmakolojik etkileri ile ilgilidir ve bileşiğin kesilme periyodundan 5 hafta sonra tamamen geriye döner.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ARİSTU, hastaların araç ve makine kullanma yeteneğini azaltmaz. Buna rağmen ARİSTU kullanımı ile asteni ve uyku hali rapor edildiğinden, araç veya makine kullanırken böyle semptomlar oluşursa dikkat etmek gerekir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aksi belirtilmediyse, aşağıdaki sıklık kategorileri operabl 9366 postmenopozal kadınla 5 yıl yürütülmüş büyük bir faz III çalışmadan (ATAC çalışması) rapor edilen advers olaylardan hesaplanmıştır.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıklık şeklinde listelenmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $<1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $<1/1,000$), çok seyrek ($<1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi, genel olarak hafif. Hiperkolesterolemi, genel olarak hafif veya orta şiddette.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, genel olarak hafif veya orta şiddette.

Yaygın: Somnolans, genel olarak hafif veya orta şiddette. Karpal tünel sendromu.

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Sıcak basması, genel olarak hafif veya orta şiddette.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, genel olarak hafif veya orta şiddette.

Yaygın: İshal, genel olarak hafif veya orta şiddette. Kusma, genel olarak hafif veya orta şiddette.

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Alkalen fosfataz, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz seviyelerinde artış.

Yaygın olmayan: gamma-GT ve bilirubin seviyelerinde artış. Hepatit.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Saç incilmesi, genel olarak hafif veya orta şiddette, alerjik reaksiyonlar, deri döküntüsü, genel olarak hafif veya orta şiddette.

Yaygın olmayan: Ürtiker.

Seyrek: Eritema multiforme, anafloktoid reaksiyonlar.

Bilinmiyor: Stevens –Johnson sendromu, ** Anjiyoödem. **

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Eklem ağrısı/sertliği, genel olarak hafif veya orta şiddette.

Seyrek: Tetik parmağı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Vajinal kuruluk, genel olarak hafif veya orta şiddette. Vajinal kanama, genel olarak hafif veya orta şiddette*.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Asteni, genel olarak hafif veya orta şiddette.

*Çoğunlukla daha önce hormonal bir tedavinin uygulandığı ileri evre meme kanserli hastalarda mevcut hormon tedavisinden ARİSTU'ya geçildikten sonra ilk birkaç haftada, nadir olarak vajinal kanama rapor edilmektedir. Eğer kanama devam ederse daha ileri bir değerlendirme düşünülmelidir.

** Mevcut verilerden tahmin edilememektedir.

ARİSTU, dolaşımdaki östrojen seviyelerini düşürdüğünden, kemik mineral yoğunluğu azalabilir, bu durum bazı hastalarda kemik kırılma riskinin artmasına neden olabilir (Bölüm 4.4 Kullanım için Özel Uyarılar ve Özel Önlemlere bkz.).

Aşağıdaki tablo ATAC çalışmasındaki önceden belirlenmiş olan ve çalışma tedavisi sırasında ve tedavinin durdurulmasını izleyen 14 gün içerisinde gelişen advers olayları, anastrozol kullanımıyla arada sebep/sonuç ilişkisi aranmaksızın göstermektedir.

Advers etkiler	Anastrozol (N=3092)	Tamoksifen (N=3094)
Sıcak basması	1104 (%35.7)	1264 (%40.9)
Eklem ağrısı/sertliği	1100 (%35.6)	911 (%29.4)
Duygudurum bozuklukları	597 (%19.3)	554 (%17.9)
Bitkinlik/asteni	575 (%18.6)	544 (%17.6)

Bulantı ve kusma	393 (%12.7)	384 (%12.4)
Kırıklar	315 (%10.2)	209 (%6.8)
Omurga, kalça veya bileği/Colles kırıkları	133 (%4.3)	91 (%2.9)
El bileği/Colles kırığı	67 (%2.2)	50 (%1.6)
Omurga kırıkları	43 (%1.4)	22 (%0.7)
Kalça kırıkları	28 (%0.9)	26 (%0.8)
Katarakt	182 (%5.9)	213 (%6.9)
Vaginal kanama	167 (%5.4)	317 (%10.2)
İskemik kardiyovasküler hastalık	127 (%4.1)	104 (%3.4)
Angina pectoris	71 (%2.3)	51 (%1.6)
Miyokard infarktüsü	37 (%1.2)	34 (%1.1)
Koroner arter hastalığı	25 (%0.8)	23 (%0.7)
Miyokard iskemisi	22 (%0.7)	14 (%0.5)
Vaginal akıntı	109 (%3.5)	408 (%13.2)
Herhangi bir venöz tromboembolik olay	87 (%2.8)	140 (%4.5)
Derin venöz tromboembolik olaylar, akciğer embolisi dahil	48 (%1.6)	74 (%2.4)
İskemik serebrovasküler olaylar	62 (%2.0)	88 (%2.8)
Endometrium kanseri	4 (%0.2)	13 (%0.6)

Medyan 68 aya varan izlem sonrası anastrozol ve tamoksifen gruplarında her 1000 hasta- yılı için sırasıyla 22 ve 15 kırık gözlenmiştir. Anastrozolda gözlenen oran, aynı yaşlardaki postmenopozal popülasyonlarda bildirilen sınırlar içerisinde. ATAC çalışmasındaki anastrozol kullanan hastalarda görülen kırık ve osteoporoz oranlarının tamoksifenin koruyucu etkisini mi anastrozolün spesifik bir etkisini mi yoksa beraberce her ikisini mi yansıttığı, belirlenmemiştir.

Osteoporoz insidansı, anastrozol ile tedavi edilen hastalarda %10.5, tamoksifen ile tedavi edilen hastalarda %7.3'tür.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Kazara doz aşımı ile ilgili sınırlı klinik deneyim vardır. Hayvan çalışmalarında anastrozol düşük akut toksisite göstermiştir. Klinik çalışmalar anastrozolün çeşitli dozları ile yürütülmüş, sağlıklı erkek gönüllülere tek doz olarak 60 mg'a kadar ve ilerlemiş meme kanserli postmenopozal kadınlarda ise günde 10 mg'a kadar doz verildiğinde iyi tolere edilmiştir. Anastrozolün hayatı tehdit edecek semptomların oluşmasına sebep olabilecek tek kullanımlık dozu saptanmamıştır. Spesifik antidotu yoktur ve tedavi semptomatik olmalıdır.

Aşırı dozda birden fazla farklı ilacın alınmış olabileceği ihtimali düşünülmelidir. Hasta uyanık ise kusturulabilir. ARİSTU yüksek olarak proteine bağlanmadığından diyaliz işlemi faydalı olabilir. Yaşamal bulguların sık aralıklarla izlenmesi ve hastanın yakın takibe alınması şeklinde genel destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

ATC Kodu: L02BG03 (Enzim inhibitörleri)

Anastrozol güçlü ve seçiciliği yüksek bir non-steroidal aromataz inhibitörüdür. Postmenopozal kadınlarda, estradiol başlıca periferik dokularda adrostenedionun aromataz enzim kompleksi tarafından estrona dönüştürülmesiyle oluşur. Daha sonra estron, estradiole dönüşür. Meme kanserli kadınlarda dolaşımdaki estradiol seviyelerinin düşürülmesinin faydalı etki oluşturduğu gösterilmiştir. Postmenopozal kadınlarda günde 1 mg şeklinde uygulanan anastrozolün, % 80'in üzerinde estradiol baskılanmasına neden olduğu oldukça hassas yöntemlerle gösterilmiştir.

Anastrozol, progestojenik, androjenik veya estrojenik aktiviteye sahip değildir. Anastrozolün günlük 10 mg'a kadar dozlarının kortizol veya aldosteron sekresyonuna herhangi bir etki yapmadığı, öncesinde ve sonrasında standart ACTH testi ile ölçülerek saptanmıştır. Bu nedenle ilave kortikoid verilmesi gerekmemektedir.

Erken meme kanseri tedavisinde birincil adjuvan tedavi

Opere edilebilir meme kanseri olan 9366 postmenopozal kadında yapılan büyük bir faz III çalışmada, 5 yıl süreyle kullanılan anastrozolün, hastalıksız sağkalım bakımından tamoksifenden istatistiksel olarak anlamlı şekilde üstün olduğu gösterilmiştir. Prospektif olarak belirlenmiş, hormon reseptörü-pozitif olan popülasyonda ise anastrozolün hastalıksız sağkalım bakımından tamoksifenden daha fazla etkili olduğu gözlenmiştir. Anastrozol, nüks gelişinceye kadar geçen süre bakımından tamoksifenden, istatistik anlam taşıyacak şekilde üstün bulunmuştur. Anastrozol lehine olan bu farkın, hem ITT (Intention To Treat) popülasyonunda hem de hormon reseptörü-pozitif popülasyonda, hastalıksız sağkalım bakımından mevcut farktan da fazla olduğu görülmüştür. Anastrozolün, uzak metastazlar gelişinceye kadar geçen süre bakımından tamoksifenden, istatistik anlama sahip olacak şekilde üstün olduğu görülmüştür. Kontralateral meme kanseri insidansı anastrozol ile, tamoksifene kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır. 5 yıl devam eden tedaviden sonra anastrozol, genel sağkalım bakımından en az tamoksifen kadar etkilidir. Ancak ölüm oranlarının düşük olması nedeniyle, anastrozole eşlik eden uzun dönemdeki sağkalımı tamoksifene kıyasla daha net bir şekilde ortaya koyabilmek için, ilave izleme dönemlerine ihtiyaç vardır. Medyan 68 aylık izlem süresiyle birlikte ATAC çalışması hastaları, 5 yıllık tedaviden sonra, anastrozolün uzun dönemdeki tedavi-sonrası etkilerinin tamoksifenle karşılaştırılmasına yetecek bir süre boyunca izlenmemiştir.

ATAC bitiş noktası özeti: 5-yıllık tedavinin tamamlanma analizi

Etkinlik bitiş noktaları	Olay sayısı (sıklığı)			
	ITT popülasyonu		Hormon reseptörü-pozitif popülasyon	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoksifen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoksifen (N=2598)
Hastalıksız sağ kalım ^a	575 (18.4)	651 (20.9)	424 (16.2)	497 (19.1)
Nispi risk	0.87		0.83	
2-taraflı % 95 güven aralığı	0.78 – 0.97		0.73 – 0.94	
p - değeri	0.0127		0.0049	

ATAC bitiş noktası özeti: 5-yıllık tedavinin tamamlanma analizi

Etkinlik bitiş noktaları	Olay sayısı (sıklığı)			
	ITT popülasyonu		Hormon reseptörü-pozitif popülasyon	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoksifen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoksifen (N=2598)
Uzak hastalıksız sağ kalım ^b	500 (16.0)	530 (17.0)	370 (14.1)	394 (15.2)
Nispi risk	0.94		0.93	
2-taraflı % 95 güven aralığı	0.83 – 1.06		0.80 – 1.07	
p - değeri	0.2850		0.2838	
Nüks gelişinceye kadar geçen süre ^c	402 (12.9)	498 (16.0)	282 (10.8)	370 (14.2)
Nispi risk	0.79		0.74	
2-taraflı % 95 güven aralığı	0.70 – 0.90		0.64 – 0.87	
p - değeri	0.0005		0.0002	
Uzak nüks gelişinceye kadar geçen süre ^d	324 (10.4)	375 (12.0)	226 (8.6)	265(10.2)
Nispi risk	0.86		0.84	
2-taraflı % 95 güven aralığı	0.74– 0.99		0.70 – 1.0	
p - değeri	0.0427		0.0559	
Karşı memede primer kanser gelişimi	35(1.1)	59 (1.9)	26 (1.0)	54 (2.1)
Olasılık oranı	0.59		0.47	
2-taraflı % 95 güven aralığı	0.39 – 0.89		0.30– 0.76	
p - değeri	0.0131		0.0018	
Genel sağkalım ^e	411 (13.2)	420 (13.5)	296 (11.3)	301 (11.6)
Nispi risk	0.97		0.97	

ATAC bitiş noktası özeti: 5-yıllık tedavinin tamamlanma analizi

Etkinlik bitiş noktaları	Olay sayısı (sıklığı)			
	ITT popülasyonu		Hormon reseptörü-pozitif popülasyon	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoksifen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoksifen (N=2598)
2-taraflı % 95 güven aralığı	0.85 – 1.12		0.83 – 1.14	
p - değeri	0.7142		0.7339	

^aHastalıksız sağkalım, bütün nüksleri kapsar ve loko-rejional nükslerin, karşı memede yeni meme kanseri gelişiminin veya uzak nükslerin, ilk defa görülmesine veya (herhangi bir nedene bağlı) ölüme kadar geçen süredir.

^bUzak hastalıksız sağkalım, uzak nükslerin ilk defa görülmesine veya (herhangi bir nedene bağlı) ölüme kadar geçen süredir.

^cNüks gelişinceye kadar geçen süre, loko-rejional nükslerin, karşı memede yeni meme kanseri gelişiminin veya uzak nükslerin ilk defa görülmesine veya (meme kanserine bağlı) ölüme kadar geçen süredir.

^dUzak nüks gelişinceye kadar geçen süre, uzak nükslerin ilk defa görülmesine veya (meme kanserine bağlı) ölüme kadar geçen süredir.

^eÖlen hastaların sayısı (yüzdesi).

Tedavi konusunda verilen bütün kararlarda olduğu gibi, uygulanacak tedavinin nispi faydaları ve riskleri, meme kanseri olan kadın ve doktoru tarafından birlikte değerlendirilmelidir.

Anastrozol ve tamoksifen birlikte uygulandığında, hormon reseptörü durumundan bağımsız olarak, etkinlik ve güvenlik yönünden tek başına verilen tamoksifen ile benzer bulunmuştur. Bunun gerçek mekanizması henüz açık değildir. Anastrozol ile oluşan estradiol baskılaması derecesindeki bir azalmaya bağlı olduğu sanılmamaktadır.

Adjuvan tamoksifen ile tedavi edilen erken meme kanseri hastalarının adjuvan tedavi

Hormon reseptörü pozitif meme kanseri olan, cerrahi işlem geçirmiş, radyoterapi uygulanmış veya uygulanmamış, kemoterapi uygulanmamış olan ve 2 yıl adjuvan tamoksifen tedavisi görmüş, postmenopozal 2579 kadında yapılan bir faz III çalışmasında (ABCSG 8) tamoksifen kullanmayı bırakıp anastrozol kullanmaya başlayan kadınlardaki hastalıksız sağkalım, medyan 24 aylık izleme sonrasında tamoksifene devam edenlerden daha üstün olarak bulunmuştur.

Herhangi bir nüks gelişinceye kadar geçen süre, lokal veya uzak metastaz gelişinceye kadar geçen süre ve uzak metastaz gelişinceye kadar geçen süre; hastalıksız sağkalım sonuçlarına paralel olarak, anastrozolün istatistiksel olarak anlamlı avantaja sahip olduğunu doğrulamıştır. Kontralateral meme kanseri insidansı, her iki grupta da düşük olmuş ve anastrozol, sayısal olarak avantajlı bulunmuştur. Genel sağkalım, iki tedavi grubunda benzer bulunmuştur.

Çalışma ABCSG 8 bitiş noktası ve sonuçların özeti

Etkinlik bitiş noktası	Olay sayısı (sıklık)	
	Anastrozol (N=1297)	Tamoksifen (N=1282)
Hastalıksız sağkalım	65 (5.0)	93 (7.3)
Nispi risk	0.67	
2 taraflı % 95 güven aralığı	0.49 - 0.92	
p - değeri	0.014	
Herhangi bir nüks gelişinceye kadar geçen süre	36 (2.8)	66 (5.1)
Nispi risk	0.53	
2 taraflı % 95 güven aralığı	0.35 - 0.79	
p - değeri	0.002	
Lokal veya uzak nüks	29 (2.2)	51 (4.0)
Nispi risk	0.55	
2 taraflı % 95 güven aralığı	0.35 - 0.87	
p - değeri	0.011	
Uzak nüks gelişinceye kadar geçen süre	22 (1.7)	41 (3.2)
Nispi risk	0.52	
2 taraflı % 95 güven aralığı	0.31 - 0.88	

p - değeri	0.015	
Karşı memede primer kanser gelişimi	7 (0.5)	15 (1.2)
Olasılık oranı	0.46	
2 taraflı % 95 güven aralığı	0.19 - 1.13	
p - değeri	0.090	
Genel sağkalım	43 (3.3)	45 (3.5)
Nispi risk	0.96	
2 taraflı % 95 güven aralığı	0.63 - 1.46	
p - değeri	0.840	

Anastrozol ile yapılan benzer, başka bir çalışma (GABG/ARNO 95 ve ITA) ile ABCSG 8 ve GABG/ARNO 95 çalışmalarının kombine analizi, bu sonuçları desteklemektedir.

Anastrozolün söz konusu 3 çalışmadaki güvenlik profili, hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanseri olan kadınlarda bilinen güvenlik profiliyle bağdaşmaktadır.

Bifosfonat risedronat ile anastrozol çalışması (SABRE)

Kemik Mineral Dansitesi (BMD)

Faz III/IV SABRE çalışmasında, hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserine sahip 234 postmenopozal kadın, mevcut kırılma riskine göre düşük, orta ve yüksek risk grupları olmak üzere sınıflara ayrılmış ve 1 mg/gün anastrozol ile tedavi başlamıştır. Primer etkinlik parametresi, DEXA tarama kullanılarak bel omurgası kemik yoğunluğunun analizi olmuştur. Tüm hastalar D vitamini ve kalsiyum ile tedavi almıştır. Düşük risk grubundaki hastalar (n=42) sadece anastrozol almış, orta risk grubundaki hastalar anastrozol ve haftada bir risedronat 35 mg (n=77) veya anastrozol ve plasebo (n=77) olmak üzere randomize edilmiş ve yüksek risk grubundakiler anastrozol ve haftada bir kez risedronat 35 mg (n=38) almıştır. Primer dönüm noktası 12 ayda bel omurgası kemik kütlesi yoğunluğunda, başlangıca göre değişimdir.

12 aylık esas analiz, halen orta ve yüksek kırılma risk grubundaki hastaların, anastrozol 1mg/gün ile kombine olarak haftada bir kez risedronat 35 mg kullanıldığında kemik kütle yoğunluğunda düşüş olduğunu göstermiştir (DEXA taraması kullanılarak bel omurgası kemik mineral yoğunluğu ile değerlendirilmiştir). İlaven, sadece anastrozol 1mg/gün ile tedavi edilen düşük risk grubunda, istatistiksel anlamdan belirgin olmayan BMD düşüşü gözlenmiştir. Bu bulgular sekonder etkinlik değişkenliğinde, 12. ayda toplam kalça kemik mineral yoğunluğunda başlangıca göre değişim ile yansıtılmıştır.

Bu çalışma, anastrozol ile tedavi planlanmış erken evre meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda, olası kemik mineral kaybı için bifosfonatların kullanımına kanıt sağladığı değerlendirilmiştir.

Lipidler

SABRE çalışmasında, anastrozol ve risedronat ile tedavi edilen hastaların plazma lipitlerinde nötral bir etki olmuştur.

Pediyatrikler

Pediyatrik hastalarda 3 klinik çalışma düzenlenmiştir. (2 tanesi jinekomastili pubertal erkeklerde ve 1 tanesi McCune- Albright Sendromlu kızlarda)

Jinekomasti çalışmaları

Çalışma 006, 12 aydan uzun süredir jinekomastili 82 pubertal erkeğin (11-18 yaş arası) anastrozol 1 mg/gün veya günlük plasebo ile 6 aya kadar tedavi edildiği, randomize, çift-körlü, çok merkezli bir çalışmadır. 6 aylık tedavi sonunda anastrozol 1 mg grubu ile plasebo grubu arasında % 50 veya daha fazla toplam göğüs hacmi redüksiyonuna sahip hasta sayısında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir.

Çalışma 001, 12 aydan daha kısa bir süredir jinekomastili 36 pubertal erkekte günde 1 mg anastrozol ile yapılan açık uçlu, çoğal dozlu farmakokinetik çalışmadır. Sekonder amaçlar hasta tolerabilitesi ve güvenliği ile tedavinin 1. günü başlangıçtan 6 ay sonrası arasında her iki memede de jinekomastinin hesaplanan hacminde başlangıçtan 6 ay sonrası arasında her iki memede de jinekomastinin hesaplanan hacminde başlangıca göre en az %50 redüksiyon olan hastaların oranını değerlendirmektedir.

Bu çalışmada anastrozolün potansiyel faydalarını araştırmak için 25 erkek çocuktan oluşan bir farmakodinamik altpopülasyon seçilmiştir. Hastalarda 6.ayda toplam meme hacminde %50 veya üzeri azalma gözlenmiştir, bu oran ultrason ile ölçüldüğünde % 55.6, kumpas ile ölçüldüğünde %77.8'dir (sadece gözlemsel veri, bu sonuçlar üzerinde istatistiksel analiz yapılmamıştır).

McCune-Albright Sendrom çalışması

Çalışma 0046, uluslararası, McCune-Albright sendromuna (MAS) sahip 28 kızda (2 yaş ile 10 yaş arası, 10 hariç) yapılan uluslararası, çok merkezli, açık uçlu araştırma çalışmasıdır. Primer amaç MAS hastalarında anastrozol 1mg/gün ile tedavinin güvenliliği ve etkinliğini değerlendirmektir. Çalışma tedavisinin etkinliğinde, vajinal kanama, kemik yaşı ve büyüme hızı ile ilgili tanımlanan kriterlere tam uyan hastaların oranı baz alınmıştır.

Tedavide, vajinal kanama günü sıklığında istatistiksel anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Tanner evrelendirmesi, ortalama over hacmi veya ortalama uterus hacminde klinik açıdan önemli bir değişim yoktur. Tedavinin başlangıcı ile kıyaslandığında, tedavi sırasında kemik yaşı artış hızında istatistiksel açıdan belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Büyüme hızı, (cm/yıl) tedavi öncesi 0. ay ile 12. ay arasında ve tedavi öncesi 2. 6 ay (7. ay ile 12. ay arası) sırasında belirgin derecede azalmıştır ($p<0.05$). Başlangıç vajinal kanama düzeyindeki hastaların % 28'inde tedavi sırasında kanama günleri sıklığında % 50 ve üzerinde redüksiyon; % 40'ında 6 aylık periyodu aşkın kanamada kesilme ve % 12'sinde 12 aylık periyodu aşkın kanamada kesilme olmuştur.

18 yaş altı çocuklarda advers olayların genel değerlendirilmesi yapıldığında, güvenilirlik ve tolere edilebilirlik ile ilgili bir fikir ileri sürülmez.

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Anastrozolün emilimi hızlıdır. Yavaş elimine edilir.

Emilim:

Anastrozolün absorpsiyonu hızlıdır. Absorpsiyon hızındaki küçük değişikliğin, kararlı plazma konsantrasyonunda klinik olarak anlamlı etkiler oluşturması beklenmez. Yiyecekler hızı hafifçe azaltır ancak absorpsiyon süresini uzatmaz.

Dağılım:

Maksimum plazma konsantrasyonu tipik olarak doz uygulamasından sonra iki saat içinde oluşur (aç karnına). % 90- 95 hastada, anastrozol kararlı plazma konsantrasyonlarına 7 günlük doz uygulamasıyla erişilir. Anastrozolün farmakokinetik parametrelerinin zamana veya doza bağımlı olduğunu gösteren herhangi bir kanıt yoktur. Anastrozolün sadece % 40'ı plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Anastrozol metabolizması N- dealkilasyon, hidroksilasyon ve glukuronidasyon şeklinde olur.

Eliminasyon:

Anastrozol yavaş elimine edilir. Plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 40-50 saattir. Postmenopozal kadınlarda, anastrozol büyük oranda metabolize olur, anastrozolün % 10'undan daha azı 72 saat içinde idrarla değişmeden atılır. Metabolitleri öncelikle idrarla atılır. Plazmadaki en önemli metaboliti olan triazol, aromataz enzimini inhibe etmez.

Puberte jinekomastili erkek çocuklarda, anastrozol hızlı bir şekilde absorbe edilir, büyük ölçüde dağılır ve yaklaşık olarak 2 günlük yarı ömrüyle yavaşça elimine edilir. Anastrozol klerensi erkeklerle oranla kızlarda düşük ve etkisi daha yüksektir. Kızlarda anastrozol geniş bir şekilde dağılır ve yaklaşık olarak 0.8 gün hesaplanan yarı ömrüyle yavaş elimine edilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet

Uygulanabilir değildir.

Yaşlılar

Postmenopozal kadınlarda, anastrozolün farmakokinetiği yaşa bağımlı değildir.

Çocuklar

Çocuklarda farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan gönüllülerde görülen anastrozol oral klirensi, sağlıklı gönüllülerde gözlemlenen değerlerdedir.

Karaciğer yetmezliği

Stabil hepatik sirozu olan gönüllülerde görülen anastrozol oral klirensi, sağlıklı gönüllülerde gözlemlenen değerlerdedir.

5.3.Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut Toksisite

Kemirgenlerle yapılan akut toksisite çalışmalarında oral olarak uygulanan medyan letal doz 100 mg/kg/gün'den, intraperitoneal olarak uygulanan doz ise 50 mg/kg/gün'den fazla olmuştur. Köpekte yapılan bir akut toksisite çalışmasında, letal dozun medyan değeri 45 mg/kg/gün'den daha büyük bulunmuştur.

Kronik toksisite

Çoklu doz toksisite çalışmalarında sıçan ve köpekler kullanılmıştır. Toksisite çalışmalarında anastrozolün etkisiz seviyeleri saptanmamıştır. Düşük (1 mg/kg/gün) ve orta dozlarda (köpek 3 mg/kg/gün, sıçan 5 mg/kg/gün) izlenen etkiler anastrozolün farmakolojik ya da enzim indüksiyonu özelliklerine bağlıdır ve anlamlı toksik veya dejeneratif değişimlerle ilgili değildir.

Mutajenisite

Yapılan genetik toksikoloji çalışmalarında anastrozolün mutajen veya klastojen olmadığı görülmüştür.

Üreme toksikolojisi

Anastrozolün dişi sıçanlara 1 mg/kg/gün oral olarak uygulanması kısırlık görülme sıklığının yükselmesini ve 0.02 mg/kg/gün'lük uygulaması ise pre-implantasyon kaybını oluşturmuştur. Bu etkiler klinik ile ilişkili dozlarda meydana gelmiştir. İnsandaki etki hariç tutulamaz. Bu etkiler bileşiğin farmakolojik etkileri ile ilgilidir ve bileşiğin kesilme periyodundan 5 hafta sonra tamamen geriye döner.

Anastrozolün gebe sıçan ve tavşanlara sırasıyla, 1.0 ve 0.2 mg/kg/gün uygulanması sonucu teratojenik etki oluşmamıştır. Görülen etkiler (sıçanlarda plasenta genişlemesi ve tavşanlarda gebelik oluşmaması) bileşiğin farmakolojisiyle ilgilidir.

Gebeliğin 17. gününden başlayarak doğum sonrası 22. güne kadar 0.02 mg/kg/gün ve daha fazla miktarda anastrozol verilen sıçanların doğurduğu yavruların yaşamları tehlikeye girmiştir. Bu etkiler bileşiğin doğum sırasındaki farmakolojik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Maternal anastrozol tedavisi, yavruların davranış veya reproduktif performansını etkileyecek herhangi bir yan etki meydana getirmemiştir.

Karsinojenisite

Sıçanlarda yapılan iki yıllık onkojenisite çalışması, sadece yüksek dozda (25 mg/kg/gün), dişilerde hepatik neoplazma ve stromal polip, erkeklerde ise tiroid adenomu insidansında artış meydana gelmesi ile sonuçlanmıştır. Bu değişiklikler insanların maruz kaldığı terapötik dozun 100 kat fazlasını temsil eden bir dozda meydana gelmiştir ve hastalara uygulanan anastrozol tedavisi ile klinik açıdan ilgili olamdığı düşünülmektedir.

Fareler üzerinde yapılan iki yıllık onkojenisite çalışması, iyi huylu over tümörü indüksiyonu ve lenforetiküler neoplazma insidanslarında değişme (dişilerde daha düşük sayıda histiositik sarkom, lenfomaya bağlı daha sık ölüm) ile sonuçlanmıştır. Bu değişikliklerin farelere ait spesifik aromataz inhibisyon etkileri olduğu ve hastalara uygulanan anastrozol tedavisiyle klinik açıdan bir ilgisinin bulunmadığı düşünülmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Povidon

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat

Hipromelloz

Makrogol 300

Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

ARİSTU'nun raf ömrü 36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 film tablet içeren PVC/PVDC/Aluminyum blisterlerde.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmelik" lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ONKO İLAÇ SAN. VE TİC A.Ş.

Koşuyolu Cad. No: 34 34718 Koşuyolu, Kadıköy İstanbul

Tel: 0.216. 544 90 00

Faks: 0.216. 545 59 92

8. RUHSAT NUMARASI

132/62

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--