KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
VERİDEX 1 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Anastrozol 1 mg
Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı) 16 mg
Susuz laktoz (sığır sütü kaynaklı) 16 mg
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Beyaz, yuvarlak, bikonveks, iki tarafı düz, çentiksiz film kaplı tabletlerdir

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonları
VERİDEX;
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, estrojen 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 yetmezliğinde doz değişikliği önerilmez.

Pediyatrik popülasyon
Çocuklarda kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4, 5.1 ve 5.2)

Geriyatrik popülasyon
Yaşlılarda doz değişikliği önerilmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

VERİDEX aşağıdaki durumlarda kontrendikedir.

- Premenopozal kadınlarda
- Gebelikte veya laktasyonda
- Ciddi böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi 30 ml/dak.'dan daha az)
- Orta şiddetli veya ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda
- Anastrozole veya VERİDEX'in formülünde bulunan maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda (bkz. Bölüm 6.1)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

VERİDEX'in çocuklarda etkililiği ve güvenliliği saptanmadığından kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Tamoksifen ve estrojen içeren diğer tedaviler, VERİDEX'in farmakolojik etkisini ortadan kaldıracağından VERİDEX'le beraber uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Premenopozal kadınlarda VERİDEX kullanılmamalıdır. Kuşku varsa, tedaviden önce hastanın menopozda olduğu laboratuvar testleri ile kesinleştirilmelidir (luteinize edici hormon [LH], folikül stimüle edici hormon [FSH] ve / veya östradiol seviyeleri).

VERİDEX'in orta şiddetli veya ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda veya ciddi böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi 30 ml/dak.'dan daha az), güvenli kullanımını destekleyecek herhangi bir veri yoktur.

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

VERİDEX dolaşımdaki estrojen seviyelerini düşürdüğünden, kemik mineral yoğunluğunun azalması ile bağlantılı olarak olası kırık riskinde artışa neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).Osteoporozlu veya osteoporoz riski taşıyan kadınların, tedavinin başlangıcında ve sonrasında düzenli aralıklarla kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmeleri gerekir. Osteoporoz için tedavi veya profilaksi uygun şekilde başlatılmalı ve dikkatle izlenmelidir. Post menopozal kadınlarda bifosfonatların kullanımlarının anastrozolün sebep olabileceği daha fazla kemik mineral kaybını durdurabileceği dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

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

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Anastrozol CYP 1A2, 2C8/9 ve 3A4'ü *in vitro* olarak inhibe eder. Antipirin ve varfarin ile yapılan klinik çalışmalar, 1 mg'lık anastrozolün antipirin ve R- ve S-varfarinin metabolizmasını anastrozolün diğer ilaçlar ile beraber kullanılmasının, sitokrom P 450 aracılığı ile klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimlerine neden olmasının beklenmediğini de içeren belirgin bir şekilde inhibe etmediğini göstermektedir.

Anastrozolün metabolizmasını bağdaştırıcı enzimler tanımlanmamıştır. Spesifik olmayan inhibitor CYP enzimlerinden simetidin, anastrozolün plazma konsantrasyonlarını etkilememektedir. Potent CYP inhibitörlerinin etkisi bilinmemektedir.

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

Tamoksifen ve estrojen içeren diğer tedaviler, VERİDEX 'in farmakolojik etkisini ortadan kaldıracağından VERİDEX'le beraber uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Premenopozal kadınlarda kontrendike olduğundan uygulanabilir değildir.

Gebelik dönemi
VERİDEX gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi
VERİDEX emziren kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite
İnsanlarda doğurganlık üzerine anastrozolün etkileri incelenmemiştir. Hayvanlar üzerindeki çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
VERİDEX, hastaların araç ve makine kullanma yeteneğini azaltmaz. Buna rağmen VERİDEX 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 meme kanserli 9366 postmenopozal kadınla 5 yıl yürütülmüş büyük bir faz III çalışmada (Tek Başına veya Kombinasyon Halinde Anastrozol Tamoksifen (ATAC) çalışması) rapor edilen advers olaylardan hesaplanmıştır.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda sıklık şeklinde listelenmiştir.
Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). En sık rapor edilenler baş ağrısı, sıcak basması, bulantı, döküntü, artralji ve eklem sertliğidir.

Sistem Organ Sınıfı ve frekansı ile advers reaksiyonlar		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Anoreksi Hiperkolesterolemi
	Yaygın olmayan	Hiperkalsemi (paratiroid hormonunda artışla birlikte ya da artış olmaksızın)
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Başağrısı
	Yaygın	Somnolans Karpal tünel sendromu* Duysal bozukluklar (parestezi, tat kaybı ve tat bozuklukları dahil)
Vasküler hastalıklar	Çok yaygın	Sıcak basması
Gastrointestinal hastalıkları	Çok yaygın	Bulantı
	Yaygın	İshal Kusma
Hepato-bilier hastalıkları	Yaygın	Alkalen fosfataz, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotranferaz seviyelerinde artış
	Yaygın olmayan	Gama-GT ve bilirübin seviyelerinde artış, hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Deri döküntüsü
	Yaygın	Saç incelmesi(alopesi) Alerjik reaksiyonlar
	Yaygın olmayan	Ürtiker
	Seyrek	Eritema multiforme, anaflaktoid reaksiyonlar, kutanöz vaskulit (Henoch-Schönlein Purpura)**
	Çok seyrek	Stevens-Johnson sendromu, anjiyoödem
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın	Artralji/eklem sertliği, artrit, osteoporoz
	Yaygın	Kemik ağrısı, miyalji
	Yaygın olmayan	Tetik parmak
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın	Vajinal kuruluk, Vajinal kanama***
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Asteni

*Karpal Tünel Sendromu olayları, klinik çalışmalarda anastrozol tedavisi alan hastalarda,

tamoksifen alan hastalardan sayıca daha fazla bildirilmiştir. Ancak, bu olayların büyük çoğunluğu bu koşulun gelişmesine yönelik tanımlanabilir risk faktörleri olan hastalarda oluşmuştur.
**ATAC'de kutanöz vaskülit ve Henoch-Schönlein purpura gözlemlenmediğinden, bu olayların sıklık kategorisi, nokta tahmininin en kötü değerine dayalı olarak "Nadir" (≥ % 0,01 ve <% 0,1) olarak düşünülebilir.
*** Çoğunlukla daha önce hormonal bir tedavinin uygulandığı ileri evre meme kanserli hastalarda mevcut hormon tedavisinden anastrozol 'e geçildikten sonra ilk birkaç haftada, yaygın olarak vajinal kanama rapor edilmiştir. Eğer kanama devam ederse daha ileri bir değerlendirme düşünülmelidir.

VERİDEX, dolaşımdaki estrojen 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 olayların sıklıkları, 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)
Duygu durum 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 el bileği/Colles kırıkları	133 (%4,3)	91 (%2,9)
El bileği/Colles kırıkları	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)
Vajinal 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)
Vajinal 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)	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. Anastrozolde gözlenen oran, aynı yaşlardaki postmenopozal popülasyonlarda bildirilen sınırlar içerisindedir. Osteoporoz insidansı, anastrozol ile tedavi edilen hastalarda %10,5, tamoksifen ile tedavi edilen hastalarda %7,3'tür.

ATAC çalışmasındaki anastrozol kullanan hastalarda görülen kırık ve osteoporoz oranlarının tamoksifenin koruyucu bir etkisini mi, anastrozolün spesifik bir etkisini mi yoksa beraberce her ikisini mi yansıttığı, belirlenmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

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. Anastrozol yüksek olarak proteine bağlanmadığından diyaliz işlemi faydalı olabilir. Yaşamsal bulguların sık aralıklarla izlenmesi ve hastanın yakın takibe alınması şeklinde genel destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ
5.1. Farmakodinamik Özellikleri
Farmakoterapötik grup: Enzim inhibitörleri
ATC Kodu: L02B G03

Anastrozol güçlü ve seçiciliği yüksek bir non-steroidal aromataz inhibitörüdür. Postmenopozal kadınlarda, estradiol başlıca periferik dokularda androstenedionun 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 adrenokortikotropikhormon (ACTH) testi ile ölçülerek saptanmıştır. Bu nedenle ilave kortikoid verilmesi gerekmemektedir.

Erken evre meme kanserinde primer adjuvan tedavi
Operabl meme kanseri olan 9366 postmenopozal kadında yapılan büyük bir faz III çalışmada, 5 yıl süreyle kullanılan anastrozolün, hastalıksız sağkalımın tamoksifenden istatistiksel olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir. Prospektif olarak belirlenmiş, hormon reseptörü-pozitif olan popülasyonda ise anastrozolün, hastalıksız sağkalım bakımından tamoksifenden daha fazla etkili olduğu gözlenmiştir.

Anastrozol ile nüks gelişinceye kadar geçen süre tamoksifenden, istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun bulunmuştur. Anastrozol lehine olan bu farkın, hem ITT (İntention To Treat) popülasyonunda hem de hormon reseptörü-pozitif popülasyonda, hastalıksız sağkalım bakımından mevcut farktan da fazla olduğu görülmüştür.

Anastrozol ile uzak metastazlar gelişinceye kadar geçen süre tamoksifenden, istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzundur.

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

Etkililik sonlanım noktası	**Olay sayısı (sıklığı)**			
	ITT popülasyonu		**Hormon reseptörü-pozitif tümör durumu**	
	Anastrozol (N=3125)	**Tamoksifen (N=3116)**	**Anastrozol (N = 2618)**	**Tamoksifen (N=2598)**
Hastalıksız sağkalım[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	

Uzak hastalıksız sağkalım[b]	**500 (16)**	**530 (17)**	**370 (14,1)**	**394 (15,2)**
Nispi risk	0,94		0,93	
2-taraflı %95 güven aralığı	0,83-1,06		0,8-1,07	
p-değeri	0,285		0,2838	
Nüks gelişinceye kadar geçen süre[c]	**402 (12,9)**	**498 (16)**	**282 (10,8)**	**370 (14,2)**
Nispi risk	0,79		0,74	
2-taraflı %95 güven aralığı	0,7-0,9		0,64-0,87	
p-değeri	0,0005		0,0002	
Uzak nüks gelişinceye kadar geçen süre[d]	**324 (10,4)**	**375 (12)**	**226 (8,6)**	**265 (10,2)**
Nispi risk	0,86		0,84	
2-taraflı %95 güven aralığı	0,74-0,99		0,7-1	
p-değeri	0,0427		0,0559	
Karşı memede primer kanser gelişimi	**35(1,1)**	**59(1,9)**	**26 (1)**	**54(2,1)**
Olasılık oranı	0,59		0,47	
2-taraflı %95 güven aralığı	0,39-0,89		0,3-0,76	
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	
2-taraflı %95 güven aralığı	0,85-1,12		0,83-1,14	
p-değeri	0,7142		0,7339	

[a] Hastalıksız 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.
[b] Uzak hastalıksız sağkalım, uzak nükslerin ilk defa görülmesine veya (herhangi bir nedene bağlı) ölüme kadar geçen süredir.
[c] Nüks 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.
[d] Uzak nüks gelişinceye kadar geçen süre, uzak nükslerin ilk defa görülmesine veya (meme kanserine bağlı) ölüme kadar geçen süredir.
[e] Ölen hasta 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, etkililik ve güvenlilik yönünden tek başına verilen tamoksifen ile benzer bulunmuştur.

Adjuvan tamoksifen ile tedavi edilmiş pozitif hormon-reseptör erken invazif evre meme kanseri hastalarının adjuvan tedavisi

Hormon reseptörü pozitif erken evre 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 (Avusturya Meme ve Kolorektal Kanser Çalışma Grubu (ABCSG) 8) tamoksifen kullanmayı bırakıp anastrozol kullanmaya başlayan kadınlardaki hastalıksız sağkalım, medyan 24 aylık izleme sonrasında tamoksifene devam edenlerden daha fazla 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 çok düşük olmuş ve anastrozol, sayısal olarak avantajlı bulunmuştur. Genel sağkalım, iki tedavi grubunda benzer bulunmuştur.

Çalışma ABCSG 8 sonlanım noktası ve sonuçların özeti

Etkililik sonlanım noktası	**Olay sayısı (sıklığı)**	
	Anastrozol (N=1297)	**Tamoksifen (N=1282)**
Hastalıksız sağkalım	65 (5)	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	
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	0,09	
Genel sağkalım	43 (3,3)	45 (3,5)
Nispi risk	0,96	
2-taraflı %95 güven aralığı	0,63-1,46	
p-değeri	0,84	

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

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

Kemik mineral yoğunluğu (BMD)
Bifosfonat risedronat ile anastrozol çalışması (SABRE)
Faz III/IV SABRE çalışmasında, hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanserine sahip 234 postmenopozal kadın, mevcut kırılganlık kırılma riskine göre düşük, orta ve yüksek risk grupları olmak üzere sınıflara ayrılmış ve 1 mg/gün anastrozol ile tedavi başlatılmıştır. Primer etkililik parametresi DEXA tarama kullanılarak bel omurgası kemik yoğunluğunun analizi olmuştur. Tüm hastalar vitamin D 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 sonlanım noktası 12 ayda bel omurgası kemik kütlesi yoğunluğunda, başlangıca göre değişimdir.

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

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

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 çalışmadadır. 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 kısa süredir jinekomastili 36 pubertal erkekte günde 1 mg anastrozol ile yapılan açık uçlu, çoğul dozlu farmakokinetik çalışmadır. Sekonder amaçlar hasta tolerabilitesi ve güvenliliği ile tedavinin 1. günü ile 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 Sendromu çalışması
Çalışma 0046, McCune Albright sendromuna (MAS) sahip 28 kızda (2 yaş ila ≤10) yapılan uluslar arası, çok merkezli, açık uçlu araştırma çalışmasıdır. Primer amaç MAS hastalarında anastrozol 1 mg/gün ile tedavinin güvenliliği ve etkililiğini değerlendirmektir. Çalışma tedavisinin etkililiğinde, 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 değerlendirmesi yapıldığında, güvenlilik ve tolere edilebilirlik ile ilgili bir fikir ileri sürülemez.

5.2. Farmakokinetik Özellikleri

Emilim
Anastrozolün absorbsiyonu hızlıdır. Absorbsiyon hızındaki küçük değişikliğin, kararlı plazma konsantrasyonunda klinik olarak anlamlı etkiler oluşturması beklenmez. Yiyecekler absorbsiyon hızını hafifçe azaltır ancak süresini uzatmaz.

Dağılım
Maksimum plazma konsantrasyonu tipik olarak doz uygulanmasından 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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet
Uygulanabilir değildir.

Yaşlılar
Postmenopozal kadınlarda, anastrozolün farmakokinetiği yaşa bağımlı değildir.

Pediyatrik popülasyon
Çocuklarda farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.

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

Karaciğer yetmezliği
Stabil hepatik sirozu olan gönüllülerde görülen anastrozol oral klerensi, sağlıklı gönüllülerde gözlemlenen değerlerdedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut Toksisite
Kemirgenlerle yapılan akut toksisite çalışmalarında oral olarak uygulanan medyan letal doz l00 mg/kg/gün'den, intraperitoneal olarak uygulanan doz ise 50 mg/kg/gün'den fazla olmuştur. Köpekte yapılan bir oral akut toksisite çalışmasında, letal dozun medyan değeri 45mg/kg/gün'den daha büyük bulunmuştur.

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

Mutajenite
Yapılan genetik toksikoloji çalışmalarında anastrozolün mutajen veya klastojen olmadığı görülmüştür.

Üreme Toksikolojisi
Bir doğurganlık çalışmasında, yeni sütten kesilmiş erkek sıçanlara, içme suyu vasıtasıyla 10 hafta süreyle 50 veya 400 mg / l doz anastrozol verilmiştir. Ortalama plazma konsantrasyonları

sırasıyla 44,4 (± 14,7) ng / ml ve 165 (± 90) ng / ml olarak ölçülmüştür. Çiftleşme indeksleri, her iki doz grubunda da olumsuz etkilenirken, doğurganlığın azalması yalnızca 400 mg / l doz seviyesinde belirgin olduğu görülmüştür. Tüm çiftleşme ve doğurganlık parametreleri 9 haftalık tedavi gerektirmeyen iyileşme periyodu sonrasında kontrol grubu değerlerine benzer olduğu için azalma geçicidir.

Anastrozolün dişi sıçanlara 1 mg/kg/gün oral olarak uygulanması kısırlık görülme sıklığının yükselmesini ve 0,02 mg/kg/gün'lük uygulanması ise pre-implementasyon kaybını oluşturmuştur. Bu etkiler klinik ile ilişkili dozlarda meydana gelmiştir. İnsandaki etki hariç tutulamaz. Bu etkiler bileşiğin farmakolojisiyle ilgilidir ve bileşiğin kesilme periyodundan 5 hafta sonra tamamen geriye döner.

Anastrozolün gebe sıçan ve tavşanlara sırasıyla 1 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 üzerindeki farmakolojik etkisiyle ilgilidir. Maternal anastrozol tedavisi, yavruların davranış veya reprodüktif performansını etkileyebilecek herhangi bir yan etki meydana getirmemiştir.

Karsinojenisite
Sıçanlar üzerinde yapılan iki yıllık onkojenisite çalışması, sadece yüksek dozda (25 mg/kg/gün), dişilerde hepatik neoplazma ve uterin 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 olmadığı 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 BİLGİLER

6.1. Yardımcı maddeler

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)
Laktoz anhidrus (susuz laktoz) (sığır sütü kaynaklı)
Sodyum nişasta glikolat
Mikrokristalin selüloz (Avicel PH-102)
Kolloidal silikon dioksit (Anhidrus)
Magnezyum stearat
Opadry 04F58804 Beyaz (film kaplama):

Hipromelloz E464
Titanyum dioksit E171
Makrogol E1621

6.2. Geçimsizlik
Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın yapısı ve içeriği
PVC Alu blister ambalajlarda her bir karton kutu 28 film tablet içerir.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
34303 No:1 Küçükçekmece/İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI
247/10

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsatlandırma tarihi: 24.12.2012
Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ