

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ansyn 1 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg anastrozola.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 93 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, filmsko obložene, okrogle, bikonveksne tablete z vtisnjenim napisom »ANA« in »1« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ansyn je indicirano za:

- Zdravljenje napredovalega raka, pozitivnega za hormonski receptor, dojke pri ženskah v pomenopavzi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek anastrozola za odrasle, vključno s starejšimi osebami, je ena tableta 1 mg, enkrat na dan.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Uporaba anastrozola pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva, ker ni zadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zmanjšano delovanje ledvic

Pri bolnicah z blago ali zmerno zmanjšanim delovanjem ledvic odmerka zdravila ni treba prilagajati. Pri bolnicah s hudo okvaro ledvic je treba anastrozol uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Zmanjšano delovanje jeter

Pri bolnicah z blagim obolenjem jeter odmerka zdravila ni treba prilagajati. Pri bolnicah z zmerno do hudo okvaro jeter je priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Ansyn je treba jemati peroralno.

4.3 Kontraindikacije

Anastrozol je kontraindiciran pri:

- nosečnicah in doječih materah
- bolnicah z znano preobčutljivostjo za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Anastrozola se ne sme uporabljati pri ženskah pred menopavzo. Menopavzo je treba ugotoviti biokemično (koncentracija luteinizirajočega hormona [LH], folikle stimulirajočega hormona [FSH] in/ali estradiola) pri vsaki bolnici, pri kateri obstaja dvom o menopavzalnem stanju. Ni podatkov, ki bi podpirali uporabo anastrozola z analogi LHRH.

Izoginiti se je treba sočasni uporabi anastrozola in tamoksifena ali zdravljenj, ki vključujejo estrogen, ker to lahko zmanjša farmakološko delovanje anastrozola (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Vpliv na mineralno gostoto kosti

Anastrozol zmanjša koncentracijo estrogena v obtoku, zato lahko zmanjša mineralno gostoto kosti in tako poveča tveganje zlomov (glejte poglavje 4.8).

Ženske z osteoporozo ali tveganjem zanjo morajo na začetku zdravljenja in pozneje v rednih presledkih opraviti formalno oceno mineralne gostote kosti. Zdravljenje ali profilakso osteoporoze je treba začeti, kot je ustrezno, in jo natančno nadzirati. Uporaba specifičnih zdravil, npr. difosfonatov, lahko prepreči nadaljnje zmanjševanje mineralne gostote kosti, ki jo pri ženskah po menopavzi povzroči anastrozol, zato pride v poštev (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

Anastrozol ni raziskan pri bolnicah z rakom dojke in zmerno ali hudo okvaro jeter. Izpostavljenost anastrozolu je lahko pri osebah z okvaro jeter večja (glejte poglavje 5.2); pri bolnicah z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba anastrozol uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje mora temeljiti na oceni koristi in tveganja za vsako posamezno bolnico.

Okvara ledvic

Anastrozol ni raziskan pri bolnicah z rakom dojke in hudo okvaro ledvic. Pri bolnicah s hudo okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 30 ml/min) se izpostavljenost anastrozolu ne poveča (glejte poglavje 5.2); pri bolnicah s hudo okvaro ledvic je treba anastrozol uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Uporaba anastrozola pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva, ker varnost in učinkovitost njegove uporabe pri tej skupini bolnikov nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1).

Uporaba anastrozola ni priporočljiva pri dečkih s pomanjkanjem ravnega hormona v kombiniranem zdravljenju z ravnim hormonom. V glavnem kliničnem preskušanju učinkovitost ni bila dokazana in varnost ni bila ugotovljena (glejte poglavje 5.1). Anastrozola se ne sme uporabljati pri deklicah s pomanjkanjem ravnega hormona v kombiniranem zdravljenju z ravnim hormonom, ker anastrozol zmanjša nivo estradiola. Dolgoročni podatki o varnosti pri otrocih in mladostnikih niso na voljo.

Preobčutljivost na laktozo

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Anastrozol *in vitro* zavira CYP 1A2, 2C8/9 in 3A4. Klinične študije z antipirinom in varfarinom so pokazale, da anastrozol v odmerku 1 mg ni bistveno zavrl presnove antipirina ali R- in S-varfarina. Glede na to ni verjetno, da bi sočasna uporaba anastrozola in drugih zdravil povzročila klinično pomembna medsebojna delovanja zdravil zaradi vpletenosti encimov CYP.

Encimi, s katerimi se presnovi anastrozol, niso ugotovljeni. Cimetidin, ki je šibek in nespecifičen zaviralec encimov CYP, ni vplival na koncentracijo anastrozola v plazmi. Učinek močnih zaviralcev CYP ni znan.

Ni dokazov o klinično pomembnih interakcijah pri bolnikih, ki so poleg anastrozola prejeli tudi druga običajno predpisana zdravila. Klinično pomembnih medsebojnih delovanj z difosfonati ni bilo (glejte poglavje 5.1).

Izoginiti se je treba sočasni uporabi anastrozola in tamoksifena ali zdraviljenj, ki vključujejo estrogen, ker to lahko zmanjša farmakološko delovanje anastrozola (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi anastrozola pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Anastrozol je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

O uporabi anastrozola med obdobjem dojenja ni podatkov. Anastrozol je med obdobjem dojenja kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Učinki anastrozola na plodnost pri človeku niso raziskani. Študije na živalih so pokazale reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji

Anastrozol nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost bolnic za vožnjo ali upravljanje s stroji. Ker pa so med uporabo anastrozola poročali o splošni oslabeledosti in zaspanosti, je potrebna previdnost pri vožnji in upravljanju s stroji, dokler sta ta simptoma prisotna.

4.8 Neželene učinki

Naslednja preglednica prikazuje neželene učinke iz kliničnih preskušanj, postmarketinških študij in spontanah poročil. Razen če ni določeno, so bile kategorije pogostnosti izračunane iz števila poročenih neželenih dogodkov v veliki študiji faze III, izvedene pri 9.366 ženskah po menopavzi z rakom dojke, ki so imele operabilnega raka dojke in so pet let prejemale adjuvantno zdravljenje (ATAC študija [anastrozol, tamoksifen, posamezno ali skupaj]).

Spodaj naštetih neželenih učinkih so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu (SOC). Skupine pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). Najpogosteje opisani neželeni učinki so bili glavobol, valovi vročine, navzea, izpuščaji, artralgijska, togost sklepov, artritis in astenija.

Preglednica 1 Neželene učinki po organskih sistemih in pogostnosti

Neželene učinki po organskih sistemih in pogostnosti		
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	anoreksija, hiperholesterolemija
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol

	Pogosti	zaspanost, sindrom karpalnega kanala*
Žilne bolezni	Zelo pogosti	vročinski oblivi
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea
	Pogosti	driska, bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	povečanje vrednosti alkalnih fosfatov, alanin aminotransferaz in aspartat aminotransferaz
	Občasni	povečanje vrednosti gama glutamiltransferaz in bilirubina, hepatitis
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	izpuščaj
	Pogosti	redčenje las (alopecija); alergijske reakcije
	Občasni	koprivnica
	Redki	multiformni eritem, anafilaktoidna reakcija, kožni vaskulitis (vključno z nekaterimi primeri Henoch-Schönleinove purpore)**
	Zelo redki	Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgijska/togost sklepov, artritis, osteoporoza
	Pogosti	bolečine v kosteh
	Občasni	zaskočeni prst
Motnje reprodukcije in dojk	Pogosti	suhost nožnice, krvavitev iz nožnice***
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	astenija

* Med osebami, ki so v kliničnih preskušanjih prejemale anastrozol, so bili primeri sindroma karpalnega kanala opisani v večjem številu kot med osebami, zdravljenimi s tamoksifenom. Vendar se je večina teh primerov pojavila pri bolnicah s prepoznavnimi dejavniki tveganja za pojav te motnje.

** Ker kožnega vaskulitisa in Henoch-Schönleinove purpore v ATAC niso zabeležili, je mogoče njuno pogostnost na podlagi najbolj neugodne vrednosti točkovne ocene oceniti kot "redko" ($\geq 0,01\%$ in $< 0,1\%$).

*** Pogosto so poročali o krvavitvah iz nožnice, predvsem pri bolnicah z napredovalim rakavim obolenjem dojk, v obdobju prvih nekaj tednov po prehodu z obstoječega hormonskega zdravljenja na zdravljenje z anastrozolum. Če krvavitev ne preneha, je treba premisliti o izvedbi nadaljnjih preiskav.

V spodnji preglednici je navedena pogostnost pojavljanja izbranih neželenih učinkov v študiji ATAC po mediano 68-mesečnem spremljanju, ne glede na vzročno povezavo, o katerih so poročale bolnice, ki so prejemale zdravilo v raziskovalne namene in do 14 dni po prenehanju zdravljenja v raziskovalne namene.

Preglednica 2 Vnaprej opredeljeni neželeni učinki v študiji ATAC

Neželeni učinek	Anastrozol (n=3.092)	Tamoksifen (n=3.094)
Vročinski oblivi	1.104 (35,7 %)	1.264 (40,9 %)
Bolečine v sklepih/togost sklepov	1.100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Motnje razpoloženja	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Utrujenost/splošna oslabelost	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Slabost in bruhanje	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Zlomi	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Zlomi hrbtenice, kolka ali zapestja/Collesov	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)

Neželeni učinek	Anastrozol (n=3.092)	Tamoksifen (n=3.094)
zlom		
Zapestje/Collesovi zlomi	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Zlomi hrbtenice	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Zlomi kolka	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Katarakta	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Krvavitve iz nožnice	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Ishemično kardiovaskularno obolenje	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Angina pectoris	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Miokardni infarkt	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Obolenja koronarnih arterij	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Ishemija miokarda	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Izcedek iz nožnice	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Katerikoli primer venske tromboembolije	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Primeri globoke venske tromboembolije vključno s PE (pljučni embolizem)	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Primeri cerebrovaskularne ishemije)	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Rak endometrija	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Po povprečnem času spremljanja bolnic, ki je znašal 68 mesecev, so zabeležili naslednje pogostnosti zlomov: 22 na 1.000 bolnic-let v skupini, ki je jemala anastrozol oziroma 15 na 1.000 bolnic-let v skupini, ki je jemala tamoksifen. Ugotovljene pogostnosti zlomov, v skupini, ki se je zdravila z anastrozolum, so podobne razponu, o katerem so poročali pri enako stari populaciji v obdobju po menopavzi. Pogostnost pojavljanja osteoporoze je pri bolnicah, ki so se zdravile z anastrozolum, znašala 10,5 %, pri tistih, ki so se zdravile s tamoksifenom, pa 7,3 %.

Ni bilo ugotovljeno, ali pogostnosti zlomov in pojavov osteoporoze, ki so jih ugotovili v raziskavi ATAC pri bolnicah, ki so prejemale anastrozol, odražajo zaščitni učinek tamoksifena, svojstveni učinek anastrozola ali obojega.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana Faks: + 386 (0)1 434 76 46 e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Kar zadeva nenamerno preveliko odmerjanje, so klinične izkušnje omejene. V študijah na živalih so ugotovili, da je akutna toksičnost anastrozola majhna.

V kliničnih preizkušanjih so uporabili različne odmerke anastrozola, vse do 60 mg v enkratnem odmerku pri zdravih moških prostovoljcih in do 10 mg na dan pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke; te odmerke so v raziskavo vključene osebe dobro prenašale. Enkratni odmerek anastrozola, ki bi povzročil življenjsko nevarne simptome, ni bil ugotovljen.

Specifičnega antidota pri prevelikem odmerjanju ni, zdravljenje mora biti simptomatsko.

Pri odpravljanju posledic prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost, da je prišlo do zaužitja več različnih snovi. Če je bolnik priseben, se lahko izzove bruhanje. Dializa bi lahko bila v pomoč, ker anastrozol ni v večjem obsegu vezan na beljakovine. Indicirani so splošni podporni ukrepi, vključno s pogostimi preverjanji življenjskih funkcij in skrbnim opazovanjem bolnice.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci encimov, Oznaka ATC: L02B G03

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Anastrozol je močan in zelo selektiven nesteroidni zaviralec aromataze. Pri ženskah po menopavzi nastaja estradiol predvsem s pretvorbo androstendiona v estron preko aromataznega encimskega kompleksa v perifernih tkivih. Estron se nato pretvori v estradiol. Pokazalo se je, da ima zmanjšanje koncentracij estradiola v obtoku ugoden učinek pri ženskah z rakom na dojki.

Z uporabo zelo občutljivega postopka so ugotovili, da je anastrozol v odmerku 1 mg na dan pri ženskah po menopavzi zmanjšal koncentracijo estradiola za več kot 80 %.

Anastrozol nima nobenega progestagenega, androgenega ali estrogenega učinka.

Dnevni odmerki anastrozola do 10 mg nimajo nikakršnega vpliva na izločanje kortizola ali aldosterona, kar so pokazale meritve pred standardnim testom z adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) in po njem. Zato dodatno dajanje kortikoidov ni potrebno.

Klinična učinkovitost in varnost

Napredovali rak dojke

Zdravljenje prve izbire pri ženskah z napredovalim rakom dojke

Za oceno učinkovitosti anastrozola v primerjavi s tamoksifenom kot zdravilom prve izbire pri ženskah po menopavzi, ki so imele raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji ali lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke z neznanim stanjem hormonskih receptorjev, sta bili opravljeni dve dvojno slepi, kontrolirani klinični študiji s podobnim načrtom (študija 1033IL/0030 in študija 1033IL/0027). Skupaj 1.021 bolnic so randomizirali na zdravljenje z 1 mg anastrozola enkrat na dan ali 20 mg tamoksifena enkrat na dan. V obeh preskušanjih so bili primarni opazovani dogodki čas do napredovanja tumorja, objektivni delež odziva tumorja in varnost.

Glede primarnih opazovanih dogodkov je študija 1033IL/0030 pokazala statistično značilno prednost anastrozola pred tamoksifenom za čas do napredovanja tumorja (razmerje ogroženost [ROg] 1,42, 95 % interval zaupanja [IZ] [1,11, 1,82]. Mediani čas do napredovanja je bil z anastrozolum 11,1 meseca in s tamoksifenom 5,6 meseca, $p = 0,006$); objektivni delež odziva tumorja je bil z anastrozolum in tamoksifenom podoben. Študija 1033IL/0027 je pokazala, da sta anastrozol in tamoksifen dosegla podoben delež objektivnega odziva tumorja in časa do napredovanja tumorja. Rezultati sekundarnih opazovanih dogodkov so potrjevali rezultate primarnih opazovanih dogodkov. Smrti je bilo v terapevtskih skupinah obeh preskušanj premalo, da bi bilo mogoče sklepati o razliki v celokupnem v preživetju.

Zdravljenje druge izbire pri ženskah z napredovalim rakom dojke

Anastrozol so raziskali v dveh kontroliranih kliničnih preskušanjih (študija 0004 in študija 0005) pri ženskah po menopavzi z napredovalim rakom dojke, ki jim je bolezen po zdravljenju s tamoksifenom (zaradi napredovalega ali zgodnjega raka dojke) napredovala. Skupaj 764 bolnic so randomizirali bodisi na enkratni dnevni odmerek 1 mg ali 10 mg anastrozola ali na 40 mg megestrolacetata štirikrat na dan. Primarni spremenljivki učinkovitosti sta bili čas do napredovanja in objektivni delež odziva. Izračunani so bili tudi delež dolgotrajno stabilne bolezni (več kot 24 tednov), delež napredovanj in preživetje. V nobeni študiji ni bilo značilnih razlik med terapevtskima krakoma, kar zadeva kateri koli parameter učinkovitosti.

Mineralna gostota kosti

V študiji III./IV. faze SABRE (*Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate*) so 234 žensk po menopavzi z zgodnjim rakom dojke in pozitivnimi hormonskimi receptorji, ki so bile predvidene za zdravljenje z anastrozolum 1 mg/dan, stratificirali v skupine z majhnim, zmernim in velikim tveganjem glede

na njihovo obstoječe tveganje za zlom zaradi krhkosti. Primarni parameter učinkovitosti je bila analiza gostote kosti v ledveni hrbtenici s slikanjem DEXA. Vse bolnice so prejemale zdravljenje z vitaminom D in kalcijem. Bolnice v skupini z majhnim tveganjem so dobile samo anastrozol (n = 42), bolnice v skupini z zmernim tveganjem so randomizirali na anastrozol in risedronat 35 mg enkrat na teden (n = 77) ali na anastrozol in placebo (n = 77), bolnice v skupini z velikim tveganjem pa so dobile anastrozol in risedronat 35 mg enkrat na teden (n = 38). Primarni opazovani dogodek je bila sprememba gostote kosti v ledveni hrbtenici po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščem.

Glavna analiza po 12 mesecih je pokazala, da se bolnicam z zmernim do velikim tveganjem za zlome zaradi krhkosti gostota kosti (ocenjena s mineralno gostoto kosti v ledveni hrbtenici s slikanjem DEXA) ni zmanjšala, če so bile zdravljenje z anastrozolum 1 mg/dan v kombinaciji z risedronatom 35 mg enkrat na teden.

Poleg tega je bilo v skupini z majhnim tveganjem, ki je dobivala samo anastrozol 1 mg/dan, opazno zmanjšanje mineralne gostote kosti, ki pa ni bilo statistično značilno. Ti izsledki so se odrazili na sekundarni spremenljivki učinkovitosti, spremembi celotne mineralne gostote kosti v kolku po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščem.

Ta študija dokazuje, da pride pri ženskah po menopavzi, ki imajo zaradi zgodnjega raka dojke predvideno zdravljenje z anastrozolum, v poštev uporaba difosfonatov za obvladanje morebitnega zmanjšanja mineralne gostote kosti.

Pediatrična populacija

Anastrozol ni indiciran za uporabo pri otrocih in mladostnikih. V proučevanih pediatričnih populacijah njegova učinkovitost ni bila ugotovljena (glejte spodaj). Število zdravljenih otrok je bilo premajhno, da bi omogočalo zanesljivo sklepanje o varnosti. Podatkov o morebitnih dolgoročnih učinkih zdravljenja z anastrozolum pri otrocih in mladostnikih ni (glejte tudi poglavje 5.3).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveznosti po predložitvi rezultatov študij anastrozola pri eni ali več podskupinah pediatrične populacije z nizko rastjo zaradi pomanjkanja ravnega hormona, testotoksikoza, ginekomastijo in McCune-Albrightovim sindromom (glejte poglavje 4.2).

Nizka rast zaradi pomanjkanja ravnega hormona

V randomizirani, dvojno slepi, multicentrični študiji so ocenili 52 dečkov v puberteti (starih od vključno 11 do vključno 16 let) s pomanjkanjem ravnega hormona, ki so od 12 do 36 mesecev prejemali anastrozol 1 mg/dan ali placebo v kombinaciji z ravnim hormonom. Samo 14 preiskovancev, ki so dobivali anastrozol, je dokončalo 36 mesecev študije.

V primerjavi s placebom niso ugotovili nobene statistično značilne razlike pri z rastjo povezanih sledečih parametrih: predvideni odrasli višini, višini, standardnih odklonih višine (Z-vrednosti) in hitrosti rasti. Končni podatki o višini niso bili na voljo. Število zdravljenih otrok je bilo sicer premajhno za zanesljive sklepe o varnosti, vendar so v kraku z anastrozolum v primerjavi s placebom opazili večji delež zlomov in trend k zmanjšani mineralni kostni gostoti.

Testotoksikoza

V odprti, neprimerjalni, multicentrični študiji so ocenili 14 bolnikov moškega spola (starih od 2 do 9 let) z družinsko, na moške omejeno prezgodnjo puberteto (znano tudi kot testotoksikoza), zdravljenih s kombinacijo anastrozola in bikalutamida. Primarni cilj je bila ocena učinkovitosti in varnosti te kombinirane sheme v 12-mesečnem obdobju. Dvanajstmesečno kombinirano zdravljenje je dokončalo 13 od 14 vključenih bolnikov (enega bolnika niso uspeli spremljati). Po 12 mesecih zdravljenja ni bilo nobene statistično značilne razlike v hitrosti rasti glede na hitrost rasti v 6 mesecih pred vstopom v študijo.

Študije ginekomastije

Preskušanje 0006 je bilo randomizirana dvojno slepa multicentrična študija 82 pubertetnih dečkov (starih od 11 do 18 let, vključno) z več kot 12 mesecev trajajočo ginekomastijo, ki so do 6 mesecev dobivali anastrozol

1 mg/dan ali placebo vsak dan. Med skupino, zdravljeno z 1 mg anastrozola, in skupino, ki je dobivala placebo, niso ugotovili značilne razlike v številu bolnikov, ki se jim je po 6 mesecih zdravljenja volumen dojk zmanjšal za 50 % ali več.

Preskušanje 0001 je bila odprta, več odmerna študija farmakokinetike zdravila anastrozol 1 mg/dan pri 36 pubertetnih dečkih z ginekomastijo, ki je trajala manj kot 12 mesecev. Sekundarni cilji so bili ocena deleža bolnikov z zmanjšanjem izračunanega volumna obeh dojk skupaj za vsaj 50 % v primerjavi z izhodiščem od 1. dne in po 6 mesecih študije, prenašanje zdravila in varnost. Po 6 mesecih so zmanjšanje celotnega volumna prsi za 50 % ali več opazili pri 56 % (20/36) dečkov.

Študija McCune-Albrightovega sindroma

Preskušanje 0046 je bilo mednarodno, multicentrično, odprto eksplorativno preskušanje anastrozola pri 28 deklicah (starih od 2 do ≤ 10 let) z McCune-Albrightovim sindromom (MAS). Primarni cilj je bila ocena varnosti in učinkovitosti anastrozola v odmerku 1 mg/dan pri bolnicah z MAS. Učinkovitost raziskovanega zdravila je temeljila na deležu bolnic, ki so izpolnile opredeljena merila, povezana z nožničnimi krvavitvami, kostno starostjo in hitrostjo rasti.

Med zdravljenjem niso opazili statistično značilne razlike v pogostnosti dni nožnične krvavitve. Ugotovili niso nobenih klinično pomembnih razlik v razvrstitvi po Tannerju, povprečnem volumnu jajčnikov in povprečnem volumnu maternice. Opazili niso nobene statistično značilne spremembe v hitrosti povečanja kostne starosti med zdravljenjem v primerjavi z izhodiščno hitrostjo. Hitrost rasti (v cm/leto) se je značilno zmanjšala ($p < 0,05$) od pred zdravljenja prek meseca nič do 12. meseca ter od pred zdravljenja do drugih 6 mesecev (od 7. do 12. meseca).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Anastrozol se hitro absorbira in največje koncentracije v plazmi običajno doseže v dveh urah po dajanju (na tešče). Hrana nekoliko upočasni hitrost absorpcije, na sam obseg absorpcije pa ne vpliva. Med zdravljenjem z 1 mg tabletami anastrozola enkrat na dan ni pričakovati, da bi majhna sprememba hitrosti absorpcije klinično pomembno vplivala na koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnotežja. Po sedmih dnevni odmerkih, in 3- do 4-kratni akumulaciji, anastrozol doseže približno 90 do 95 % plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnotežja. Ni nobenih dokazov za to, da bi bili farmakokinetični parametri anastrozola odvisni od časa ali velikosti odmerkov.

Farmakokinetika anastrozola pri ženskah po menopavzi ni odvisna od starosti.

Na beljakovine v plazmi se veže samo 40 % anastrozola.

Anastrozol se izloča počasi, pri čemer razpolovni čas izločanja iz plazme znaša 40 do 50 ur. Anastrozol se pri ženskah po menopavzi obsežno presnavlja. V 72 urah po jemanju se v nespremenjeni obliki s sečem izloči manj kot 10 % odmerka. Anastrozol se presnavlja z N-dealkiliranjem, s hidroksilacijo in glukuronidacijo. Presnovki se v glavnem izločajo s sečem. Triazol, najpomembnejši presnovek v plazmi in seču, ne zavira aromataze.

Okvara ledvic ali jeter

Navidezni očistek (CL/F) anastrozola je bil po peroralni uporabi približno 30 % manjši pri prostovoljcih s stabilno cirozo jeter kot pri ujemajočih se kontrolnih osebah (študija 1033IL/0014). Toda koncentracija anastrozola v plazmi je bila pri prostovoljcih s cirozo jeter znotraj območja koncentracij, zabeleženih pri normalnih preiskovancih v drugih preskušanjih. Koncentracija anastrozola v plazmi, zabeležena med dolgotrajnimi preskušnji učinkovitosti pri bolnikih z okvaro jeter je bila v območju koncentracij anastrozola v plazmi, zabeleženih pri bolnikih brez okvare jeter.

Navidezni očistek (CL/F) anastrozola po peroralni uporabi pri prostovoljcih s hudo okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 30 ml/min) v študiji 1033IL/0018 ni bil drugačen; to se sklada z dejstvom, da se anastrozol odstrani predvsem s presnovo. Koncentracija anastrozola v plazmi, zabeležena med dolgotrajnimi preskušnji učinkovitosti pri bolnikih z okvaro ledvic, je bila v območju koncentracij

anastrozola v plazmi, zabeleženih pri bolnikih brez okvare ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba anastrozol uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija

Pri dečkih s pubertetno ginekomastijo (starih od 10 do 17 let) se je anastrozol hitro absorbiral, se je široko porazdelil in se je odstranil počasi, z razpolovnim časom približno 2 dni. Očistek anastrozola je bil pri deklicah (starih od 3 do 10 let) manjši kot pri starejših dečkih, izpostavljenost pa je bila večja. Anastrozol se je pri deklicah porazdelil širše in se je odstranil počasneje.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka za indicirano populacijo.

Akutna toksičnost

V študijah na živalih so toksične učinke opazili samo pri velikih odmerkih. V študijah akutne toksičnosti na glodalcih je bil mediani smrtni odmerek anastrozola po peroralni uporabi več kot 100 mg/kg/dan in po intraperitonealni uporabi več kot 50 mg/kg/dan. V študiji akutne peroralne toksičnosti na psih je bil mediani smrtni odmerek večji od 45 mg/kg/dan.

Kronična toksičnost

V študijah na živalih so neželene učinke opazili le pri velikih odmerkih. V študijah toksičnosti več odmerkov so uporabili podgane in pse. V študijah toksičnosti niso ugotovili ravni anastrozola brez učinka. Toda učinki, opaženi z majhnimi odmerki (1 mg/kg/dan) in srednjimi odmerki (3 mg/kg/dan pri psih, 5 mg/kg/dan pri podganah) so bili povezani bodisi s farmakološkimi učinki anastrozola bodisi z učinki anastrozola na indukcijo encimov in jih niso spremljale pomembne toksične ali degenerativne spremembe.

Mutagenost

Študije genetske toksičnosti z anastrozolum so pokazale, da ne deluje mutageno ali klastogeno.

Reproduktivna toksičnost

V študiji plodnosti so nedavno odstavljenim podganjim samcem 10 tednov peroralno dajali 50 ali 400 mg/l anastrozola v pitni vodi. Izmerjena povprečna koncentracija v plazmi je bila 44,4 (\pm 14,7) ng/ml in 165 (\pm 90) ng/ml. Indeksi parjenja so bili slabši v obeh odmernih skupinah, zmanjšanje plodnosti pa je bilo opazno le z odmerkom 400 mg/l. Zmanjšanje je bilo prehodno, ker so bile po 9 tednih brez uporabe zdravila vrednosti vseh parametrov parjenja in plodnosti podobne kot v kontrolni skupini.

Peroralna uporaba anastrozola pri podganjih samicah je povzročila veliko incidenco neplodnosti pri odmerku 1 mg/kg/dan in večje predimplantacijske izgube pri 0,02 mg/kg/dan. Ti učinki so se pojavili pri klinično relevantnih odmerkih. Vpliva pri človeku ni mogoče izključiti. Ti učinki so bili povezani s farmakologijo spojine in so popolnoma izginili 5 tednov po odtegnitvi spojine.

Peroralno dajanje anastrozola brejim podganam in kunkam ni povzročilo teratogenih učinkov v odmerkih do 1,0 mg/kg/dan (podgane) oz. do 0,2 mg/kg/dan (kunke). Opaženi učinki (povečanje placente pri podganah in neuspeh brejosti pri kunkah) so bili povezani s farmakologijo spojine.

Preživetje legel, skotenih podganam, ki so dobivale odmerke anastrozola 0,02 mg/kg/dan in več (od 17. dne brejosti do 22. postpartalnega dneva), je bilo slabše. Ti učinki so bili povezani s farmakološkimi učinki spojine na porajanje. V prvi generaciji potomstva ni bilo neželenih učinkov na vedenje ali reproduktivno sposobnost, ki bi jih bilo mogoče pripisati materinemu prejetemu anastrozolu.

Kancerogenost

Dvoletna študija onkogenosti na podganah je povzročila povečanje incidence jetrnih novotvorb in materničnih stromalnih polipov pri samicah ter ščitničnih adenomov pri samcih le pri velikih odmerkih (25 mg/kg/dan). Te spremembe so se pojavile pri odmerku, ki predstavlja 100-krat večjo izpostavljenost od tiste, do katere prihaja pri terapevtskih omerkih za ljudi, in niso klinično pomembne za zdravljenje bolnic z anastrozolom.

V dve leti trajajoči študiji kancerogenosti pri miših je prišlo do pojavljanja benignih tumorjev jajčnikov in motenj v pojavljanju limforetikularnih novotvorb (manj histiocitnih sarkomov pri samicah in več smrtnih primerov zaradi limfomov). Ocenjuje se, da so te spremembe posledica specifičnega učinka inhibicije aromataze pri miših in za klinično uporabo niso pomembne za zdravljenje bolnikov z anastrozolom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
povidon (K31) (E1201)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

makrogol 400
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kartonske škatle, v katerih so pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC/aluminija po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 ali 300 tablet in bolnišnična pakiranja s pretisnimi omoti (iz PVC/PE/PVDC/aluminija) v katerih se nahaja po 28, 50, 84, 98, 300 ali 500 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Íslandija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/09/00201/001-020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 24.08.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 12.9.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.01.2015