
1.3.1 Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1 IME ZDRAVILA

Anastrozol Synthon 1 mg filmsko obložene tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 1 mg anastrozola.

Pomožna snov: ena tableta vsebuje 93 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete (tablete)

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

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Anastrozol Synthon je indicirano za:

– zdravljenje napredovalega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji pri ženskah po menopavzi,

– adjuvantno zdravljenje zgodnjega invazivnega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji pri ženskah po menopavzi,

– adjuvantno zdravljenje zgodnjega invazivnega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji pri ženskah po menopavzi, ki so od dve do tri leta prejemale adjuvantno zdravljenje s tamoksifenom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Anastrozol Synthon za odrasle (vključno s starejšimi) je ena 1-miligramska tableta enkrat na dan.

Priporočeno trajanje adjuvantnega endokrinega zdravljenja žensk po menopavzi z zgodnjim invazivnim rakom dojke in pozitivnimi hormonskimi receptorji je 5 let.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Zdravila Anastrozol Synthon zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba spremeniti. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba zdravilo Anastrozol Synthon uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago boleznijo jeter odmerka ni treba spremeniti. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Anastrozol Synthon je treba jemati peroralno.

4.3 Kontraindikacije

Anastrozol je kontraindiciran pri:

- nosečnicah in doječih ženskah,
- bolnicah z znano preobčutljivostjo za anastrozol ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Anastrozol Synthon 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 zdravila Anastrozol Synthon z analogi LHRH.

Sočasni uporabi tamoksifena in zdravil, ki vsebujejo estrogene, z zdravilom Anastrozol Synthon se je treba izogibati, saj lahko zmanjša njegovo farmakološko delovanje (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Vpliv na mineralno gostoto kosti

Zdravilo Anastrozol Synthon 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 ju natančno nadzirati. Uporaba specifičnih zdravil, npr. difosfonatov, lahko prepreči nadaljnje zmanjševanje mineralne gostote kosti, ki jo pri ženskah po menopavzi povzroči zdravilo Anastrozol Synthon, zato pride v poštev (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

Zdravilo Anastrozol Synthon ni raziskano 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 in hudo okvaro jeter je treba zdravilo Anastrozol Synthon uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje mora temeljiti na oceni koristi in tveganja za vsako posamezno bolnico.

Okvara ledvic

Zdravilo Anastrozol Synthon ni raziskano pri bolnicah z rakom dojke in hudo okvaro ledvic. Izpostavljenost anastrozolu se pri osebah s hudo okvaro ledvic ne poveča (GRF < 30 ml/min, glejte poglavje 5.2); pri bolnicah s hudo okvaro ledvic je treba zdravilo Anastrozol Synthon uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Uporaba anastrozola ni priporočena pri otrocih, saj se pri tej skupini bolnikov nista določili varnost in učinkovitost (glejte poglavje 5.1).

Anastrozol se ne sme uporabljati pri dečkih s pomanjkanjem ravnega hormona, ki se zdravijo z ravnim hormonom. V ključni klinični študiji učinkovitost ni bila dokazana in varnost ni bila ugotovljena (glejte poglavje 5.1). Ker anastrozol znižuje ravni estradiola, se anastrozol ne sme uporabljati pri deklicah s pomanjkanjem ravnega hormona, ki se zdravijo z ravnim hormonom. Dolgoročni podatki o varnosti pri otrocih in mladostnikih niso na voljo.

Preobčutljivost za 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 zdravila Anastrozol Synthon 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.

Pregled podatkovne baze kliničnih preskušanj za varnost ni pokazal nobenih dokazov klinično pomembnih interakcij pri bolnicah, ki so sočasno jemale anastrozol in druga pogosto predpisana zdravila. Pomembnih kliničnih interakcij z bisfosfonati ni bilo (glejte poglavje 5.1).

Sočasni uporabi tamoksifena in zdravil, ki vsebujejo estrogene, z zdravilom Anastrozol Synthon se je treba izogibati, saj lahko zmanjša njegovo farmakološko delovanje (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). Zdravilo Anastrozol Synthon je med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

O uporabi zdravila Anastrozol Synthon med obdobjem dojenja ni podatkov. Zdravilo Anastrozol Synthon je med obdobjem dojenja kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Vplivi zdravila Anastrozol Synthon na plodnost pri človeku niso raziskani. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Anastrozol Synthon nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar so pri uporabi anastrozola poročali o asteniji in somnolenci, zato je treba biti previden pri vožnji in upravljanju s stroji, dokler sta prisotna ta simptoma.

4.8 Neželeni učinki

Naslednja preglednica prikazuje neželene učinke iz kliničnih preskušanj, postmarketinških študij in spontanih poročil. Če ni navedeno drugače, so bile kategorije pogostnosti izračunane na podlagi števila neželenih dogodkov, o katerih so poročali v veliki študiji 3. faze, ki se je opravila pri 9366 postmenopavzalnih ženskah z operabilnim rakom dojke, ki so pet let prejemale adjuvantno zdravljenje (študija ATAC – Anastrozol Synthon, Tamoxifen, samostojno (Alone) ali v kombinaciji (in Combination)).

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, artralgija, togost sklepov, artritis in astenija.

Preglednica 1: Neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	anoreksija hiperholesterolemija
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Pogosti	somnolenca sindrom karpalnega kanala*
Žilne bolezni	Zelo pogosti	vročinski oblivi
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea
	Pogosti	driska bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	povečanje koncentracije alkalne fosfataze, alanin- aminotransferaze in aspartat- aminotrasferaze
	Občasni	povečana koncentracija glutamiltransferaze gama in bilirubina, hepatitis
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	izpuščaj
	Pogosti	izpadanje las (alopecija) alergijske reakcije
	Občasni	urtikarija
	Redki	multiformni eritem, anafilaktoidna reakcija kožni vaskulitis (vključno z nekaterimi primeri Henoch- Schönleinove purpure)**
	Zelo redki	Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega	Zelo pogosti	artralgija/togost sklepov artritis osteoporoza

tkiva		
	Pogosti	bolečine v kosteh
	Občasni	sprožilni prst (stenozirajoči tendovaginitis)
Motnje reprodukcije in dojk	Pogosti	suhost nožnice krvavitev iz nožnice***
Splošne motnje in težave na mestu aplikacije	Zelo pogosti	astenija

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

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

*** Pogosto so poročali o krvavitvi iz nožnice, predvsem pri bolnicah z napredovalim rakom dojke v prvih nekaj tednih po prehodu s hormonske terapije na zdravljenje z anastrozolum. Če krvavitev vztraja, je treba razmisliti o ponovni oceni.

V spodnji tabeli je pogostnost vnaprej določenih neželenih dogodkov v študiji ATAC po mediano 68-mesečnem spremljanju, ne glede na vzrok, o katerih so poročali pri bolnicah, ki so se zdravile s terapijo v preskušanju in do 14 dni po koncu te terapije.

Preglednica 2: Vnaprej opredeljeni neželeni učinki v študiji ATAC

Neželeni učinki	anastrozol (n = 3092)	tamoksifen (n = 3094)
vročinski oblivi	1104 (35,7 %)	1264 (40,9 %)
bolečina/otrdelost sklepov	1100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
motnje razpoloženja	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
utrujenost/astenija	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
navzea in bruhanje	393 (12,%)	384 (12,4 %)

Neželeni učinki	anastrozol (n = 3092)	tamoksifen (n = 3094)
zlomi	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
zlomi hrbtenice, kolka ali zapestja/Collesov zlom	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
zlom zapestja/Collesov zlom	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
zlomi hrbtenice	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
kolčni zlomi	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
katarakte	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
krvavitev iz nožnice	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
ishemična kardiovaskularna bolezen	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
angina pectoris	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
miokardni infarkt	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
bolezen koronarnih arterij	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
miokardna ishemija	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
izcedek iz nožnice	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
kakršen koli venski trombembolični dogodek	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
globoki venski trombembolični dogodki, vključno s pljučno embolijo	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
ishemični cerebrovaskularni dogodki	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
rak endometrija	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Po mediani sledenja, ki je bila 68 mesecev, je bilo zlomov v skupini, ki je prejela anastrozol, 22 na 1000 bolniških let, v skupini, ki je prejela tamoksifen, pa 15 na 1000 bolniških let. Opaženi delež zlomov pri anastrozolu je podoben kot delež, o katerem so poročali pri postmenopavzalnih populacijah enake starosti. Incidenca osteoporoze pri bolnicah, ki so se zdravile z anastrozolum, je bila 10,5-odstotna, pri bolnicah, ki so prejemale tamoksifen pa 7,3-odstotna.

Ni ugotovljeno, ali deleži zlomov in osteoporoze, zabeleženi v študiji ATAC pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo Anastrozol Synthon, odraža zaščitni učinek tamoksifena, specifični učinek zdravila Anastrozol Synthon ali oboje.

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje z nenamernim prevelikim odmerjanjem so omejene. V študijah na živalih so pri anastrozolu pokazali majhno akutno toksičnost.

Klinična preskušanja so se opravila z različnimi odmerjanji anastrozola, do 60 mg v enkratnem odmerku, ki se je dal zdravim moškim prostovoljcem, in

do 10 mg na dan, ki se je dajal postmenopavzalnim ženskam z napredovalim rakom dojke. Te odmerke so preizkušanci dobro prenašali. Enkratnega odmerka anastrozola, ki povzroči smrtno nevarne simptome, niso določili.

Specifičnega antidota proti prevelikemu odmerjanju ni, zdravljenje pa mora biti simptomatsko.

Pri obravnavi prevelikega odmerjanja je treba pomisliti na možnost sočasnega zaužitja več učinkovin. Če je bolnica budna, se lahko sproži bruhanje. Koristna je lahko dializa, saj se anastrozol v majhni meri veže na beljakovine. Indicirana je splošna podporna oskrba, vključno s pogostim spremljanjem vitalnih znakov in skrbnim opazovanjem bolnice.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci encimov
Oznaka ATC: L02BG03

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Anastrozol je močan in zelo selektiven nesteroidni zaviralec aromataze. Pri postmenopavzalnih ženskah se estradiol primarno tvori s konverzijo androstenediona v estron prek kompleksa encima aromataze v perifernih tkivih. Estron se nato pretvori v estradiol. Zmanjšanje koncentracije estradiola v obtoku ima pri ženskah z rakom dojke dokazano ugoden vpliv.

Pri postmenopavzalnih ženskah je dnevni odmerek 1 mg anastrozola povzročil supresijo estradiola, večjo od 80 %, kar so izmerili z zelo občutljivim testom.

Anastrozol nima progestogenega, androgenega ali estrogenega delovanja.

Dnevni odmerki anastrozola do 10 mg nimajo nobenega učinka na sekrecijo kortizola ali aldosterona, kar so merili pred standardnim testom odzivnosti za adrenokortikotropni hormon (ACTH) in po njem, zato nadomestki kortikosteroida niso potrebni.

Klinična učinkovitost in varnost

Napredovali rak dojke

Zdravljenje prve linije pri postmenopavzalnih ženskah z napredovalim rakom dojke

Za oceno učinkovitosti zdravila Anastrozol Synthon v primerjavi s tamoksifenom kot zdravljenjem prve linije 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 zdravila Anastrozol Synthon enkrat dnevno ali 20 mg tamoksifena enkrat dnevno. V obeh preskušanjih so bili primarni opazovani dogodki čas do napredovanja tumorja, delež objektivnega odziva tumorja in varnost.

Kar zadeva primarne opazovane dogodke je študija 1033IL/0030 pokazala, da je imelo zdravilo Anastrozol Synthon statistično značilno prednost pred tamoksifenom za čas do napredovanja tumorja (razmerje ogroženosti (HR) 1,42; 95-odstotni interval zaupanja (IZ) [1,11; 1,82], mediana časa do napredovanja 11,1 oziroma 5,6 meseca za zdravilo Anastrozol Synthon oziroma tamoksifen ($p = 0,006$); delež objektivnega odziva tumorja je bil pri zdravilu Anastrozol Synthon in tamoksifenu podoben. Študija 1033IL/0027 je pokazala, da sta zdravilo Anastrozol Synthon 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 preživetju.

Zdravljenje druge linije pri postmenopavzalnih ženskah z napredovalim rakom dojke

Zdravilo Anastrozol Synthon 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 (bodisi zaradi napredovalega ali zgodnjega raka dojke) napredovala. Skupaj 764 bolnic so randomizirali bodisi na enkratni dnevni odmerek 1 mg ali 10 mg zdravila Anastrozol Synthon ali na 40 mg megestrolacetata štirikrat dnevno. Primarni spremenljivki učinkovitosti sta bili čas do napredovanja in delež objektivnega 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 glede kateregakoli parametra učinkovitosti.

Adjuvantno zdravljenje zgodnjega invazivnega raka dojke pri bolnicah s pozitivnimi hormonskimi receptorji

V veliki študiji 3. faze, opravljeni pri 9366 postmenopavzalnih ženskah z operabilnim rakom dojke, ki so se 5 let zdravile z anastrozolum (glejte

spodaj), so pokazali, da je anastrozol statistično superioren glede preživetja brez bolezni v primerjavi s tamoxifenom. Večjo korist pri preživetju brez bolezni, ki je bilo boljše pri anastrozolu v primerjavi s tamoksifenom, so opazili v prospektivno opredeljeni populaciji, pozitivni za hormonski receptor.

Preglednica 3: Povzetek na koncu ATAC: Analiza po končanem 5-letnem zdravljenju

Končne učinkovitosti	točke	Število dogodkov (pogostnost)			
		Populacija, ki so jo nameravali zdraviti		Tumor, pozitiven za hormonski receptor	
		anastrozol (n = 3125)	tamoksifen (n = 3116)	anastrozol (n = 2618)	tamoksifen (n = 2598)
Preživetje brez bolezni^a	brez	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Razmerje tveganja		0,87		0,83	
Dvostranski 95-odstotni IZ		0,78 do 0,97		0,73 do 0,94	
Vrednost p		0,0127		0,0049	
Preživetje brez oddaljenih metastaz^b	brez	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Razmerje tveganja		0,94		0,93	
Dvostranski 95-odstotni IZ		0,83 do 1,06		0,80 do 1,07	
Vrednost p		0,2850		0,2838	
Čas do ponovitve^c		402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Razmerje tveganja		0,79		0,74	
Dvostranski 95-odstotni IZ		0,70 do 0,90		0,64 do 0,87	
Vrednost p		0,0005		0,0002	
Čas do ponovitve oddaljenih metastaz^d		324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Razmerje tveganja		0,86		0,84	
Dvostranski 95-odstotni IZ		0,74 do 0,99		0,70 do 1,00	
Vrednost p		0,0427		0,0559	
Kontralateralna dojka, primarno		35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Verjetnost		0,59		0,47	
Dvostranski 95-odstotni IZ		0,39 do 0,89		0,30 do 0,76	
Vrednost p		0,0131		0,0018	

Končne učinkovitosti točke	Število dogodkov (pogostnost)			
	Populacija, ki so jo nameravali zdraviti		Tumor, pozitiven za hormonski receptor	
	anastrozol (n = 3125)	tamoksifen (n = 3116)	anastrozol (n = 2618)	tamoksifen (n = 2598)
Skupno preživetje ^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Razmerje tveganja	0,97		0,97	
Dvostranski 95-odstotni IZ	0,85 do 1,12		0,83 do 1,14	
Vrednost p	0.7142		0.7339	

^a Preživetje brez bolezni vključuje vse ponovitve dogodkov in je opredeljeno kot prva lokalno-regionalna ponovitev, nov rak kontralateralne dojke, ponovitev oddaljenih metastaz ali smrt (zaradi kateregakoli vzroka).

^b Preživetje brez oddaljenih metastaz je opredeljeno kot prva ponovitev oddaljenih metastaz ali smrt (zaradi kateregakoli vzroka).

^c Čas do ponovitve je opredeljen kot prva lokalno-regionalna ponovitev, nov rak kontralateralne dojke, ponovitev oddaljenih metastaz ali smrt zaradi raka dojke.

^d Čas do ponovitve oddaljenih metastaz je opredeljen kot prva ponovitev oddaljenih metastaz ali smrt zaradi raka dojke.

^e Število (%) umrlih bolnic.

Kombinacija zdravila Anastrozol Synthon in tamoksifena ni pokazala koristi glede učinkovitosti v primerjavi s tamoksifenom ne pri vseh bolnicah ne v populaciji s pozitivnimi hormonskimi receptorji. Ta terapevtski krak je bil v študiji opuščen.

Ob posodobljenem spremljanju po mediano 10 letih je dolgoročna primerjava učinkov zdravljenja z zdravilom Anastrozol Synthon v primerjavi s tamoksifenom pokazala rezultate, skladne s prejšnjimi analizami.

Adjuvantno zdravljenje zgodnjega invazivnega raka dojke pri bolnicah s pozitivnimi hormonskimi receptorji, ki se zdravijo z adjuvantnim tamoksifenom

V preskušanju 3. faze (ABCSG [Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group] 8), opravljenem pri 2579 postmenopavzalnih ženskah z zgodnjim rakom dojke, pozitivnim za hormonski receptor, ki so prestale kirurški poseg z radioterapijo ali brez nje in se niso zdravile s kemoterapijo (glejte spodaj), je bil prehod na anastrozol po dveh letih adjuvantnega zdravljenja s

tamoksifenom statistično superioren glede preživetja brez boleznih v primerjavi z nadaljevanjem zdravljenja s tamoksifenom. Mediana sledenja v tej študiji je bila 24 mesecev.

**Preglednica 4: Povzetek končnih točk in rezultatov preskušanja
ABCSG 8**

Končne točke učinkovitosti	Število dogodkov (pogostnost)	
	anastrozol (n = 1297)	tamoksifen (n = 1282)
Preživetje brez boleznih	65 (5,0)	93 (7,3)
Razmerje tveganja	0,67	
Dvostranski 95-odstotni IZ	0,49 do 0,92	
Vrednost p	0,014	
Čas do katerekoli ponovitve	36 (2,8)	66 (5,1)
Razmerje tveganja	0,53	
Dvostranski 95-odstotni IZ	0,35 do 0,79	
Vrednost p	0,002	
Čas do ponovitve oddaljenih metastaz	22 (1,7)	41 (3,2)
Razmerje tveganja	0,52	
Dvostranski 95-odstotni IZ	0,31 do 0,88	
Vrednost p	0,015	
Nov rak kontralateralne dojke	7 (0,5)	15 (1,2)
Verjetnost	0,46	
Dvostranski 95-odstotni IZ	0,19 do 1,13	
Vrednost p	0,090	
Skupno preživetje	43(3,3)	45 (3,5)
Razmerje tveganja	0,96	
Dvostranski 95-odstotni IZ	0,63 do 1,46	
Vrednost p	0,840	

Te rezultate sta podprla poznejša, podobna preskušanja (GABG/ARNO 95 in ITA), pri čemer so v enem od njiju bolnice prestale kirurški poseg in prejemale kemoterapijo, ter kombinirana analiza študij ABCSG 8 in GABG/ARNO 95.

Varnostni profil anastrozola v teh treh študijah je bil skladen z znanim varnostnim profilom, ki so ga ugotovili pri postmenopavzalnih ženskah z zgodnjim rakom dojke, pozitivnim za hormonski receptor.

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 receptori, ki so bile predvidene za zdravljenje z zdravilom Anastrozol Synthon 1 mg na dan, razporedili 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 zdravilo Anastrozol Synthon (n = 42), bolnice v skupini z zmernim tveganjem so randomizirali na zdravilo Anastrozol Synthon in risedronat 35 mg enkrat na teden (n = 77) ali na zdravilo Anastrozol Synthon in placebo (n = 77), bolnice v skupini z velikim tveganjem pa so dobile zdravilo Anastrozol Synthon 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 z mineralno gostoto kosti v ledveni hrbtenici s slikanjem DEXA) ni zmanjšala, če so bile zdravljenje z zdravilom Anastrozol Synthon 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 zdravilo Anastrozol Synthon 1 mg na 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 zdravilom Anastrozol Synthon, v poštev uporaba difosfonatov za obvladanje morebitnega zmanjšanja mineralne gostote kosti.

Pediatrična populacija

Zdravilo Anastrozol Synthon ni indicirano 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 zdravilom Anastrozol Synthon pri otrocih in mladostnikih ni (glejte tudi poglavje 5.3).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveznosti po predložitvi rezultatov študij zdravila Anastrozol Synthon 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

Randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija je ocenila 52 pubertetnih dečkov (starih od 11 do vključno 16 let) s primanjkljajem ravnega hormona, ki so od 12 do 36 mesecev prejeli 1 mg zdravila Anastrozol Synthon na dan ali placebo v kombinaciji z ravnim hormonom. Samo 14 preiskovancev, ki so prejeli zdravilo Anastrozol Synthon, je dopolnilo obdobje 36 mesecev.

V primerjavi s placebom niso ugotovili statistično pomembne razlike v ravnih parametrih predvidene odrasle višine, višine, standardnih odklonov višine (vrednosti po standardnih odklonih) in hitrosti rasti. Podatki o končni telesni višini niso bili na voljo. Število zdravljenih otrok je bilo sicer premajhno za zanesljive sklepe o varnosti, vendar so v kraku z zdravilom Anastrozol Synthon v primerjavi s placebom opazili večji delež zlomov in trend k manjši mineralni gostoti kosti.

Testotoksikoza

Odporna, neprimerjalna, multicentrična študija je ocenila 14 bolnikov moškega spola (starih od 2 do 9 let) z družinsko, na moške omejeno prezgodnjo puberteto (znano tudi kot testotoksikoza), zdravljenih s kombinacijo zdravila Anastrozol Synthon 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 (en bolnik je bil izgubljen za spremljanje). Po 12 mesecih zdravljenja ni bilo nobene značilne razlike v hitrosti rasti glede na hitrost rasti v 6 mesecih pred vstopom v študijo.

Študije ginekomastije

Preskušanje 0006 je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija 82 pubertetnih dečkov (starih od 11 do vključno 18 let) z več kot 12 mesecev trajajočo ginekomastijo, ki so do 6 mesecev dobivali 1 mg zdravila Anastrozol Synthon na dan ali placebo vsak dan. Med skupino, zdravljeno z 1 mg zdravila Anastrozol Synthon, in skupino, ki je dobivala placebo, niso ugotovili značilne razlike v številu bolnikov, ki se jim je po 6 mesecih zdravljenja celoten volumen dojk zmanjšal za 50 % ali več.

Preskušanje 0001 je bila odprta študija farmakokinetike več odmerkov 1 mg zdravila Anastrozol Synthon na 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 ter prenašanje zdravila in varnost. Po 6 mesecih so zmanjšanje celotnega volumna dojk za 50 % ali več opazili pri 56 % (20/36) dečkov.

Študija McCune-Albrightovega sindroma

Preskušanje 0046 je bilo mednarodno, multicentrično, odprto eksplorativno preskušanje zdravila Anastrozol Synthon pri 28 deklicah (starih od 2 do 10 let) z McCune-Albrightovim sindromom (MAS). Primarni cilj je bila ocena varnosti in učinkovitosti zdravila Anastrozol Synthon v odmerku 1 mg/dan pri bolnicah z MAS. Učinkovitost raziskovanega zdravljenja 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 ali 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 predzdravljenja prek meseca nič do 12. meseca ter od predzdravljenja do drugih 6 mesecev (od 7. do 12. meseca).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija anastrozola je hitra, največje koncentracije v plazmi pa se navadno dosežejo v dveh urah po odmerjanju (na tešče).

Hrana rahlo zmanjša to hitrost, ne pa tudi obsežnosti absorpcije. Ni pričakovati, da bi majhna sprememba hitrost absorpcije imela klinično pomemben učinek na koncentracije v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerjanju zdravila Anastrozole Synthon 1 mg tablete enkrat na dan. Po sedmih dnevni odmerkih se dosežejo od 90- do 95-odstotne

koncentracije anastrozola v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja in kopičenje je od 3- do 4-kratno. Ni dokazov o vplivu časa ali odmerka na farmakokinetične parametre anastrozola.

Farmakokinetika anastrozola pri ženskah po menopavzi ni odvisna od starosti.

Samo 40 % anastrozola se veže na beljakovine v plazmi.

Anastrozol se odstrani počasi; plazemski eliminacijski razpolovni čas je od 40 do 50 ur. Postmenopavzalne ženske anastrozol presnavljajo obsežno, pri čemer je manj kot 10 % odmerka, izločenega z urinom, nespremenjenega v prvih 72 urah odmerjanja. Presnova anastrozola poteka z N-dealkilacijo, hidrosilacijo in glukuronidacijo. Presnovki se izločajo predvsem z urinom. Triazol, glavni presnovek v plazmi, ne zavira aromataze.

Okvara ledvic ali jeter

Navidezni očistek (CL/F) anastrozola je bil po peroralni uporabi za 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 koncentracije anastrozola v plazmi, zabeležena pri bolnikih brez okvare ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba zdravilo Anastrozol Synthon 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, široko porazdelil in 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 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 več kot 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 (NOEL – no-effect levels). 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 ali učinki anastrozola na indukcijo encimov in jih niso spremljale pomembne toksične ali degenerativne spremembe.

Mutagenost

Študije genotoksičnosti anastrozola kažejo, da ni mutagen ali klastogen.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

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 oziroma 165 (± 90) ng/ml. Indeksi parjenja so bili slabši v obeh odmernih skupinah, zmanjšanje plodnosti pa je bilo opazno le pri odmerku 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 pomembnih 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) oziroma 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 med porodom. V prvi generaciji potomstva ni bilo neželenih učinkov na vedenje ali sposobnost razmnoževanja, ki bi jih bilo mogoče pripisati materinemu prejemanju anastrozola.

Kancerogenost

Dveletna študija onkogenosti na podganah je pokazala 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 v odmerku, ki predstavlja 100-krat večjo izpostavljenost, kot je dosežena s terapevtskimi odmerki za človeka, in niso klinično pomembne pri zdravljenju bolnikov z anastrozolum.

V dveletni študiji onkogenosti na miših so se pojavili benigni tumorji jajčnika in motnje pri incidenci limforetikularnih neoplazem (manj histiocitnih sarkomov pri samicah in več smrti zaradi limfomov). Menijo, da so te spremembe značilne samo za učinke zaviranja aromataze pri miših in da niso klinično pomembne pri zdravljenju bolnikov z anastrozolum.

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
natrijev glikolat škroba (vrste A)
povidon (K31) (E1201)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga:

makrogol 400
hipromeloza (E464)

titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnost

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

48 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kartonaste škatle, ki vsebujejo pretisne omote iz PVC/PE/PVDC/aluminija s po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ali 300 tabletami in bolnišnične pretisne omote (PVC/PE/PVDC/aluminij) s po 28, 50, 84, 98, 300 ali 500 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nizozemska

8 ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-747/11

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

23-11-2010

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.07.2012