

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
Ozolan 1 mg filmsko obložene tablete

1. IME ZDRAVILA

Ozolan 1 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg anastrozola.

Pomožne snovi: Ena tableta vsebuje 65 mg laktoze monohidrata

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete

Bele, okrogle filmsko obložene tablete s približnim premerom 6,6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje napredovalega raka dojke pri ženskah v pomenopavzi. Učinkovitost zdravila Ozolan ni bila potrjena pri bolnicah z negativnimi receptorji estrogena, razen če je znan prejšnji pozitiven klinični odziv na tamoksifen.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli bolniki in starostniki morajo vzeti 1 filmsko obloženo tableto peroralno enkrat na dan.

Ustreznih indikacij za uporabo zdravila Ozolan pri otrocih ni.

Pri blagi do zmerni okvari delovanja ledvic ni treba prilagajati odmerka.

Pri blagi okvari delovanja jeter ni treba prilagajati odmerka.

Priporočeno trajanje zdravljenja pri zgodnji stopnji raka dojke je 5 let.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Ozolan je kontraindicirana:

- pri preobčutljivosti za anastrozol ali katerokoli pomožno snov v zdravilu
- v obdobju predmenopavze
- med nosečnostjo in dojenjem
- pri hudi okvari ledvic (pri očistku kreatinina pod 20 ml/min)
- pri zmerni do hudi bolezni jeter
- pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki vsebujejo estrogen (glejte poglavje 4.5)
- pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s tamoksifenom (glejte poglavje 4.5)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Začetek menopavze mora biti potrjen biokemično, če hormonskega statusa bolnika ni možno ugotoviti s kliničnimi metodami.

Ni podatkov, ki bi podpirali varno uporabo zdravila Ozolan pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter ali pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina pod 20 ml/min).

Uporaba zdravil, ki nižajo raven estrogena, vključno z zdravilom Ozolan, lahko zmanjša mineralno gostoto kosti in lahko posledično povzroči povišano tveganje zlomov.

Pri bolnikih z osteoporozo ali pri tistih, kjer obstaja tveganje za to bolezen, je treba ob uvedbi zdravljenja preveriti gostoto kosti in jo nato preverjati v rednih časovnih presledkih. Če se oceni kot potrebno, se priporoča preventivno in adjuvantno zdravljenje s skrbnim nadzorom.

Podatkov o sočasnem zdravljenju z analogi LHRH ni, zato je ta kombinacija omejena na uporabo v kliničnih študijah.

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki 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

Klinično značilnega medsebojnega delovanja med anastrozolum in drugimi zdravili niso opazili.

Tamoksifena in/ali drugih zdravil, ki vsebujejo estrogen, se ne sme dajati hkrati z zdravilom Ozolan, saj lahko zmanjšajo farmakološko in terapevtsko delovanje anastrozola.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi anastrozola pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale negativen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo Ozolan je kontraindicirano med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se anastrozol izloča v materino mleko pri človeku. Zdravilo Ozolan je kontraindicirano med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni verjetno, da bi zdravilo Ozolan vplivalo na sposobnost hitrega reagiranja bolnika. Če pa se pri uporabi zdravila pojavi astenija ali zaspanost, bolnik ne sme voziti avta ali opravljati nevarnega dela, dokler simptomi trajajo.

4.8 Neželeni učinki

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	<i>Žilne bolezni</i>	Oblivanje vročine, praviloma blago ali zmerno
Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	<i>Splošne težave</i>	Astenija, praviloma blaga ali zmerna
	<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Bolečine ali togost sklepov, praviloma blage ali zmerne oblike
	<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	Suha nožnica, praviloma blage ali zmerne oblike

	<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Redčenje las, praviloma blage ali zmerne oblike Izpuščaj, praviloma blage ali zmerne oblike
	<i>Bolezni prebavil</i>	Navzea, praviloma blage ali zmerne oblike Diareja, praviloma blage ali zmerne oblike
	<i>Bolezni živčevja</i>	Glavobol, praviloma blage ali zmerne oblike
Občasni (≥1/1.000 do <1/100)	<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	Krvavitev iz nožnice, praviloma blage ali zmerne oblike
	<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	Anoreksija, praviloma blage oblike Hiperholesterolemija, praviloma blage ali zmerne oblike
	<i>Bolezni prebavil</i>	Bruhanje, praviloma blage ali zmerne oblike
	<i>Bolezni živčevja</i>	Zaspanost, praviloma blage ali zmerne oblike
Zelo redki (<1/10.000)	<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom Alergijske reakcije, vključno z angioedemom, urtikarijo in anafilaksijo

Zaradi farmakološkega delovanja anastrozola se lahko pojavijo oblivanje vročine, suha nožnica in redčenje las. Med uporabo zdravila Ozolan se lahko pojavijo prebavne motnje (anoreksija, navzea, bruhanje in driska), astenija, bolečine/togost sklepov, zaspanost, glavobol in blag izpuščaj, vključno z redkimi oblikami sluznično-kožnih obolenj kot sta multiformni eritem in Stevens-Johnsonov sindrom.

O krvavitvah iz nožnice so poročali redko, pretežno pri bolnicah z napredovanim rakom dojk prvih nekaj tednov po menjavi obstoječe hormonske terapije na zdravljenje z anastrozolum. Pri trajajočem krvavenju je treba razmisliti o izvedbi nadaljnjih preiskav.

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje s prevelikim odmerjanjem anastrozola so omejene.

V študijah na živalih je anastrozol pokazal nizko akutno toksičnost.

Izvajali so klinična preskušanja z različnimi odmerki anastrozola, do 60 mg v enojnem odmerku, ki so jih dajali zdravim moškim prostovoljcem, in do 10 mg dnevno, ki so jih dajali ženskam v pomenopavzi z napredovalim rakom dojk. Te odmerke so dobro prenašali. Niso ugotovili enojnega odmerka anastrozola, ki bi imel za posledico življenje ogrožajoče simptome.

Za preveliko odmerjanje ni posebnega antidota, zato mora zdravljenje potekati simptomatsko.

Pri odraavljanju posledic prevelikega odmerjanja je treba pomisliti na možnost sočasnega jemanja večih zdravil. Če je bolnik buden, se priporoča povzročitev bruhanja.

Dializa lahko pomaga pri izločanju zdravila, ki se je že absorbiralo, saj se anastrozol ne veže na beljakovine v večji meri.

Priporoča se splošno podporno nego, vključno s pogostim nadziranjem življenjskih znakov in natančno opazovanje bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci encimov, oznaka ATC: L02BG03

Anastrozol je močan in izjemno selektiven nesteroidni zaviralec aromataze. Pri ženskah v pomenopavzi se estradiol ustvarja pretežno s pretvorbo androstenediona v estron prek kompleksa encima aromataze, ki je prisoten in perifernem tkivu. Estron se nato pretvori v estradiol.

Pokazalo se je, da znižanje ravni krožečega estradiola ugodno vpliva na ženske z rakom dojk. Pri ženskah po menopavzi je 1 mg dnevni odmerek anastrozola zavrl ravni estradiola za več kot 80 %.

Odmerki anastrozola nimajo nikakršnih progestogenskih, androgenskih ali estrogenskih učinkov.

Redni dnevni odmerki anastrozola do 10 mg niso vplivali na izločanje kortizola ali aldosterona, merjeno pred standardnih izzivnim preskusom z adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) ali po njem. Med dajanjem zato ni potreben kortikoidni nadomestek.

Celokupna prednost preživetja pri tamoksifenu se je vzdrževala z zdravljenjem z anastrozolum. Dodatna analiza časa do smrti po ponovnem vzniku je pokazala številčni trend v prid anastrozolu v primerjavi s tamoksifenom.

Na splošno je prenašanje anastrozola dobro. Ne glede na vzročnost so poročali o naslednjih neželenih učinkih: Bolnice, ki so prejemale anastrozol, je manj obličala vročina, imele so manj krvavitev iz nožnice, izcedkov iz nožnice, raka endometrija, venskih trombemboličnih dogodkov in cerebrovaskularnih dogodkov v primerjavi z bolnicami v kraku s tamoksifenom. Vendar pa so imele bolnice, zdravljene z anastrozolum, višjo pojavnost bolezni sklepov (vključno z artritismo, artrozo in artralgijo) in zlomov. V 68-mesečnem spremljanju so opazili stopnjo zlomov 22 na 1.000 bolnikovih let v kraku z anastrozolum in 15 na 1.000 bolnikovih let v skupini s tamoksifenom. Stopnja zlomov za anastrozol je ostala v širokem razponu stopenj zlomov, o katerih so poročali pri populaciji žensk po menopavzi primerljive starosti.

Kombinacija anastrozola in tamoksifena ni pokazala terapevtskih koristi v primerjavi s samim tamoksifenom bodisi pri celokupni populaciji ali pri bolnicah, pozitivnih na hormonske receptorje. Krak študije s kombiniranim zdravljenjem so prekinili.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika anastrozola je odvisna od starosti žensk v pomenopavzi. Farmakokinetike pri otrocih niso preučevali.

Absorpcija

Absorpcija anastrozola, zdravilne učinkovine zdravila Ozolan, je hitra. Največje koncentracije v plazmi se običajno pojavijo v dveh urah od odmerjanja zdravila na tešče. S hrano se nekoliko zmanjša stopnja, ne pa tudi obseg absorpcije. Ni pričakovati, da bi ta majhna sprememba v stopnji absorpcije klinično pomembno vplivala na dinamično ravnovesje koncentracij plazme med jemanjem enkratnega dnevnega odmerka tablet zdravila Ozolan. Po 7 dnevni odmerkih se koncentracije anastrozola v plazmi vzdržujejo na 90-95 % dinamičnega ravnovesja koncentracije. Ni znakov časovne odvisnosti farmakokinetičnih parametrov anastrozola.

Porazdelitev

Anastrozol se v 40 % veže na plazemske beljakovine.

Presnova

Ženske v pomenopavzi obsežno presnavljajo anastrozol. Manj kot 10 % odmerka se nespremenjenega izloči v urinu v 72 urah po odmerjanju. Do presnove anastrozola pride z N-dealkilacijo, hidrosilacijo in glukuronidacijo. Presnovki se večinoma izločajo z urinom. Triazol, glavni presnovek anastrozola v plazmi, ne zavira encima aromataze.

Izločanje

Anastrozol se počasi izloča z razpolovno dobo izločanja v plazmi 40-50 ur.

Pri prostovoljcih s stabilno cirozo jeter ali okvaro ledvic je peroralni očistek anastrozola ostal v enakem razponu kot pri zdravih prostovoljcih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri študijah na živalih so toksičnost v zvezi s farmakodinamičnim delovanjem opazili samo pri visokih odmerkih.

Neželene učinke so opazili pri študijah reproduktivnosti (zmanjšano število viabilnih nosečnosti in reverzibilna neplodnost). Ti učinki so povezani s farmakološkim učinkom zdravilne učinkovine. V primerjavi s terapevtskimi odmerki pri ljudeh je varnostni razpon zadosten.

Pri podganah in kuncih niso opazili teratogenih učinkov.

Študije genske toksičnosti z anastrozolum so pokazale, da ni niti mutagen, niti klastogen.

V študijah karcinogenosti pri podganah so opazili povišano pojavnost jetrnih novotvorb in maternične stromalne polipe pri ženskah ter tiroidne adenome pri moških z odmerki, ki so predstavljali 100-krat večjo izpostavljenost, kot se pojavi pri terapevtskih odmerkih pri ljudeh. Te spremembe se ne obravnavajo kot klinično pomembne.

V dveletni študiji onkogenosti na miših so opazili induciranje benignih tumorjev jajčnikov in motnje pojavnosti limforetikularnih novotvorb (manj histiocitnih sarkomov pri samicah in več smrti kot posledica limfomov). Spremembe so se obravnavale kot učinek zaviranja aromataze, specifičen za miši, in se ne veljajo za klinično pomembne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

Laktoza monohidrat

Koruzni škorb

Povidon K -30

Mikrokristalna celuloza pH 102

Natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

Koloidni brezvodni silicijev dioksid

Magnezijev stearat (E572)

Smukec

Filmska obloga:

Hipromeloza 5cp (E464)

Makrogol 400
Titanov dioksid (E171)
Smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/aluminijevi pretisni omoti.

Velikosti pakiranja: 20, 28, 30, 50, 84, 98, 100 in 300 tablet v škatli.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Remedica Ltd.
Limassol Industrial Estate
P.O. Box 51706
CY-3508 Limassol
Ciper

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-2158/11 (20 tablet)
5363-I-2159/11 (28 tablet)
5363-I-2160/11 (30 tablet)
5363-I-2161/11 (50 tablet)
5363-I-2162/11 (84 tablet)
5363-I-2163/11 (98 tablet)
5363-I-2164/11 (100 tablet)
5363-I-2165/11 (300 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7.11.2011