

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Anastrozol Sandoz 1 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg anastrozola.

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 65,78 mg laktoze .

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, okrogle in bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjnim napisom »A1« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje napredovalega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji pri ženskah v pomenopavzi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Anastrozol Sandoz za odrasle, vključno s starejšimi, je ena 1 mg tableta, enkrat na dan.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Zdravila Anastrozol Sandoz 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 bolnicah s hudo okvaro ledvic je treba zdravilo Anastrozol Sandoz 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 Sandoz je treba jemati peroralno.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Anastrozol Sandoz je kontraindicirano pri:

- nosečnicah in doječih materah,
- bolnikih z znano preobčutljivostjo za anastrozol ali katero koli pomožno snov, ki je navedena v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

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

Sočasni uporabi anastrozola s tamoksifenom ali zdravili, ki vsebujejo estrogen, se je potrebno izogibati, saj lahko to zmanjša njegovo farmakološko delovanje (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Vpliv na mineralno kostno gostoto

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

Ženske z osteoporozo ali tveganjem zanjo morajo na začetku zdravljenja in pozneje v rednih presledkih opraviti formalno oceno mineralne kostne gostote kosti. Zdravljenje ali profilakso osteoporoze je treba začeti, kot je ustrezno, in ju natančno nadzirati. V poštev pride uporaba specifičnih zdravil, npr. difosfonatov, ki lahko preprečijo nadaljnje zmanjševanje mineralne kostne gostote, ki jo pri ženskah v pomenopavzi povzroči anastrozol (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 zdravilo Anastrozol Sandoz 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. 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 Sandoz uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Anastrozola ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker njegova varnost in učinkovitost v tej skupini bolnikov nista ugotovljeni (glejte poglavje 5.1).

Anastrozola se ne sme uporabljati pri dečkih s pomanjkanjem ravnega hormona poleg zdravljenja z ravnim hormonom. V ključnem kliničnem preskušanju učinkovitost ni bila dokazana in varnost ni bila ugotovljena (glejte poglavje 5.1). Anastrozol zmanjša koncentracijo estradiola, zato se anastrozola ne sme uporabljati pri deklicah s pomanjkanjem ravnega hormona poleg zdravljenja z ravnim hormonom. Dolgoročnih podatkov o varnosti pri otrocih in mladostnikih ni.

Preobčutljivost za laktozo

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

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 presnove 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 o varnosti v kliničnih preskušanjih ni odkril klinično pomembnih medsebojnih delovanj pri bolnikih, zdravljenih z anastrozolum, ki so prejeli tudi druga pogosto predpisovana zdravila. Klinično pomembnih medsebojnih delovanj z difosfonati ni bilo (glejte poglavje 5.1).

Sočasni uporabi anastrozola in tamoksifena ali zdravil, ki vsebujejo estrogene se je potrebno izogibati, saj se 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 Sandoz je med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

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

Plodnost

Vplivi anastrozola 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

Anastrozol nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Med uporabo anastrozola pa sta bili opisani astenija in zaspanost, zato je pri vožnji in upravljanju strojev potrebna previdnost dokler trajajo takšni simptomi.

4.8 Neželeni učinki

Naslednja preglednica prikazuje neželene učinke iz kliničnih preskušanj, študij v obdobju trženja in spontanah poročil. Če ni navedeno drugače, so bile kategorije pogostnosti izračunane na podlagi števila neželenih dogodkov, zabeleženih v veliki študiji III. faze, ki je zajela 9.366 žensk v pomenopavzi, ki so imele operabilnega raka dojke in so pet let prejemale adjuvantno zdravljenje (študija ATAC - Anastrozol, Tamoxifen, Alone or in Combination).

Spodaj naštetih neželenih učinkov 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, artralgijski sklepi, artritis in astenija.

Preglednica 1 Neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti

Neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti		
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	anoreksija hiperholesterolemija
	Občasni	hiperkalcemija (s povišanjem koncentracije paratiroidnega hormona ali brez)
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Pogosti	somnolenca sindrom karpalnega kanala*
Žilne bolezni	Zelo pogosti	valovi vročine
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea
	Pogosti	driska bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	zvišanje alkalne fosfataze, alanin-aminotransferaze in aspartat-aminotransferaze
	Občasni	zvišanje gama-GT in bilirubina hepatitis
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	izpuščaji
	Pogosti	redčenje 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 tkiva	Zelo pogosti	artralgijska/togost sklepov artritis osteoporoza
	Pogosti	bolečine v kosteh mialgija
	Občasni	sprožilni 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 preskušanih 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 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 je bila opisana krvavitev iz nožnice, predvsem pri bolnicah z napredovalim rakom dojke v prvih nekaj tednih po prehodu z obstoječega hormonskega zdravljenja na zdravljenje z anastrozalom. Če krvavitev traja, je potrebno dodatno ovrednotenje.

Spodnja preglednica prikazuje pogostnost vnaprej opredeljenih neželenih dogodkov v študiji ATAC po mediano 68-mesečnem spremljanju (ne glede na vzročnost), zabeleženih pri osebah, ki so prejemale raziskovano zdravilo in do 14 dni po prenehanju njegove uporabe.

Preglednica 2 Vnaprej opredeljeni neželeni učinki v študiji ATAC

Neželeni dogodki	Anastrozol (n = 3.092)	tamoksifen (n = 3.094)
Valovi vročine	1,104 (35,7 %)	1,264 (40,9 %)
Bolečine v sklepih/togost	1,100 (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 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Zlomi	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Zlomi hrbtenice, kolka ali zapestja/Collesovi zlomi	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Zlomi zapestja/Collesovi zlomi	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Zlomi hrbtenice	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Zlomi kolka	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 %)
Ishemija miokarda	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Izcedek iz nožnice	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Katerikoli venski trombembolični dogodek	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Globoka venska trombembolija, vključno s PE (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 mediano 68-mesečnem spremljanju je bil delež zlomov v skupini z anastrozolum 22 na 1.000 bolnic-let in v skupini s tamoksifenom 15 na 1.000 bolnic-let. Z anastrozolum opaženi delež zlomov je podoben razponu, opisanemu za starostno usklajene populacije v pomenopavzi. Incidenca osteoporoze je bila 10,5 % pri bolnicah, zdravljenih z anastrozolum in 7,3 % pri bolnicah, zdravljenih s tamoksifenom.

Ni ugotovljeno, ali deleži zlomov in osteoporoze, zabeleženi v študiji ATAC pri bolnicah, ki so prejemale anastrozol, odražajo zaščitni učinek tamoksifena, specifični učinek anastrozola ali oboje.

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: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana; Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj z naključnim prevelikim odmerjanjem je malo. V študijah na živalih je bila akutna toksičnost anastrozola majhna. Klinična preskušanja so bila opravljena z različnimi odmerjanji anastrozola do 60 mg v enkratnem odmerku, uporabljenem pri zdravih moških prostovoljcih, in do 10 mg na dan pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke; preiskovane osebe so ta odmerjanja dobro prenesle. Enkratni odmerek anastrozola, ki bi povzročil življenjsko nevarne simptome, ni določen. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje ni in zdravljenje mora biti simptomatsko.

Pri obravnavi prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost, da je bilo uporabljenih več zdravil. Če je bolnik priseben, se lahko izzove bruhanje. Dializa morda lahko koristi, ker anastrozol ni v veliki meri vezan na beljakovine. Indicirana je splošna podporna oskrba, vključno s pogostim nadziranjem vitalnih znakov in natančnim opazovanjem bolnika.

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 nesteroiden zaviralec aromataze. Pri ženskah v pomenopavzi nastaja estradiol predvsem s pretvorbo androstendiona v estron, ki poteka s kompleksom 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 ženskah v pomenopavzi je uporaba dnevnega odmerka 1 mg anastrozola po meritvi z zelo občutljivim preskusom zavrla nastajanje estradiola za več kot 80 %.

Anastrozol ne deluje progestagensko, androgensko ali estrogensko.

Dnevni odmerki anastrozola do 10 mg ne vplivajo na izločanje kortizola ali aldosterona, merjeno pred ali po standardnem provokacijskem testiranju z adrenokortikotropnim hormonom (ACTH). Dodajanje kortikoidov zato 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 zdravljenjem prve izbire pri ženskah v pomenopavzi, 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.

Kar zadeva primarne opazovane dogodke, je študija 1033IL/0030 pokazala, da je imel anastrozol statistično značilno prednost pred tamoksifenom za čas do napredovanja tumorja (razmerje ogroženosti (HR) 1,42, 95% interval zaupanja (IZ) [1,11, 1,82], mediana časa do napredovanja 11,1 mesecev za anastrozol in 5,6 mesecev za tamoksifen, (p = 0,006); objektivni delež odziva tumorja je bil pri anastrozolu in tamoksifenu 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 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 v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke, pri katerih je bolezen napredovala po zdravljenju s tamoksifenom (bodisi zaradi napredovalega ali zgodnjega raka dojke). 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 katerikoli parameter učinkovitosti.

Mineralna kostna gostota

V študiji III./IV. faze SABRE - Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate - so 234 žensk v pomenopavzi z zgodnjim rakom dojke in pozitivnimi hormonskimi receptorji, ki so bile predvidene za zdravljenje z anastrozolum 1 mg/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 kostne gostote 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 kostne gostote 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 kostna gostota (ocenjena z mineralno kostno gostoto v ledveni hrbtenici s slikanjem DEXA) ni zmanjšala, če so jemale anastrozol 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 kostne gostote, ki pa ni bilo statistično značilno. Ti izsledki so se odrazili na sekundarni spremenljivki učinkovitosti, spremembi celotne mineralne kostne gostote v kolku po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščem.

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

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 obveze za predložitev rezultatov študij anastrozola za eno ali več podskupin pediatrične populacije z nizko rastjo zaradi pomanjkanja ravnega hormona, testotoksikozo, ginekomastijo in McCune-Albrightovim sindromom (glejte poglavje 4.2).

Nizka rast zaradi pomanjkanja ravnega hormona

Randomizirana dvojno slepa multicentrična študija je ocenila 52 dečkov v puberteti (starih od 11 do vključno 16 let), ki so od 12 do 36 mesecev prejemali 1 mg anastrozola na dan ali placebo v kombinaciji z ravnim hormonom. Samo 14 preiskovancev, ki so prejemali anastrozol, je dokončalo 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 anastrozolum v primerjavi s placebom opazili večji delež zlomov in trend k manjši mineralni kostni gostoti.

Testotoksikoza

Odprta, 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 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 (en bolnik se je izgubil spremljanju). 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 bilo randomizirana dvojno slepa multicentrična študija 82 dečkov v puberteti (starih od 11 do vključno 18 let) z več kot 12 mesecev trajajočo ginekomastijo, ki so do 6 mesecev dobivali 1 mg anastrozola na 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 bilo odprta študija farmakokinetike več odmerkov 1 mg anastrozola na dan pri 36 dečkih v puberteti 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 od 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 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 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

Absorpcija anastrozola je hitra in največja koncentracija v plazmi je praviloma dosežena v dveh urah po uporabi (na tešče). Hrana nekoliko zmanjša hitrost absorpcije, ne pa njenega obsega. Ni pričakovati, da bi majhna sprememba hitrosti absorpcije klinično pomembno vplivala na plazemsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja med uporabo tablet anastrozola enkrat na dan. Približno 90 do 95 % koncentracije anastrozola v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja je doseženih po 7 dnevni odmerkih in kopičenje je od 3- do 4-kratno. Ni znakov, da bi bili farmakokinetični parametri anastrozola odvisni od časa ali odmerka.

Farmakokinetika anastrozola pri ženskah v pomenopavzi ni odvisna od starosti.

Na beljakovine v plazmi se veže samo 40 % anastrozola.

Anastrozol se izloča počasi; plazemski razpolovni čas izločanja je od 40 do 50 ur. Anastrozol se pri ženskah v pomenopavzi obsežno presnavlja in manj kot 10 % odmerka se nespremenjenega izloči v urin v 72 urah po uporabi. Presnova anastrozola poteka z N-dealkilacijo, hidrosilacijo in glukuronidacijo. Presnovki se izločijo predvsem v urin. Triazol, glavni presnovek v plazmi, 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 spremenjen; 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, široko porazdelil in se izločil 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 opažali le pri velikih odmerkih. V študijah toksičnosti večkratnih 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 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 in 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.

Peroralno dajanje anastrozola brejim podganam in brejim kunčjim samicam ni povzročilo teratogenih učinkov v odmerkih do 1,0 mg/kg/dan (podgane) oz. do 0,2 mg/kg/dan (kunčje samice). Opaženi učinki (povečanje placentne pri podganah in neuspeh brejosti pri kunčjih samicah) 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 prejetju 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 ne veljajo za klinično pomembne pri zdravljenju bolnikov z anastrozolum.

Dveletna študija onkogenosti na miših je povzročila indukcijo benignih tumorjev jajčnika in motnje v incidenci limforetikularnih novotvorb (manj histiocitnih sarkomov pri ženskah in več smrti zaradi limfomov). Te spremembe veljajo za učinke zavrtja aromataze, ki so specifični za miši, in ne veljajo za klinično pomembne pri zdravljenju bolnikov z anastrozolum.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
hidroksipropilceluloza

Filmska obloga:

Belo barvilo Opadry II:
laktoza monohidrat
hipromeloza
makrogol 4000
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PVC pretisni omot: 5 let

HDPE vsebnik: 4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

PVC/aluminijev omot

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

HDPE vsebnik

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/aluminijev omot ali HDPE vsebnik
pakiranja po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebna navodila za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/00189/001-026

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 8. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 9. 10. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 2. 2018