

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Anastrozol Arrow 1 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg anastrozola.

Pomožna snov: Ena tableta vsebuje 65 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela, okrogla, filmsko obložena tableta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje napredovalega raka dojke pri ženskah po menopavzi. Učinkovitost anastrozola ni bila dokazana pri bolnicah s tumorji brez estrogenskih receptorjev, razen pri tistih, ki so predhodno imele pozitiven kliničen odziv na tamoksifen.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasle bolnice, vključno s starejšimi: Ena filmsko obložena tableta (1 mg), ki jo je treba vzeti peroralno enkrat na dan.

Otroci: Zdravila Anastrozol Arrow ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, 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.

Zmanjšano delovanje jeter: Pri bolnicah z blagim obolenjem jeter odmerka zdravila ni treba prilagajati.

4.3 Kontraindikacije

Anastrozol je kontraindiciran pri:

- ženskah pred menopavzo,
- nosečnicah ali ženskah, ki dojijo,
- bolnicah z močno zmanjšanim delovanjem ledvic (očistek kreatinina manj kot 20 ml/min),
- bolnicah z zmernim do hudim obolenjem jeter,
- bolnicah z znano preobčutljivostjo za anastrozol ali za katerokoli pomožno snov, ki je navedena v poglavju 6.1.

Zdravil, ki vsebujejo estrogen, se ne sme dajati sočasno z anastrozolum, ker bi izničila njegovo farmakološko delovanje.

Sočasno zdravljenje s tamoksifenom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravila Anastrozol Arrow pri otrocih 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.

Če hormonskega statusa bolnice ni mogoče ugotoviti s kliničnimi metodami, je treba začetek menopavze potrditi z biokemičnimi metodami.

Ni nobenih podatkov, ki bi podpirali varno uporabo anastrozola pri bolnicah z zmerno ali hudo jetrno okvaro, ali pri bolnicah z močno zmanjšanim delovanjem ledvic (očistek kreatinina manj kakor 20 ml/min). Pri ženskah z osteoporozo ali pri ženskah, pri katerih obstaja tveganje za razvoj osteoporoze, je treba določiti njihovo mineralno kostno gostoto s kostno denzitometrijo, na primer s slikanjem DEXA na začetku zdravljenja, pozneje pa v rednih časovnih presledkih. Po potrebi je treba začeti z zdravljenjem ali preprečevanjem osteoporoze in to zdravljenje skrbno nadzorovati.

Na razpolago ni nobenih podatkov o uporabi anastrozola skupaj z analogi LHRH; zato je uporaba te kombinacije zdravil omejena le na klinične študije.

Anastrozol zmanjšuje ravni estrogena v obtoku, zato lahko privede do zmanjšanja mineralne kostne gostote. Pri ženskah po menopavzi je treba premisliti o uporabi difosfonatov, saj le ta lahko zmanjša nadaljnje zmanjševanje mineralne kostne gostote, ki jo povzroči anastrozol.

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

Študije medsebojnega delovanja z antipirinom in cimetidinom kažejo, da je malo verjetno, da bi sočasno dajanje anastrozola z drugimi zdravili imelo za posledico klinično pomembne interakcije, ki potekajo preko citokroma P450.

Pregled zbirke podatkov kliničnih študij o varnosti ni pokazal klinično pomembnih interakcij pri bolnicah, zdravljenih z anastrozolum in drugimi, običajno predpisanimi zdravili. Klinično pomembnih interakcij z difosfonati ni bilo (glejte poglavje 5.1).

Zdravila, ki vsebujejo estrogen se pri zdravljenju z zdravilom Anastrozol Arrow ne smejo uporabljati, ker bi izničila njegov farmakološki učinek.

Tamoksifena se ne sme uporabljati skupaj z anastrozolum, ker lahko pride do zmanjšanja njegovega farmakološkega delovanja (glejte poglavje 4.3).

4.6 Nosečnost in dojenje

Anastrozol je kontraindiciran pri nosečnicah in ženskah, ki dojijo (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Malo verjetno je, da bi anastrozol pri bolnicah zmanjšal sposobnost za vožnjo ali upravljanje s stroji. Ker pa so med uporabo anastrozola poročali o asteniji in zaspanosti, je pri vožnji in upravljanju s stroji potrebna previdnost, če sta ta simptoma prisotna dalj časa.

4.8 Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Presnovne in prehranske motnje	<i>Pogosti</i> ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$)	anoreksija; večinoma blaga hiperholesterolemija; večinoma blaga do zmerna
Bolezni živčevja	<i>Zelo pogosti</i> ($\geq 1/10$)	glavobol; večinoma blag do zmeren
	<i>Pogosti</i> ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$)	zaspanost; večinoma blaga do zmerna sindrom karpalnega kanala
Žilne bolezni	<i>Zelo pogosti</i> ($\geq 1/10$)	vročinski oblivi; večinoma blagi do zmerni
Bolezni prebavil	<i>Zelo pogosti</i> ($\geq 1/10$)	navzea; večinoma blaga do zmerna
	<i>Pogosti</i> ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$)	driska; večinoma blaga do zmerna bruhanje; večinoma blago do zmerno
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<i>Pogosti</i> ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$)	povečanje vrednosti alkalnih fosfataz, alanin aminotferaz in aspartat aminotferaz
	<i>Občasni</i> ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$)	povečanje vrednosti gama glutamiltransferaz in bilirubina hepatitis
Bolezni kože in podkožja	<i>Zelo pogosti</i> ($\geq 1/10$)	izpuščaj; večinoma blag do zmeren
	<i>Pogosti</i> ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$)	redčenje las (alopecija); večinoma blaga do zmerna alergijske reakcije
	<i>Občasni</i> ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$)	koprivnica
	<i>Redki</i> ($\geq 1/10,000$ do $\leq 1/1000$)	multiformni eritem anafilaktoidna reakcija
	<i>Neznana</i>	Stevens-Johnsonov sindrom** angioedem**
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<i>Zelo pogosti</i> ($\geq 1/10$)	bolečina v sklepu/togost; večinoma blaga do zmerna artritis
	<i>Pogosti</i> ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$)	bolečine v kosteh
	<i>Občasni</i> ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$)	stenozirajoči tenosinovitis
Motnje reprodukcije in dojk	<i>Pogosti</i> ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$)	suhost nožnice; večinoma blaga do zmerna krvavitev iz nožnice; večinoma blaga do zmerna*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Zelo pogosti</i> ($\geq 1/10$)	astenija; večinoma blaga do zmerna

*Občasno so poročali o krvavitvah iz nožnice, predvsem pri bolnicah z napredovalim rakavim obolenjem dojke, v obdobju prvih nekaj tednov po prehodu iz obstoječega hormonskega zdravljenja na zdravljenje z anastrozolum. Če krvavitev traja daljši čas, je treba premisliti o nadaljnjih preiskavah.

Ker anastrozol zmanjšuje ravni estrogena v obtoku, lahko povzroči zmanjšanje mineralne kostne gostote, zaradi česar se pri nekaterih bolnicah poveča tveganje za pojav zlomov (glejte poglavje 4.4).

**Ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Zaradi farmakološkega delovanja anastrozola lahko pride do pojava nenadnih navalov toplote, suhosti nožnice in izpadanja las. Med uporabo anastrozola se lahko pojavijo prebavne težave (anoreksija, navzea, bruhanje in driska), astenija, bolečine v sklepih, togost sklepov, zaspanost, glavobol in blagi kožni izpuščaji, pa tudi redke oblike obolenj sluznic in kože, kot sta multififormni eritem in Stevens-Johnsonov sindrom.

V preglednici spodaj je navedena pogostnost pojavljanja predhodno specificiranih neželenih učinkov v študiji ATAC, ne glede na vzrok, o katerih so poročale bolnice, ki so prejemale zdravilo, med kliničnim preskušanjem in do 14 dni po prenehanju zdravljenja.

Neželeni učinki	Anastrozol (n=3092)	Tamoksifen (n=3094)
Nenadni navali vročine	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Bolečine v sklepih/togost 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 (12,7%)	384 (12,4%)
Zlomi	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Zlomi hrbtenice, kolka ali zapestja/Collesov zlom	133 (4,3%)	91 (2,9%)
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%)
Ishemična srčnožilna bolezen	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%)
Kakršenkoli dogodek venske tromboembolije	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Globoka venska tromboembolija vključno s PE (pljučno embolijo)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Primeri cerebrovaskularne ishemije	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Rakavo obolenje endometrija	4 (0,2%)	13 (0,6%)

V skupini, kjer so bolnice jemale anastrozol oziroma tamoksifen, so zabeležili število zlomov, ki je znašalo 22 na 1000 bolnikov-let oziroma 15 na 1000 bolnikov-let po povprečnem času spremljanja 68 mesecev. Število zlomov, ki so jih ugotovili v skupini, ki se je zdravila a anastrozolum, je podobno številu, o kakršnem so poročali pri enako stari populaciji v obdobju po menopavzi. Ni bilo ugotovljeno, ali je število zlomov in pojavov osteoporoze, ki so jih ugotovili v raziskavi ATAC pri bolnicah, ki so prejemale anastrozol, posledica zaščitnega učinka tamoksifena, specifičnega učinka anastrozola, ali obeh dejavnikov.

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 %.

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje o prevelikem odmerjanju anastrozola so omejene.

V študijah pri 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 po menopavzi z napredovalim rakom dojke. Te odmerke so v preskušanja 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 bolnica budna, je priporočljivo izzvati bruhanje.

Dializa bi lahko bila v pomoč, ker se anastrozol ne veže na beljakovine v večjem obsegu.

Priporočljivi 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: L02BG03

Anastrozol je močan in zelo selektiven nesteroidni zaviralec aromataze. Pri ženskah po menopavzi nastaja estradiol predvsem s pretvarjanjem androstendiona v estron preko aromataznega encimskega kompleksa, ki se nahaja 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. Pri ženskah po menopavzi je anastrozol v odmerku 1 mg na dan zmanjšal koncentracijo estradiola za več kot 80 %.

Anastrozol nima nikakršnega progestagenega, androgenega ali estrogenega učinka.

Redni dnevni odmerki anastrozola do 10 mg niso imeli nikakršnega vpliva na izločanje kortizola ali aldosterona, kar so pokazale meritve pred in po standardnem stimulativnem testu z ACTH. Zato dodatno dajanje kortikoidov med zdravljenjem z njim ni potrebno.

Tako kot pri vseh odločitvah, ki se nanašajo na zdravljenje, morajo bolnice z rakom dojke skupaj s svojim zdravnikom pretehtati relativno razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja.

Študija uporabe anastrozola z difosfonatom rizedronatom (SABRE)

Mineralna kostna gostota (ang. Bone Mineral Density - BMD)

V študiji III/IV faze SABRE pri 234 ženskah po menopavzi z rakom dojke s pozitivnimi estrogenskimi receptorji v zgodnji fazi, ki so bile vključene v zdravljenje z anastrozolum 1 mg/dan, so bile razporejene v skupine z majhnim, srednjim in velikim tveganjem, glede na obstoječe tveganje za zlom zaradi krhkosti kosti. Primarni parameter učinkovitosti je bila analiza kostne gostote v ledvenem delu hrbtenici s slikanjem DEXA. Vse bolnice so prejemale vitamin D in kalcij. Bolnice v skupini z majhnim tveganjem so dobivale samo anastrozol (n = 42), bolnice v skupini z zmernim tveganjem so bile randomizirane v skupini, ki sta prejemale anastrozol in risedronat 35 mg enkrat na teden (n = 77) ali anastrozol in placebo (n = 77), bolnice v

skupini z velikim tveganjem pa so dobivale anastrozol in risedronat 35 mg enkrat na teden (n = 38). Primarna končna točka je bila sprememba kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice 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 ledvenem delu hrbtenice 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 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.

Študija dokazuje, da je treba pri ženskah po menopavzi, ki imajo zaradi raka dojke v zgodnji fazi predvideno zdravljenje z anastrozolum, razmisliti o uporabi bisfosfonatov za obvladovanje morebitnega zmanjšanja mineralne kostne gostote.

Lipidi

Zdravljenje s kombinacijo anastrozola in risedronata je imelo v študiji SABRE nevtralen učinek na lipide v plazmi.

Pediatrični bolniki

Anastrozol ni indiciran za uporabo pri otrocih. V proučenih 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 ni (glejte tudi poglavje 5.3).

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 prejeli anastrozol 1 mg/dan ali placebo v kombinaciji z ravnim hormonom. Samo 14 preiskovancev, ki so dobivali anastrozol, je dokončalo 36 mesecev študije.

Po 3 letih se je izkazalo, da anastrozol statistično značilno upočasni dozorevanje kosti pri dečkih v puberteti, zdravljenih z ravnim hormonom. V primerjavi s placebo niso ugotovili nobene statistično značilne razlike pri rasti povezanih sledečih parametrov: 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 placebo 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.

Študija ginekomastije

Preskušanje 0006 je bilo randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija pri 82 dečkih v puberteti (starih od 11 do vključno 18 let), ki so imeli ginekomastijo več kot 12 mesecev in so bili do 6 mesecev zdravljeni z anastrozolum 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 bilo odprta farmakokinetična študija večkratnega odmerjanja anastrozola 1 mg/dan pri 36 dečkih v puberteti z manj kot 12 mesecev trajajočo ginekomastijo. 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.

V tej študiji je bila izbrana farmakodinamična podpopulacija 25 dečkov za proučitev morebitnih koristi anastrozola. Zmanjšanje celotnega volumna dojk za 50 % ali več je bilo po 6 mesecih ugotovljeno pri 55,6 % (meritev z ultrazvokom) oz. 77,8 % (meritev s kaliperjem) dečkov (le opazovalni podatki, statistična analiza teh podatkov ni bila narejena).

Študija McCune-Albrightovega sindroma (MAS)

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 s krvavitvami iz nožnice, kostno starostjo in hitrostjo rasti.

Med zdravljenjem niso opazili statistično značilne razlike v pogostnosti dni krvavitev iz nožnice. 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 predzdravljenja preko meseca 0 do 12. meseca ter od predzdravljenja do drugih 6 mesecev (od 7. do 12. meseca). Med bolnicami, ki so imele že v izhodišču krvavitve iz nožnice, se je pri 28 % bolnic pogostnost dni krvavitve med zdravljenjem zmanjšala za ≥ 50 %; pri 40 % so krvavitve izginile v 6 mesecih zdravljenja in pri 12 % v 12 mesecih zdravljenja.

Celotna ocena neželenih učinkov pri otrocih, mlajših od 18 let, ni odkrila nobenih težav z varnostjo ali prenašanjem.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija anastrozola, zdravilne učinkovine v zdravilu Anastrozol Arrow, je hitra. Do največjih koncentracij v plazmi običajno pride v dveh urah po zaužitju odmerka, če se zdravilo daje na tešče.

Anastrozol se izloča počasi, pri čemer znaša razpolovni čas izločanja iz plazme od 40 do 50 ur. Hrana nekoliko upočasni hitrost absorbcije, vendar ne vpliva na obseg absorbcije. Med zdravljenjem s tabletami zdravila Anastrozol Arrow enkrat na dan ni pričakovati, da bi majhna sprememba v hitrosti absorbcije imela klinično pomembnen vpliv na plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Po sedmih dnevni odmerkih doseže koncentracija anastrozola v plazmi približno 90 % - 95 % koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja.

Ni dokazov, da bi bili farmakokinetični parametri anastrozola odvisni od časa ali velikosti odmerkov.

Pri ženskah po menopavzi starost ne vpliva na farmakokinetiko anastrozola.

Pri dečkih s pubertetno ginekomastijo se je anastrozol hitro absorbiral, široko porazdelil in počasi odstranil z razpolovnim časom približno 2 dneva. Pri deklicah je bil očistek anastrozola manjši, izpostavljenost pa večja kot pri dečkih. Anastrozol se je pri deklicah obsežno porazdelil in počasi odstranil z ocenjenim razpolovnim časom približno 0,8 dneva.

Na beljakovine v plazmi se veže 40 % anastrozola.

Anastrozol se pri ženskah po menopavzi obsežno presnavlja, pri čemer se v 72 urah po jemanju v nespremenjeni obliki z urinom izloči manj kot 10 % odmerka. Anastrozol se presnavlja z N-dealkiliranjem, s hidroksilacijo in glukuronidacijo. Presnovki se v glavnem izločajo z urinom.

Triazol, najpomembnejši presnovek v plazmi in urinu, ne zavira encima aromataze.

Navidezni peroralni očistek anastrozola je bil pri prostovoljcih s stabilno jetrno cirozo ali ledvično odpovedjo v enakem območju kot je bil opažen pri zdravih prostovoljcih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

V študijah akutne toksičnosti pri glodalcih je bil povprečni letalni odmerek anastrozola večji od 100 mg/kg/dan peroralno in večji od 50 mg/kg/dan intraperitonealno. V študiji peroralne akutne toksičnosti pri psih je bil povprečni letalni odmerek večji od 45 mg/kg/dan.

Kronična toksičnost

Raziskave toksičnosti večkratnih odmerkov so potekale na podganah in psih. V raziskavah toksičnosti niso ugotovili velikosti odmerka anastrozola, ki bi bil brez učinka, vendar so bili učinki, opaženi pri nizkih (1 mg/kg/dan) in srednjih odmerkih (pes 3 mg/kg/dan; podgana 5 mg/kg/dan), povezani bodisi s farmakološkimi bodisi z indukcijo encimov povezanimi lastnostmi anastrozola in so bili brez prisotnosti značilnih/pomembnih toksičnih ali degenerativnih sprememb.

Mutagenost

Genetske toksikološke raziskave so pokazale, da anastrozol ne deluje mutageno ali klastogeno.

Reproduktivna toksičnost

Peroralno dajanje anastrozola samičkam podgan je povzročilo veliko pojavnost neplodnosti pri odmerku 1 mg/kg/dan in povečano izgubo še ne-ugnezdenih oplojenih jajčec pri 0.02 mg/kg/dan. Ti učinki so se pojavljali pri klinično pomembnih odmerkih. Učinka pri človeku ne moremo izključiti. Ti učinki so bili povezani s farmakologijo učinkovine in so popolnoma prenehali po petih tednih prenehanja jemanja učinkovine.

Peroralni odmerki do 1,0 pri brejih podganah oz. do 0,2 mg/kg/dan brejih samicah kuncev niso povzročili teratogenih učinkov. Učinki, ki so jih opazili (povečana placenta pri podganah in prekinitve brejosti pri kuncih), so bili povezani s farmakologijo učinkovine.

Preživetje skotenega legla podgan, ki so dobivale 0,02 mg/kg/dan anastrozola in več (od 17. dneva brejosti do 22. dneva po skotitvi) je bilo ogroženo. Ti učinki so bili povezani s farmakološkim delovanjem učinkovine na porod. Škodljivih učinkov na vedenje ali razmnoževanje pri prvi generaciji mladičev, ki bi jih lahko pripisali zdravljenju matere z anastrozolum, ni bilo.

V študiji plodnosti so nedavno odstavljenim podganjim samcem 10 tednov peroralno, preko njihove vode za pitje, dajali 50 oziroma 400 mg/l anastrozola. Izmerjene srednje vrednosti plazemske koncentracije so bile 44,4 (\pm 14,7) ng/ml oziroma 165 (\pm 90) ng/ml. Znaki parjenja so bili prizadeti v obeh skupinah, zmanjšanje plodnosti pa je bilo opazno le pri skupini, ki je prejela odmerek 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.

Kancerogenost

Dvoletna študija onkogenosti pri podganah je pokazala povečano pojavnost hepatičnih neoplazem in stromalnih polipov v maternici pri samičkah ter tiroidnih adenomov pri samcih samo 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 odmerkih za ljudi, in niso klinično pomembne za zdravljenje bolnic z anastrozolum.

Dvoletna študija onkogenosti pri miših je pokazala indukcijo benignih tumorjev na jajčnikih in motnjo v pojavljanju limforetikularnih neoplazem (manj histiocitnih sarkomov pri samičkah in več smrti kot posledica limfomov). Ocenjuje se, da so te spremembe posledica učinkov inhibicije aromataze, ki so specifični za miši, in niso klinično pomembne za zdravljenje bolnic z anastrozolum.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
smukec

Filmska obloga:

hipromeloza
makrogol
titanov dioksid (E171)
smukec

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

Pretisni omoti iz PVC/aluminija z 10 ali 14 tabletami.
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet
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

Arrow Generics Limited
Unit 2, Eastman Way
Stevenage
Hertfordshire SG1 4SZ
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-232/09

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

13.02.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.08.2010