

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Anastrozol Teva 1 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg anastrozola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 87 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bele do belkaste filmsko obložene okrogle tablete. Na eni strani tablete je vtisnjena številna oznaka "93", na drugi pa "A10".

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Anastrozol je indiciran za zdravljenje:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Anastrozola ni priporočeno uporabljati pri otrocih in mladostnikih zaradi pomanjkanja informacij o varnosti in učinkovitosti (glejte poglavje 4.4 in 5.1).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerkov. Pri bolnikih z resno okvaro ledvic je potrebna pozornost pri odmerjanju anastrozola (glejte poglavje 4.4 in 5.2).

Jetna okvara

Pri bolnikih z blago boleznijo jeter ni treba prilagajati odmerkov. Pri bolnikih z zmernimi do resnimi okvarami jeter je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Anastrozol Teva filmsko obložene tablete je treba vzeti peroralno.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Anastrozol Teva je kontraindicirano pri:

- nosečih ženskah ali doječih materah,
- bolnicah z znano preobčutljivostjo za anastrozol ali katerokoli pomožno snovi, ki je navedena v točki 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Anastrozola se ne sme uporabljati pri premenopavznih ženskah. Menopavzo je treba določiti biokemično (luteinizirajoči hormon [LH], folikle stimulirajoči hormon [FSH], in/ali raven estradiola) pri bolnicah, pri katerih je dvom o menopavznem statusu. O uporabi anastrozola z LHRH ni nobenih podatkov.

Izogibati se je treba sočasni uporabi tamoksifena ali terapij, ki vsebujejo estrogen in anastrozola, ker lahko pride do znižanja njegovega farmakološkega delovanja (glejte poglavje 4.5 in 5.1).

Vpliv na gostoto kostnega mozga

Ker anastrozol zniža raven estrogena v obtoku, lahko zmanjša gostoto kostnega mozga in posledično poveča verjetnost zloma (glejte poglavje 4.8).

Ženske z osteoporozo ali tveganjem za osteoporozo bi morale imeti izmerjeno gostoto kostnega mozga pred začetkom zdravljenja in v rednih intervalih po zdravljenju. Zdravljenje ali preprečevanje osteoporoze je treba začeti po potrebi in ga natančno spremljati. Treba je razmisliti o uporabi specifičnega zdravljenja, npr. biofosfanatov, ki lahko prepreči izgubo kostnega mozga (ki jo povzroči anastrozol) pri postmenopavznih ženskah (glejte poglavje 4).

Jetрна okvara

Pri bolnicah z rakom dojk z zmernimi ali resnimi okvarami jeter niso raziskovali vpliva anastrozola. Pri bolnicah z jetrnimi okvarami lahko pride do povečanja izpostavljenosti anastrozolu (glejte poglavje 5.2); odmerjanje anastrozola pri bolnicah z zmerno in resno okvaro jeter je treba opraviti pazljivo (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje mora biti zasnovano na oceni koristi in tveganj za posamezno bolnico.

Ledvična okvara

Pri bolnicah z rakom dojk z resnimi okvarami ledvic niso raziskovali vpliva anastrozola. Pri bolnicah z resnimi okvarami ledvic (GFR < 30ml/min, glejte poglavje 5.2), ni prišlo do povečanja izpostavljenosti anastrozolu; odmerjanje anastrozola pri bolnicah z resno okvaro ledvic je treba opraviti pazljivo (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Anastrozol Teva ni priporočljivo za uporabo pri otrocih in mladostnikih, ker še niso ugotovili njegove varnosti in učinkovitosti pri tej skupini bolnikov (glejte poglavje 5.1).

Anastrozol se ne sme uporabljati pri dečkih s pomanjkanjem ravnega hormona kot dodatno hormonalno zdravljenje. V osrednji klinični študiji varnost in učinkovitost nista bila dokazana (glejte poglavje 5.1). Ker anastrozol zniža ravni estradiola, se ne sme uporabljati pri deklicah s pomanjkanjem ravnega hormona kot dodatno hormonalno zdravljenje. Podatki o varnosti dolgotrajnega zdravljenja pri otrocih in mladostnikih niso na voljo.

Preobčutljivost na laktozo

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi dednimi motnjami galaktozne intolerance, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcije glukoze in galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Anastrozol zavira CYP 1 A2, 2C8/9 in 3A4 *in vitro*. Klinične študije medsebojnega delovanja antipirina in varfarina kažejo, da 1 mg odmerka anastrozola bistveno ne zavira antipirina ter R- in S-varfarina, kar nakazuje, da ni verjetno, da bi sočasna uporaba zdravil z anastrozolum z drugimi zdravili vodila v klinično pomembne interakcije, uravnavane s CYP encimi.

Metabolizem anastrozola s pomočjo encimov ni bil opažen. Cimetidin, šibek nespecifičen inhibitor CYP encimov, ne vpliva na plazemske koncentracije anastrozola. Vpliv močnih CYP inhibitorjev je neznan.

Pri pregledu baze podatkov kliničnih preskušanj niso opazili klinično pomembnih interakcij pri bolnikih, zdravljenih z anastrozolum, ki so sočasno prejeli ostala predpisana zdravila. Niso opazili nobenih klinično pomembnih interakcij med anastrozolum in difosfonati (glejte poglavje 5.1).

Sočasnemu zdravljenju s tamoksifenom ali terapijami, ki vsebujejo estrogen in anastrozol, se morate izogibati, saj bi le-to izničilo farmakološko delovanje anastrozola (glejte poglavje 4.4 in 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi anastrozola pri nosečih ženskah ni nobenih podatkov. Študije na živalih so pokazale toksičnost pri razmnoževanju (glejte poglavje 5.3). Anastrozol je kontraindiciran med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

O uporabi anastrozola pri doječih ženskah ni nobenih podatkov. Anastrozol je kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Vplivi anastrozola na plodnost pri ljudeh niso bili raziskani. Študije na živalih so pokazale toksičnost pri razmnoževanju (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Anastrozol Teva nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Pri uporabi anastrozola so poročali o asteniji in somnolenci, zato je potrebna previdnost med vožnjo in upravljanjem s stroji v primeru, če takšni simptomi trajajo nekaj časa.

4.8 Neželeni učinki

Spodnja tabela prikazuje neželene učinke iz kliničnih študij, postmarketinških izkušenj ali spontanih poročil. Neželeni učinki, navedeni spodaj v kategorijah po pogostnosti, so bili preračunani iz poročanih neželenih učinkov v obsežni študiji faze III, ki je bila opravljena na 9.366 ženskah z operativnim rakom dojke v pomenopavzi, ki so bile adjuvantno zdravljene pet let (the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination ((ATAC) študija)), razen, če ni drugače navedeno.

Neželjeni učinki navedeni spodaj so razvrščeni po pogostnosti in organskih sistemih (SOC). Definicije pogostnosti so naslednje: 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 $< 1/1,000$), zelo redki ($< 1/10,000$). Najbolj pogosti neželeni učinki so bili glavobol, navali vročine, navzea, izpuščaj, artralgiya, okorelost v sklepih, artritis in astenija.

Tabela 1. Neželjeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti

Neželjeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti		
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	anoreksija hiperholesterolemija
	Občasni	hiperkalcemija (z ali brez povišanega paratiroidnega hormona)
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavoboli
	Pogosti	somnolenca sindrom karpalnega kanala
Žilne bolezni	Zelo pogosti	navali vročine
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea
	Pogosti	bruhanje diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	povečane vrednosti alkalne fosfataze, alanin aminotransferaze in aspartat aminotransferaze
	Občasni	povečane vrednosti gamma-GT in bilirubina hepatitis
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	izpuščaj
	Pogosti	redčenje las - alopecija alergijske reakcije
	Občasni	urtikarija
	Redki	multiformni eritem anafilaktoidna reakcija kožni vaskulitis (vključno z nekaterimi poročili o purpuri Henoch-Schönlein)**
	Zelo redki	Stevens-Johnsonov sindrom angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgiya/sklepne bolečine z okorelostjo artritis osteoporoza
	Pogosti	bolečine v kosteh mialgiya
	Občasni	tendosinovitis prsta
Motnje reprodukcije in dojk	Pogosti	suhost nožnice nožnične krvavitve ***
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	astenija

* v kliničnih študijah so poročali o sindromu karpalnega kanala, ki se je v večjem številu pojavil pri bolnicah, ki so bile zdravljene z anastrozalom, kot pri bolnicah zdravljenih s tamoksifenom. Vendar pa se je večina primerov pojavila pri bolnicah, pri katerih so bili opaženi faktorji tveganja za razvoj stanja

** Ker kožni vaskulitis in Henoch-Schönlein purpura nista bila opažena pri ATAC, lahko pogostnost teh pojavov opišemo kot redko (≥ 0.01 % do < 0.1 %), glede na najslabšo vrednost ocene.

*** Pogosto so poročali o vaginalnih krvavitvah, predvsem pri bolnicah z napredovalim rakom dojk v prvih nekaj tednih zdravljenja, to je po prehodu s prejšnjega hormonskega zdravljenja na anastrozol. Če krvavitev ne preneha, je treba opraviti dodatne preiskave.

V spodnji preglednici so podane pogostnosti vnaprej določenih neželenih učinkov v študiji ATAC po medianem spremljanju 68 mesecev, ne glede na njihovo vzročno povezanost z zdravljenjem. Ti neželeni učinki so bili prijavljeni pri bolnikih na poskusnem zdravljenju in še 14 dni po zaključku poskusnega zdravljenja.

Tabela 2. ATAC študije vnaprej določenih neželenih učinkov

Neželeni učinki	Anastrozol (N=3092)	Tamoksifen (N=3094)
Navali vročine	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Sklepne bolečine in okorelost	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Motnje razpoloženja	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Utrujenost in astenija	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Slabost in bruhanje	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Zlomi kosti	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Zlom hrbtenice, kolka ali zapestja (Collesova fraktura)	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Zlom zapestja (Collesova fraktura)	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Zlom hrbtenice	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Zlom kolka	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Katarakta	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Vaginalne krvavitve	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%)
Bolezen koronarnih arterij	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Ishemija miokarda	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Iztok iz nožnice	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Katerikoli venski tromboembolizem	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Globoki venski tromboembolizmi, vključno s pljučno embolijo (pljučni embolizem)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ishemični možganskožilni inzulit	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Rak endometrija	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Po 68-mesečni mediani vrednosti spremljanja bolnic je bila pogostnost zlomov naslednja: v skupini, ki je jemala anastrozol, je znašala 22 na 1000 bolnikovih let, v skupini, ki je jemala tamoksifen pa 15 na 1000 bolnikovih let. Opažena pogostnost zlomov pri anastrozolu je bila podobna razponu, ki so ga prijavili tudi pri drugih ženskah v pomenopavzi ustrezne starosti.

Pri bolnicah, zdravljenih z anastrozolum, je znašala incidenca osteoporoze 10,5 %, pri tistih, ki so se zdravile s tamoksifenom pa 7,3 %.

Niso ugotovili, ali pogostnosti zlomov in osteoporoze, ki so jih v študiji ATAC opazili pri bolnicah, zdravljenih z anastrozolum, odražajo bodisi zaščitni učinek tamoksifena, nek specifičen učinek anastrozola ali pa 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje z nenamernim prevelikim odmerjanjem anastrozola so omejene.

V študijah na živalih je anastrozol pokazal majhno akutno toksičnost. Klinične raziskave so bile opravljene z različnimi odmerki anastrozola: zdravim moškim prostovoljcem so dajali do 60 mg anastrozola v enkratnem odmerku, ženskam po menopavzi z napredovalim rakom dojke pa do 10 mg na

dan in oboji so te odmerke dobro prenašali. Enkratnega odmerka anastrozola, ki bi povzročil življenjsko ogožujoče simptome, niso ugotovili. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje anastrozola ne poznamo, zato mora biti zdravljenje simptomatsko.

Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja upoštevajte možnost, da je oseba morda vzela več zdravil hkrati. Če je bolnica pri zavesti, bo morda treba sprožiti bruhanje. Ker se anastrozol v glavnem ne veže na plazemske beljakovine, bi lahko bila koristna dializa. Indicirana je tudi splošna podporna nega, vključno s pogostim spremljanjem vitalnih znakov in natančnim opazovanjem bolnice.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci encimov, oznaka ATC: L02B G03

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

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

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 anastrozolum ni potrebno.

Klinična učinkovitost in varnost

Napredovani rak dojk

Primarno zdravljenje pri postmenopavznih ženskah z napredovanim rakom dojk

Dve dvojno slepi, kontrolirani študiji s podobno zasnovo (študija 1033IL/0030 in študija 1033IL/0027) sta bili opravljene za oceno učinkovitosti anastrozola v primerjavi s tamoksifenom v primeru primarnega zdravljenja za s s pozitivnimi hormonskimi receptorji neznanega lokalno napredujočega ali metastaznega raka dojk pri postmenopavznih ženskah. Skupno 1021 bolnic je naključno prejelo 1 mg anastrozola enkrat dnevno ali 20 mg tamoksifena enkrat dnevno. Končna točka obeh testov so bili čas napredovanja tumorja, objektivni delež odziva tumorja in varnost.

Za primarne končne točke je študija 1033IL/0030 pokazala, da ima anastrozol statistično zadostno prednost pred tamoksifenom pri času napredovanja tumorja. (razmerje tveganja (RT) 1.42, 95 % interval zaupanja (IZ) [1.11, 1.82], mediani čas napredovanja 11.1 mesecev za anastrozol in 5.6 mesecev za tamoksifen, $p=0.006$); objektivni deleži odziva tumorja so bili podobni za anastrozol in tamoksifen. Študija 1033IL/0027 je pokazala, da imata anastrozol in tamoksifen podobne objektivne deleže odziva tumorja in čase napredovanja tumorja. Rezultati sekundarnih ključnih točk so bili v skladu z rezultati primarnih ključnih točk. V skupinah, ki so bile zdravljene, je bilo premalo smrtnih primerov, da bi lahko naredili zaključke glede razlik o skupnem preživetju.

Sekundarno zdravljenje pri postmenopavznih ženskah z napredovanim rakom dojk

V dveh kontroliranih kliničnih študijah (študija 0004 in študija 0005) so preučevali vpliv anastrozola pri ženskah po menopavzi z napredovanim rakom dojk, ki so se že zdravile s tamoksifenom zaradi napredovanega ali zgodnjega raka dojk. Skupno je 764 bolnic randomizirano prejelo en dnevni odmerek 1 ali 10 mg anastrozola ali pa 40 mg megastrol acetata štirikrat dnevno. Glavni spremenljivki učinkovitosti sta bili čas napredovanja in objektivni delež odziva. Izračunani so bili tudi stopnja

podaljšane (več kot 24 tednov) stabilne bolezni, delež napredovanja in preživetja. V obeh študijah ni bilo nobene pomembne razlike med opazovanimi skupinami ne glede na katero koli opazovano spremenljivko.

Mineralna gostota kosti

V fazi III/IV študije (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]), je bilo 234 postmenopavznih žensk s pozitivnimi hormonskimi receptorji zgodnjim rakom dojke, ki so bile zdravljene z 1 mg anastrozola enkrat na dan, na podlagi obstoječega tveganja za zlome razdeljenih v skupine z nizkim, zmernim in visokim tveganjem. Primarni parameter učinkovitosti je bila analiza kostne gostote hrbtenice v ledvenem predelu, ocenjena s pomočjo DEXA skeniranja. Vse bolnice so prejemale vitamin D in kalcij. Bolnice v skupini z nizkim tveganjem so prejemale samo anastrozol (N=42), tiste v skupini z zmernim tveganjem so prejemale anastrozol in 35 mg risedronata enkrat na teden (N=77) ali anastrozol in placebo (N=77), bolnice v skupini z visokim tveganjem so prejemale anastrozol in 35 mg risedronata enkrat na teden (N=38). Primarna končna točka je bila sprememba kostne gostote hrbtenice v ledvenem predelu po 12 mesecih.

Dvanajst mesečna analiza je pokazala, da pri bolnicah z zmernim ali visokim tveganjem za zlom, ki so prejemale 1 mg anastrozola v kombinaciji z 35 mg risedronata enkrat na teden ni prišlo do sprememb v kostni gostoti (ocenjena z mineralno kostno gostoto v ledveni hrbtenici s slikanjem DEXA). Zmanjšanje gostote kostne mase je bilo prisotno v skupini z nizkim tveganjem, ki je prejela samo 1 mg/dan anastrozola. 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 bi lahko bilo treba razmisliti o uporabi difosfanatov glede izgube gostote kostne mase pri postmenopavznih bolnicah, ki se zdravijo z anastrozolum zaradi zgodnjega raka dojke.

Pediatrična populacija

Anastrozol ni indiciran za uporabo pri otrocih in mladostnikih. V študijah pediatrične populacije učinkovitost ni bila ugotovljena (glejte spodaj). Število zdravljenih otrok je bilo premajhno za ugotovitev zanesljivih zaključkov glede varnosti. O možnih dolgoročnih učinkih zdravljenja otrok in mladostnikih ni podatkov (glejte tudi poglavje 5.3).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zaveze po predložitvi rezultatov študij anastrozola na eni ali več podskupinah pediatrične populacije z nizko rastjo zaradi pomanjkanja ravnega hormona (PRH), testotoksikoza ginekomastije in McCune-Albright sindroma (glejte poglavje 4.2).

Nizka rast zaradi pomankanja ravnega hormona

Randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija je ocenjevala 52 dečkov v puberteti (starih od 11 do vključno 16 let) s pomankanjem ravnega hormona, ki so od 12 do 36 mesecev prejeli 1 mg anastrozola na dan ali placebo v kombinaciji z ravnim hormonom. Samo 14 preiskovancev, zdravljenih samo z anastrozolum, je dokončalo 36 mesecev študije.

Pri skupini, ki je prejela placebo, ni bilo opaženih nobenih statistično pomembnih razlik v parametrih, povezanih z rastjo – odrasla velikost, velikost, standardni deviaciji velikosti in hitrosti rasti. Podatki o končni višini niso na voljo. Čeprav je bilo število zdravljenih otrok premajhno za ugotovitev zanesljivih zaključkov o varnosti, je bilo opazno povečanje stopnje zlomov in trend k zmanjšanju gostote kostne mase pri anastrozolu v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo.

Testotoksikoza

V odprti, neprimerjalni, multicentrični študiji je bilo obravnavanih 14 moških bolnikov (starih od 2 do 9 let) z družinsko omejeno prezgodnjo puberteto, poznano tudi kot testotoksikoza, zdravljenih z kombinacijo anastrozola in bikalutamida. Primarni cilj je bila ocena učinkovitosti in varnosti te kombinirane sheme v 12 mesečnem obdobju. Dvanajstmesečno kombinirano zdravljenje je dokončalo 13 od 14 vključenih bolnikov (enega bolnika niso uspeli spremljati). Po 12 mesecih zdravljenja ni bilo

nobene statistično značilne razlike v hitrosti rasti glede na hitrost rasti v 6 mesecih pred vstopom v študijo.

Študije ginekomastije

Preskušanje 0006 je bila randomizirana, dvojno slepa, multicentrična študija 82 dečkov v puberteti (starih med 11 do vključno 18 let), ki so imeli ginekomasijo več kot 12 mesecev in so bili do 6 mesecev zdravljeni z 1 mg anastrozola ali s placebom enkrat dnevno. Med skupino, v kateri so prejeli 1 mg anastrozola dnevno ali skupino, ki je prejela placebo, ni bilo opaziti nobene pomembne 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 pubertetnih dečkih 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. Po 6 mesecih je bilo pri 56 % (20/36) dečkih opazno zmanjšanje za najmanj 50 % prsnega volumna.

Študija McCune-Albright 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 pogostosti 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 0 do 12. meseca ter od pred zdravljenja do drugih 6 mesecev (od 7. do 12. meseca).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absorpcija anastrozola je hitra in običajno doseže največjo plazemsko koncentracijo že dve uri po zaužitju odmerka na tešče. Hrana rahlo zmanjša hitrost absorpcije, ne pa tudi obsega. Ni pričakovati, da bodo majhne spremembe hitrosti absorpcije povzročile kakršenkoli klinično pomemben učinek na plazemske koncentracije anastrozola v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerjanju zdravila v obliki tablet enkrat na dan. Po zaužitju 7 dnevnih odmerkov dosežemo približno 90 % do 95 % plazemske koncentracije anastrozola v stanju dinamičnega ravnovesja, akumulacija je približno 3-4 kratna. Ni dokazov o odvisnosti farmakokinetičnih parametrov anastrozola od časa jemanja ali velikosti odmerkov.

Farmakokinetika anastrozola pri ženskah po menopavzi ni odvisna od starosti.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže samo 40 % anastrozola.

Izločanje

Anastrozol se izloča preko plazme z rapolovnim časom 40-50 ur. Pri ženskah po menopavzi se anastrozol obsežno presnovi in v 72 urah po jemanju zdravila se v nespremenjeni obliki izloči s sečem manj kot 10 % odmerka. Presnova anastrozola poteka z N-dealkilacijo, hidroksilacijo in glukuronidacijo, presnovki pa se izločajo predvsem s sečem. Triazol, glavni presnovek anastrozola v plazmi, ne zavira encima aromataze.

Jetrne ali ledvične okvare

Navidezni očistek anastrozola (CL/F), po peroralnem zaužitju, je bil približno 30 % nižji pri prostovoljcih s stabilno jetrno cirozo kot pri kontrolni skupini (študija 1033IL/0014). Plazemske koncentracije anastrozola pri prostovoljcih z jetrno cirozo so bile znotraj mejah koncentracij anastrozola pri normalnih subjektih v drugih preskušanjih. Koncentracije anastrozola v plazmi pri bolnikih z jetrnimi okvarami, opažene med dolgoročnimi ocenami učinkovitosti so bile znotraj mejah koncentracij anastrozola v plazmi, opaženih pri subjektih brez jetrne okvare.

Očitni očistek (CL/F) preoralno zaužitega anastrozola se ni spremenil pri prostovoljcih z resno ledvično okvaro (GFR < 30 ml/min) in študiji 1033IL/0018, kar je v skladu z dejstvom, da se anastrozol izloča primarno z metabolizmom. Koncentracije anastrozola v plazmi, opažene med dolgoročnimi ocenami učinkovitosti pri bolnikih z ledvičnimi okvarami so bile v znotraj meja koncentracij anastrozola v plazmi, opaženih pri subjektih brez ledvične okvare. Pri bolnikih z hudo ledvično okvaro je treba biti previden pri odmerjanju (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija

Pri dečkih s pubertetno ginekomastijo (10-17 let) se je anastrozol hitro absorbiral, se široko porazdelil in počasi odstranil z razpolovilnim časom približno 2 dneva. Pri dekletih (3-10 let) je bil očistek počasnejši kot pri dečkih in izpostavljenost večja. Anastrozol se je pri dekletih široko porazdelil in počasi odstranil.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki ne kažejo posebnega tveganja za ljudi na osnovi konvencionalnih študij o varnosti, farmakologiji, večkratni izpostavljenosti toksičnosti, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, toksičnost za razmnoževanje pri izbrani populaciji.

Akutna toksičnost

Pri študijah na živalih je bila toksičnost opažena le pri višjih odmerkih. V študijah akutne toksičnosti zdravila pri glodalcih je bila pri peroralni uporabi mediana vrednost letalnega odmerka anastrozola večja od 100 mg/kg/dan, pri intraperitonealni uporabi pa je bila večja od 50 mg/kg/dan. Pri peroralni študiji akutne toksičnosti zdravila pri psih je bila mediana vrednost letalnega odmerka anastrozola večja od 45 mg/kg/dan.

Kronična toksičnost

Pri študijah na živalih so bili neželeni učinki vidni le pri velikih odmerkih. Za študije toksičnosti večkratnih odmerkov so uporabili pse in podgane. V teh študijah toksičnosti niso ugotovili nobenega odmerka anastrozola, ki bi bil brez učinka, vendar so bili učinki, ki so jih opazili pri majhnih odmerkih (1 mg/kg/dan) oziroma pri srednjih odmerkih (3 mg/kg/dan pri psih in 5 mg/kg/dan pri podganah) povezani bodisi z njegovim farmakološkim delovanjem ali z encimsko indukcijo zaradi anastrozola in jih niso spremljale bistvene toksične ali degenerativne spremembe.

Mutagenost

Genetske toksikološke študije z anastrozolum so pokazale, da ni ne mutagen ne klastogen.

Toksični učinki na razmnoževanje

V študiji plodnosti so nedavno odstavljenim podganjim samcem 10 tednov peroralno, preko njihove vode za pitje, dajali 50 ali 400 mg/l anastrozola. Izmerjene srednje vrednosti plazemske koncentracije so bile 44,4 (\pm 14,7) ng/ml in 165 (\pm 90) ng/ml. Znaki parjenja so bili prizadeti 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.

Pri peroralnem dajanju anastrozola podganjim samicam so ugotovili visoko incidenco neplodnosti pri odmerku 1 mg/kg/dan in povečano pogostnost predimplantacijskih izgub pri odmerku 0,02 mg/kg/dan. Ti učinki so se pojavili pri klinično pomembnih odmerkih, zato ni mogoče izključiti možnosti, da se bodo pojavili tudi pri človeku. Omenjeni učinki so bili povezani s farmakološkim delovanjem te snovi in so popolnoma minili po 5-tedenskem obdobju brez njenega prejetja.

Pri peroralnem dajanju anastrozola brejim podganam in zajkljam le-ta ni povzročil nikakršnih teratogenih učinkov pri odmerkih do 1,0 mg/kg/dan pri podganah oziroma 0,2 mg/kg/dan pri zajkljah. Opaženi učinki (povečanje posteljice pri podganah in neuspešna brejost pri zajkljah) so bili povezani s farmakološkim delovanjem te snovi.

Preživetje mladičev podganjih samic, ki so prejemale anastrozol v odmerku 0,02 mg/kg/dan ali več od 17. dne brejosti do 22. dne po kotitvi, je bilo zmanjšano. Ti učinki so bili povezani s farmakološkim delovanjem te snovi na kotiteve. V prvi generaciji potomcev ni bilo nikakršnih neželenih učinkov na vedenje ali na uspešnost razmnoževanja živali, ki bi jih lahko pripisali dajanju anastrozola samicam.

Kancerogenost

V dveletni študiji onkogenosti anastrozola pri podganah je le-ta povečal incidenco jetrnih neoplazem in stromalnih polipov maternice pri samicah ter ščitničnih adenomov pri samcih, vendar samo pri velikem odmerku (25 mg/kg/dan). Te spremembe pa so se pojavile pri odmerku, ki predstavlja kar 100-krat večjo izpostavljenost kot je izpostavljenost pri terapevtskih odmerkih za človeka, zato menijo, da niso klinično pomembne za zdravljenje bolnikov z anastrozolum.

V dveletni študiji onkogenosti zdravila pri miših so opazili nastanek benigni tumorjev jajčnikov in spremembo incidence limforetikularnih neoplazem (manj histiocitnih sarkomov pri samicah in več smrti zaradi limfomov). Raziskovalci menijo, da so te spremembe specifične za miši in da nastanejo zaradi zaviranja encima aromataze ter niso klinično pomembne za zdravljenje bolnic z anastrozolum.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E572)
povidon K-30
natrijev karboksimetilškrob vrsta A

Obloga

hipromeloza (E464)
makrogol 400 in makrogol 6000
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz prozornega PVC in PVdC ter aluminija

Velikosti pakiranj:

1, 14, 20, 28, 30 (3 x 10), 56, 60, 84, 90, 98, 100 ali 300 filmsko obloženih tablet

Bolnišnična pakiranja po 84 filmsko obloženih tablet

Bolnišnična pakiranja z enotnimi odmerki: 10 (10 x 1), 50 (50 x 1) filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/08/00190/001-016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10.01.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 05.11.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.06.2015