

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Anastrozole Pharmacenter
1 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 1 mg anastrozolu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 93 mg monohydrátu laktózy (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele, filmom obalené, okrúhle, bikonvexné tablety s označením „ANA“ a „1“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba pokročilého štádia rakoviny prsníka u postmenopauzálnych žien.
- Adjuvantná liečba včasného invazívneho štádia rakoviny prsníka u postmenopauzálnych žien s pozitívnymi hormonálnymi receptormi.
- Adjuvantná liečba včasného štádia rakoviny prsníka u postmenopauzálnych žien s pozitívnymi hormonálnymi receptormi, ktoré boli 2 až 3 roky liečené adjuvantným tamoxifénom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelé pacientky vrátane starších pacientok

Jedna tableta (1 mg) sa užíva perorálne jedenkrát denne.

Odporúčaná dĺžka adjuvantnej endokrinnnej liečby včasného štádia invazívneho karcinómu prsníka pozitívneho na hormonálne receptory u žien po menopauze je 5 rokov.

Osobitné skupiny pacientov

Deti a dospievajúci

Neodporúča sa podávať anastrozol deťom a dospievajúcim vzhľadom na nedostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti (pozri časti 4.4 a 5.1).

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientok s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek sa zmena dávky neodporúča. U pacientok s ťažkým poškodením obličiek sa má anastrozol podávať opatrne (pozri časti 4.4 a 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

U pacientok s ľahkým ochorením pečene sa zmena dávky neodporúča. Opatrnosť sa odporúča u pacientok so stredne ťažkým až ťažkým poškodením funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Spôsob podania

Anastrozol sa užíva perorálne.

4.3 Kontraindikácie

Anastrozol je kontraindikovaný:

- u gravidných alebo dojčiacich žien.
- u pacientok so známou precitlivosťou na anastrozol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Anastrozol nemajú užívať ženy pred menopauzou. U každej pacientky, u ktorej je pochybnosť o menopauzálnom stave, sa má menopauza definovať biochemicky (luteinizačný hormón – LH, hormón stimulujúci folikuly – FSH a/alebo hladiny estradiolu). Neexistujú žiadne údaje na podporu použitia anastrozolu s analógmi LHRH.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu anastrozolu s tamoxifénom alebo liečbou obsahujúcou estrogén, pretože to môže znížiť jeho farmakologický účinok (pozri časti 4.5 a 5.1).

Účinok na kostnú minerálnu hustotu

Anastrozol znižuje hladiny cirkulujúcich estrogénov, preto môže spôsobiť zníženie minerálnej hustoty kostí a následné zvýšenie rizika zlomeniny (pozri časť 4.8).

U žien s osteoporózou alebo s rizikom osteoporózy sa má minerálna hustota kostí formálne posúdiť na začiatku liečby a potom v pravidelných intervaloch. Liečba alebo prevencia osteoporózy sa má začať vo vhodnom čase a starostlivo monitorovať. U žien po menopauze by sa mohlo zväziť použitie špecifickej liečby, napr. bifosfonátov, ktorá môže zabrániť ďalšiemu úbytku minerálov z kostí spôsobený anastrozolom (pozri časť 4.8).

Poškodenie funkcie pečene

Anastrozol sa neskúmal u pacientok s karcinómom prsníka so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením funkcie pečene. Expozícia anastrozolu sa môže zvýšiť u pacientok s poškodením funkcie pečene (pozri časť 5.2). Pacientkam so stredne ťažkým až ťažkým poškodením funkcie pečene sa má anastrozol podávať opatrne (pozri časť 4.2). Liečba sa má zakladať na vyhodnotení prínosu – rizika pre konkrétnu pacientku.

Poškodenie funkcie obličiek

Anastrozol sa neskúmal u pacientok s karcinómom prsníka s ťažkým poškodením funkcie obličiek. Expozícia anastrozolu sa u pacientok s ťažkým poškodením funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min, pozri časť 5.2) nezvyšuje. Pacientkam s ťažkým poškodením funkcie obličiek sa má anastrozol podávať opatrne (pozri časť 4.2).

Deti a dospelávajúci

Použitie anastrozolu u detí a dospelávajúcich sa neodporúča, pretože sa v tejto skupine pacientov nepreukázala bezpečnosť a účinnosť (pozri časť 5.1).

Anastrozol sa nemá užívať ako doplnok k liečbe rastovým hormónom u chlapcov s deficienciou rastového hormónu. V pivotnej klinickej štúdií sa účinnosť ani bezpečnosť nepreukázala (pozri časť 5.1). Anastrozol znižuje hladiny estradiolu, preto sa anastrozol nesmie užívať ako doplnok k liečbe rastovým hormónom u dievčat s deficienciou rastového hormónu. Dlhodobé údaje o bezpečnosti u detí a dospelávajúcich nie sú dostupné.

Precitlivenosť na laktózu

Tento liek obsahuje laktózu. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Anastrozol inhibuje CYP 1A2, 2C8/9 a 3A4 *in vitro*. Klinické štúdie s antipyrínom a warfarínom ukázali, že anastrozol v dávke 1 mg neinhibuje významne metabolizmus antipyrínu a R- a S-warfarínu, čo naznačuje, že je nepravdepodobné, že by súbežné podanie anastrozolu s inými liekmi viedlo ku klinicky významným interakciám lieku sprostredkovanými enzýmami CYP.

Neidentifikovali sa enzýmy sprostredkujúce metabolizmus anastrozolu. Cimetidín, slabý, nešpecifický inhibitor enzýmov CYP, neovplyvnil plazmatické koncentrácie anastrozolu. Účinok silných inhibítorov CYP nie je známy.

Pri preskúmaní databázy bezpečnosti z klinických štúdií sa nezistila žiadna klinicky významná interakcia u pacientok liečených anastrozolom, ktoré užívali/používali ďalšie bežne predpisované lieky. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné interakcie s bifosfonátmi (pozri časť 5.1).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu anastrozolu s tamoxifénom alebo liečbou obsahujúcou estrogén, pretože to môže znížiť jeho farmakologický účinok (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne údaje o podávaní anastrozolu tehotným pacientkám. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Anastrozol je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Laktácia

Neexistujú žiadne údaje o použití anastrozolu počas laktácie. Anastrozol je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3).

Fertilita

Účinky anastrozolu na plodnosť u ľudí sa neskúmali. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Anastrozol nemá žiaden alebo zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní anastrozolu sa však zaznamenala asténia a somnolencia. Ak tieto príznaky pretrvávajú, pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebná opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky z klinických štúdií, štúdií po uvedení lieku na trh alebo spontánnych hlásení. Ak nie je stanovené inak, kategórie frekvencií sa vypočítali z počtu nežiaducich účinkov zaznamenaných v rozsiahlej štúdií fázy III, ktorej sa zúčastnilo 9 366 žien po menopauze s operabilným karcinómom prsníka, ktoré sa liečili adjuvantnou liečbou počas piatich rokov (ATAC štúdia).

Nežiaduce účinky uvedené nižšie sú klasifikované podľa frekvencie výskytu a triedy orgánových systémov (System Organ Class, SOC). Zoskupenia frekvencií sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). Najčastejšie sa zaznamenali tieto

nežiaduce reakcie: bolesť hlavy, návaly tepla, nauzea, vyrážka, bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov, artritída a asténia.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie

Nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie		
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Anorexia Hypercholesterolémia
Psychické poruchy	Veľmi časté	Depresia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Somnolencia Syndróm karpálneho tunela*
	Neznáme	Porucha pamäti
Poruchy oka	Neznáme	Suché oko
Poruchy ciev	Veľmi časté	Návaly tepla
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea
	Časté	Hnačka Vracanie
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšenie hladín alkalickéj fosfatázy, alanínaminotransferázy a aspartátaminotransferázy
	Menej časté	Zvýšenie hladín gamaglutamyltransferázy a bilirubínu Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka
	Časté	Vypadávanie vlasov (alopécia) Alergické reakcie
	Menej časté	Žihľavka
	Zriedkavé	Multiformný erytém Anafylaktoidná reakcia Kožná vaskulitída (vrátane Henochovej- Schönleinovej purpury)**
	Veľmi zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm Angioedém
	Neznáme	Lichenoidná erupcia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť/stuhnutosť kĺbov Artritída Osteoporóza
	Časté	Bolesť kostí
	Menej časté	Skákavý prst
	Neznáme	Tendinitída Ruptúra šľachy
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Suchosť v pošve Vaginálne krvácanie***
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Asténia

* Syndróm karpálneho tunela sa v klinických štúdiách zaznamenal častejšie u pacientok liečených anastrozolom v porovnaní s pacientkami liečenými tamoxifénom. Väčšina z týchto prípadov sa však vyskytla u pacientok s identifikovateľnými rizikovými faktormi pre vývoj tohto stavu.

** Vzhľadom na to, že sa kožná vaskulitída a Henochova-Schönleinova purpura v ATAC nepozorovala, možno ich na základe najhoršieho predpokladaného odhadu zaradiť do kategórie frekvencie „Zriedkavé“ ($\geq 0,01$ % až $< 0,1$ %).

*** Vaginálne krvácanie sa zaznamenalo často, hlavne u pacientok s pokročilým karcinómom prsníka počas prvých týždňov po prechode z hormonálnej liečby na liečbu anastrozolom. Ak krvácanie pretrváva, je potrebné zvážiť ďalšie vyšetrenie.

Nižšie uvedená tabuľka uvádza frekvenciu vybraných nežiaducich udalostí v štúdiu ATAC po sledovaní s mediánom 68 mesiacov, bez ohľadu na kauzalitu, zaznamenaných u pacientok liečených v rámci klinickej štúdie do 14 dní po ukončení liečby.

Tabuľka 2 Vybrané nežiaduce udalosti v štúdiu ATAC

Nežiaduci účinok	anastrozol (n=3092)	tamoxifén (n=3094)
Návaly tepla	1104 (35,7 %)	1264 (40,9 %)
Bolesť kĺbov/stuhnutosť	1100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Zmeny nálad	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Únava/asténia	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Nauzea a vracanie	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Zlomeniny	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Fraktúry chrbtice, bedier alebo zápästia/Colles	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Fraktúry zápästia/Collesova fraktúra	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Fraktúry chrbtice	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Fraktúry bedra	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Katarakty	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Vaginálne krvácanie	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Ischemické kardiovaskulárne ochorenie	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Angina pectoris	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Infarkt myokardu	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Poruchy koronárnych artérií	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Ischémia myokardu	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Vaginálny výtok	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Akákoľvek venózna tromboembolická príhoda	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Rozsiahle venózne tromboembolické príhody, vrátane PE	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Ischemické cerebrovaskulárne príhody	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Rakovina endometria	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Miera výskytu zlomenín v rozsahu 22 na 1000 pacient-rokov v skupine s anastrozolom a 15 na 1000 pacient-rokov v skupine s tamoxifénom bola zaznamenaná v mediáne sledovania 68 mesiacov. Zaznamenaná miera fraktúr pre anastrozol je podobná miere, ktorá sa vyskytuje u postmenopauzálnnej populácie zodpovedajúceho veku. Výskyt osteoporózy bol 10,5 % u pacientok liečených anastrozolom a 7,3 % u pacientok liečených tamoxifénom.

Nebolo určené, či miery fraktúr a osteoporózy zaznamenané v ATAC u pacientov v liečbe anastrozolom odrážajú ochranný účinok tamoxifénu, špecifický účinok anastrozolu, alebo oboje.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

S náhodným predávkovaním sú iba obmedzené klinické skúsenosti. V štúdiách na zvieratách preukázal anastrozol nízku akútnu toxicitu.

V klinických štúdiách sa podávali rôzne dávky anastrozolu, zdravým mužom – dobrovoľníkom – v jednorazovej dávke až do 60 mg a postmenopauzálnym ženám s pokročilým štádiom rakoviny prsníka až do 10 mg denne; tieto dávky boli dobre tolerované. Jednorazová dávka anastrozolu, ktorá by spôsobila život ohrozujúce symptómy nebola stanovená.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní a liečba musí byť symptomatická.

Pri liečbe predávkovania je potrebné zvážiť možnosť, že boli užité viaceré látky.

Ak je pacient pri vedomí, môže sa vyvolať vracanie.

Prospešná môže byť dialýza, pretože väzba anastrozolu na bielkoviny nie je vysoká.

Indikujú sa všeobecné podporné opatrenia, vrátane častého monitorovania vitálnych funkcií a starostlivé pozorovanie pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory enzýmu.

ATC kód: L02B G03

Spôsob účinku a farmakodynamické účinky

Anastrozol je silný a vysoko selektívny nesteroidný inhibítar aromatázy. U postmenopauzálnych žien sa estradiol tvorí hlavne premenou androstendiónu na estrón prostredníctvom aromatázového enzýmového komplexu v periférnych tkanivách. Estrón sa následne premieňa na estradiol. Zistilo sa, že znížené cirkulujúce hladiny estradiolu sú prospešné u žien s rakovinou prsníka.

Vysoko senzitívny rozbor ukázal, že anastrozol v dennej dávke 1 mg spôsobuje u postmenopauzálnych žien viac ako 80 %-nú supresiu estradiolu.

Anastrozol nemá žiadnu progestagénnu, androgénnu alebo estrogénnu aktivitu.

Anastrozol v dennej dávke do 10 mg nemá žiadny účinok na sekréciu kortizolu alebo aldosterónu stanovenú pred alebo po štandardnej ACTH stimulácii. Preto nie je potrebné pridávať kortikoidy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pokročilý karcinóm prsníka

Liečba prvej voľby u žien po menopauze s pokročilým karcinómom prsníka

V dvoch dvojito zaslepených, kontrolovaných klinických štúdiách s podobným usporiadaním (štúdia 1033IL/0030 a štúdia 1033IL/0027) sa posúdila účinnosť anastrozolu v porovnaní s tamoxifénom ako liečby prvej voľby u žien po menopauze s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory alebo s neznámym stavom hormonálnych receptorov. Celkovo bolo randomizovaných 1 021 pacientok. Jednej skupine sa podával 1 mg anastrozolu jedenkrát denne, druhej 20 mg tamoxifénu raz denne. Primárne koncové ukazovatele v oboch štúdiách boli čas do progresie nádoru, objektívna miera odpovede nádoru a bezpečnosť.

Čo sa týka primárnych koncových ukazovateľov, štúdia 1033IL/0030 ukázala, že anastrozol bol štatisticky významne lepší než tamoxifén v čase do progresie nádoru (pomer rizík (Hazard ratio, HR): 1,42; 95 % interval spoľahlivosti (Confidence interval, CI): 1,11 – 1,82; medián času do progresie: 11,1 mesiacov pre anastrozol a 5,6 mesiaca pre tamoxifén, $p = 0,006$). Miera objektívnej odpovede nádoru bola pre anastrozol a tamoxifén podobná. Štúdia 1033IL/0027 ukázala, že anastrozol a tamoxifén mali podobnú mieru objektívnej odpovede nádoru a čas do progresie nádoru. Výsledky sekundárnych koncových ukazovateľov podporovali výsledky primárnych koncových ukazovateľov. Vo všetkých liečebných skupinách oboch štúdií sa vyskytlo príliš málo úmrtí na to, aby sa mohli vyvodiť závery ohľadom rozdielov v celkovom prežívaní.

Liečba druhej voľby u žien po menopauze s pokročilým karcinómom prsníka

Anastrozol sa skúmal v dvoch kontrolovaných klinických štúdiách (štúdia 0004 a štúdia 0005) u žien po menopauze s pokročilým karcinómom prsníka, u ktorých po liečbe tamoxifénom buď pokročilého alebo včasného karcinómu prsníka došlo k progresii ochorenia. Celkovo sa randomizovalo 764 pacientok do skupín, v ktorých užívali buď 1 mg alebo 10 mg anastrozolu 1 x denne, alebo 40 mg megestrolacetátu 4 x denne. Primárnymi premennými účinnosťami boli: čas do progresie a miera

objektívnej odpovede. Tiež sa vypočítali: miera dlhodobého (viac ako 24 týždňov) stabilného ochorenia, miera progresie a prežívania. V oboch štúdiách neboli žiadne významné rozdiely medzi liečebnými skupinami v žiadnom z parametrov účinnosti.

Adjuvantná liečba včasného invazívneho karcinómu prsníka pozitívneho na hormonálne receptory

V rozsiahlej klinickej štúdií fázy III, ktorej sa zúčastnilo 9 366 žien po menopauze s operabilným karcinómom prsníka, liečených počas 5 rokov (pozri nižšie), mal anastrozol v porovnaní s tamoxifénom štatisticky lepšie výsledky v prežívaní bez ochorenia. U prospektívne definovanej populácie pozitívnej na hormonálne receptory bol prínos anastrozolu v prežívaní bez ochorenia oproti tamoxifenu ešte výraznejší.

Tabuľka 3 Súhrn koncových ukazovateľov zo štúdie ATAC: analýza po ukončení 5-ročnej liečby

Koncové ukazovatele účinnosti	Počet udalostí (frekvencia)			
	Celá populácia (Intention to treat population)		Nádor pozitívny na estrogénové receptory	
	anastrozol (n=3125)	tamoxifén (n=3116)	anastrozol (n=2618)	tamoxifén (n=2598)
Prežívanie bez ochorenia ^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Pomer rizik	0,87		0,83	
Obojstranný 95 % CI	0,78 až 0,97		0,73 až 0,94	
Hodnota p	0,0127		0,0049	
Prežívanie bez vzdialeného ochorenia ^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Pomer rizika	0,94		0,93	
Obojstranný 95 % CI	0,83 až 1,06		0,80 až 1,07	
Hodnota p	0,2850		0,2838	
Čas do návratu ochorenia ^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Pomer rizika	0,79		0,74	
Obojstranný 95 % CI	0,70 až 0,90		0,64 až 0,87	
Hodnota p	0,0005		0,0002	
Čas do návratu vzdialeného ochorenia ^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Pomer rizika	0,86		0,84	
Obojstranný 95 % CI	0,74 až 0,99		0,70 až 1,00	
Hodnota p	0,0427		0,0559	
Primárny kontralaterálny karcinóm prsníka	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Pomer šancí	0,59		0,47	
Obojstranný 95 % CI	0,39 až 0,89		0,30 až 0,76	
Hodnota p	0,0131		0,0018	
Celkové prežívanie ^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Pomer rizika	0,97		0,97	
Obojstranný 95 % CI	0,85 až 1,12		0,83 až 1,14	
Hodnota p	0,7142		0,7339	

^a Prežívanie bez ochorenia zahŕňa všetky prípady návratu ochorenia a je definované ako prvý výskyt loko-regionálneho návratu ochorenia, nového kontralaterálneho karcinómu prsníka, návratu vzdialeného ochorenia alebo úmrtia (z akejkoľvek príčiny).

^b Prežívanie bez vzdialeného ochorenia sa definuje ako prvý výskyt vzdialeného ochorenia alebo úmrtia (z akejkoľvek príčiny).

^c Čas do návratu ochorenia sa definuje ako prvý výskyt loko-regionálneho návratu ochorenia, nového kontralaterálneho karcinómu prsníka, návratu vzdialeného ochorenia alebo úmrtia na karcinóm prsníka.

^d Čas do návratu ochorenia sa definuje ako prvý výskyt návratu vzdialeného ochorenia alebo úmrtia na karcinóm prsníka.

^e Počet (%) pacientok, ktoré zomreli.

Kombinácia anastrozolu a tamoxifénu v porovnaní s tamoxifénom nepreukázala žiadne prínosy v účinnosti u všetkých pacientok, ani u populácie pozitívnej na hormonálne receptory. Liečba v tejto skupine sa v priebehu štúdie ukončila.

Po sledovaní s mediánom 10 rokov sa s odstupom času opäť porovnali liečebné účinky anastrozolu v porovnaní s tamoxifénom. Výsledky boli v súlade z predchádzajúcimi analýzami.

Adjuvantná liečba včasného invazívneho karcinómu prsníka pozitívneho na hormonálne receptory u pacientok liečených adjuvantným tamoxifénom

V klinickej štúdii fázy III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8), ktorej sa zúčastnilo 2 579 žien po menopauze so včasným karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory, ktoré podstúpili chirurgický zákrok s rádioterapiou alebo bez nej a bez chemoterapie (pozri nižšie), sa po sledovaní s mediánom 24 mesiacov zistilo, že prechod na liečbu anastrozolom po 2 rokoch adjuvantnej liečby tamoxifénom spôsobil štatisticky lepšie výsledky prežívania bez ochorenia v porovnaní s pacientkami, ktoré pokračovali v liečbe tamoxifénom.

Tabuľka 4 Súhrn koncových ukazovateľov a výsledkov zo štúdie ABCSCG 8		
Koncové ukazovatele účinnosti	Počet udalostí (frekvencia)	
	anastrozol (n= 1297)	tamoxifén (n=1282)
Prežívanie bez ochorenia	65 (5,0)	93 (7,3)
Pomer rizika	0,67	
Obojstranný 95 % CI	0,49 až 0,92	
Hodnota p	0,014	
Čas do návratu akéhokoľvek ochorenia	36 (2,8)	66 (5,1)
Pomer rizika	0,53	
Obojstranný 95 % CI	0,35 až 0,79	
Hodnota p	0,002	
Čas do návratu vzdialeného ochorenia	22 (1,7)	41 (3,2)
Pomer rizika	0,52	
Obojstranný 95 % CI	0,31 až 0,88	
Hodnota p	0,015	
Nový kontralaterálny karcinóm prsníka	7 (0,5)	15 (1,2)
Pomer šancí	0,46	
Obojstranný 95 % CI	0,19 až 1,13	
Hodnota p	0,090	
Celkové prežívanie	43 (3,3)	45 (3,5)
Pomer rizík	0,96	
2-stranný 95%CI	0,63 až 1,46	
Hodnota p	0,840	

Ďalšie dve podobné štúdie (GABG/ARNO 95 a ITA) – do jednej z nich boli zaradené pacientky po operácii a chemoterapii – a kombinovaná analýza štúdií ABCSCG 8 a GABG/ARNO 95 podporili tieto výsledky.

Bezpečnostný profil anastrozolu v týchto 3 štúdiách bol v súlade so známym bezpečnostným profilom lieku zisteným u žien po menopauze so včasným karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory.

Minerálna hustota kostí (bone mineral density, BMD)

V štúdií fázy III/IV (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]) sa 234 žien po menopauze so včasným karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory zaradilo na liečbu anastrozolom 1 mg/deň a zároveň rozdelilo do skupín podľa prítomného rizika zlomeniny z dôvodu krehkosti kosti – skupina s nízkym, stredne vysokým a vysokým rizikom. Primárnym parametrom účinnosti bola analýza hustoty kostnej hmoty lumbálnej chrbtice pomocou DEXA skenu. Všetky pacientky užívali vitamín D a vápnik. Pacientky v skupine s nízkym rizikom užívali samotný anastrozol (n = 42), pacientky v skupine so stredne vysokým rizikom boli randomizované na liečbu kombináciou anastrozol + 35 mg rizedronátu 1-krát týždenne (n = 77) alebo kombináciou anastrozol + placebo (n = 77) a pacientkam v skupine s vysokým rizikom sa podávala kombinácia anastrozol + 35 mg rizedronátu 1-krát týždenne (n = 38). Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena hustoty kostnej hmoty lumbálnej chrbtice po 12 mesiacoch v porovnaní východiskovou hodnotou.

12-mesačná hlavná analýza preukázala, že u pacientok v skupine so stredne vysokým a vysokým rizikom zlomeniny z dôvodu krehkosti kosti nedošlo k poklesu hustoty kostnej hmoty (posúdenej podľa hustoty kostnej hmoty lumbálnej chrbtice stanovenej pomocou DEXA skenu) vtedy, ak sa použila kombinácia anastrozol 1 mg/deň + 35 mg rizedronátu 1-krát týždenne. Okrem toho sa v skupine pacientok s nízkym rizikom zlomeniny, liečených samotným anastrozolom 1 mg/deň pozoroval pokles BMD, ktorý však nebol štatisticky významný. Tieto nálezy sa po 12 mesiacoch liečby odzrkadlili v sekundárnej premennej, týkajúcej sa účinnosti, a to ako zmena z východiskovej hodnoty celkovej minerálnej hustoty bedrovej kosti.

Táto štúdia poskytuje dôkaz o tom, že by sa u žien po menopauze so včasným karcinómom prsníka zaradených na liečbu anastrozolom mohlo zväziť použitie bifosfonátov na liečbu možného úbytku minerálov v kostiach.

Deti a dospelí

Anastrozol nie je indikovaný na použitie u detí a dospelých. Účinnosť v skúmaných populáciách detí a dospelých sa nestanovila (pozri nižšie). Počet liečených detí bol príliš obmedzený na to, aby sa vyvodili spoľahlivé závery týkajúce sa bezpečnosti. Nie sú dostupné žiadne údaje o dlhodobých účinkoch liečby anastrozolom u detí a dospelých (pozri tiež časť 5.3).

Európska agentúra pre lieky upustila od povinnosti predložiť výsledky štúdií s anastrozolom v jednej alebo niekoľkých podskupinách populácie detí a dospelých nízkeho veku spôsobeného nedostatočnosťou rastového hormónu (growth hormone deficiency, GHD), testikulárnou toxikózou, ginekomastiou a McCuneovým-Albrightovým syndrómom (pozri časť 4.2).

Nízky vzrast spôsobený nedostatočnosťou rastového hormónu

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdií sa hodnotilo 52 chlapcov v puberte (vo veku 11 – 16 rokov) s GHD, liečených 12 – 36 mesiacov anastrozolom 1 mg/deň alebo placebom v kombinácii s rastovým hormónom. Iba 14 pacientov liečených anastrozolom dokončilo 36-mesačnú liečbu.

V porovnaní s placebom sa nepozoroval žiadny štatisticky významný rozdiel v parametroch súvisiacich s rastom, t. j. v predpovedanej výške dospelých, výške, smerodajnej odchýlke výšky (standard deviation score, SDS) a rýchlosti rastu. Konečné údaje o výške neboli dostupné. Zatiaľ čo počet liečených detí bol príliš obmedzený na to, aby sa vyvodili spoľahlivé závery týkajúce sa bezpečnosti, v skupine s anastrozolom sa v porovnaní s placebom zaznamenal zvýšený výskyt fraktúr a trend k zníženiu minerálnej hustoty kostí.

Testikulárna toxikóza

V otvorenej, neporovnávajúcej, multicentrickej štúdií sa hodnotilo 14 pacientov mužského pohlavia (vo veku 2 – 9 rokov) s familiárnym výskytom predčasnej puberty (pubertas praecox) u mužov, známej tiež ako testikulárna toxikóza, liečenej kombináciou anastrozol + bicalutamid. Primárnym cieľom bolo počas 12 mesiacov stanoviť účinnosť a bezpečnosť tohto kombinovaného liečebného režimu. 13 zo 14 zaradených pacientov dokončilo 12-mesačnú kombinovanú liečbu (1 pacient sa na kontrolu nedostavil). Po 12 mesiacoch liečby sa v porovnaní s rýchlosťou rastu počas 6 mesiacov pred vstupom do štúdie nezistil žiadny významný rozdiel v rýchlosti rastu.

Štúdie u pacientov s gynekomastiou

Štúdia 0006 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická a bolo do nej zaradených 82 chlapcov v puberte (vo veku 11 – 18 rokov vrátane) s gynekomastiou trvajúcou dlhšie ako 12 mesiacov, liečených anastrozolom v dávke 1 mg/deň alebo placebo denne počas 6 mesiacov. Medzi skupinou liečenou 1 mg anastrozolu a skupinou s placebo sa nepozoroval žiadny významný rozdiel v počte pacientov, ktorým sa po 6 mesiacoch liečby znížil objem prs o 50 alebo viac percent.

Štúdia 0001 bola otvorená farmakokinetická štúdia s opakovaným podávaním anastrozolu 1 mg/deň 36 chlapcom v puberte s gynekomastiou trvajúcou menej než 12 mesiacov. Sekundárnymi cieľmi boli: zhodnotenie podielu pacientov, u ktorých po 6 mesiacoch liečby v rámci štúdie došlo v porovnaní s východiskovým stavom (1. deň liečby) k 50 % zmenšeniu veľkosti oboch prsníkov; zhodnotenie znášanlivosti liečby a bezpečnosť. Po 6 mesiacoch sa u 56 % (20/36) chlapcov sa pozoroval 50 % a väčší pokles celkového objemu prs .

Štúdie u pacientok s McCuneovým-Albrightovým syndrómom

Štúdia 0046 bola medzinárodná, multicentrická, otvorená, exploračná štúdia, v ktorej sa podával anastrozol 28 dievčatám (vo veku 2 až ≤ 10 rokov) s McCuneovým-Albrightovým syndrómom (MAS).

Primárnym cieľom bolo zhodnotiť bezpečnosť a účinnosť anastrozolu 1 mg/deň u pacientok s MAS. Účinnosť liečby v rámci štúdie bola založená na podiele pacientok spĺňajúcich vymedzené kritériá týkajúce sa krvácania z pošvy, veku kostí a rýchlosti rastu.

Počas liečby sa nepozorovali štatisticky významné zmeny vo frekvencii dní vaginálneho krvácania. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné zmeny v Tannerovej stupnici, priemernom objeme ovárií alebo priemernom objeme uteru. V porovnaní s východiskovým stavom sa nepozorovali žiadne štatisticky významné zmeny v stupni zvýšenia veku kostí počas liečby. Rýchlosť rastu (v cm/rok) sa v porovnaní s východiskovým stavom významne znížila ($p < 0,05$) počas celého obdobia liečby (0. – 12. mesiac), ako aj počas druhej polovice liečby (7. – 12. mesiac).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Anastrozol sa absorbuje rýchlo a maximálne plazmatické koncentrácie sa zvyčajne dosiahnu v priebehu 2 hodín po podaní dávky (pri podaní lieku nalačno).

Jedlo mierne znižuje rýchlosť absorpcie, ale nie jej rozsah. Neočakáva sa, že by táto malá zmena rýchlosti absorpcie mala počas podávania anastrozolu tabliet 1-krát denne klinicky významný účinok na rovnovážne plazmatické koncentrácie. Približne 90 až 95 % rovnovážnych plazmatických koncentrácií anastrozolu sa dosiahne po podaní 7 denných dávok a akumulácia je 3- až 4-násobná. Neexistuje dôkaz o závislosti farmakokinetických parametrov anastrozolu od času alebo dávky.

Farmakokinetika anastrozolu u žien po menopauze nezávisí od veku.

Farmakokinetika nebola sledovaná u detí.

Distribúcia

Anastrozol sa viaže na plazmatické proteíny iba na 40 %.

Biotransformácia

Anastrozol sa u postmenopauzálnych žien metabolizuje v rozsiahlej miere, pričom menej ako 10 % dávky sa vylúči močom v nezmenenej forme do 72 hodín po podaní dávky. Anastrozol sa metabolizuje N-dealkyláciou, hydroxyláciou a glukuronidáciou. Metabolity sa vylučujú prevažne močom. Triazol, hlavný metabolit anastrozolu v plazme, neinhibuje enzým aromatázu.

Eliminácia

Anastrozol sa eliminuje pomaly a jeho plazmatický polčas eliminácie je 40 až 50 hodín.

Poškodenie funkcie obličiek alebo pečene

Zdanlivý klírens (CL/F) anastrozolu po perorálnom podaní bol u dobrovoľníkov so stabilnou cirhózou pečene približne o 30 % nižší než u zdravých jedincov (štúdia 1033IL/0014). Plazmatické koncentrácie anastrozolu u dobrovoľníkov s cirhózou pečene boli však v rozmedzí koncentrácií pozorovaných u normálnych jedincov v iných štúdiách. Plazmatické koncentrácie anastrozolu pozorované počas dlhodobých štúdií zameraných na účinnosť boli u pacientov s poškodením funkcie pečene v rozmedzí plazmatických koncentrácií anastrozolu pozorovaných u pacientov bez poškodenia funkcie pečene.

Zdanlivý klírens (CL/F) anastrozolu po perorálnom podaní sa v štúdiu 1033IL/0018 u dobrovoľníkov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) nezmenil, čo je v súlade so skutočnosťou, že anastrozol sa eliminuje predovšetkým metabolizmom. Plazmatické koncentrácie anastrozolu pozorované počas dlhodobých štúdií zameraných na účinnosť u pacientov s poškodením funkcie obličiek boli v rozmedzí plazmatických koncentrácií anastrozolu pozorovaných u pacientov bez poškodenia funkcie obličiek. U pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek sa má anastrozol podávať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.4).

Deti a dospievajúci

U chlapcov s gynekomastiou v puberte (10 – 17 rokov) sa anastrozol rýchlo vstrebával, vo veľkej miere distribuoval a pomaly eliminoval s polčasom približne 2 dni. Klírens anastrozolu bol u dievčat (3 – 10 rokov), v porovnaní so staršími chlapcami, nižší a expozícia bola vyššia. Anastrozol sa u dievčat vo veľkej miere distribuoval a pomaly eliminoval.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Akútna toxicita

V štúdiách na zvieratách sa toxicita pozorovala iba pri vysokých dávkach. V štúdiách akútnej toxicity vykonaných na hlodavcoch bola stredná letálna dávka anastrozolu pri perorálnom podaní väčšia ako 100 mg/kg/deň a pri intraperitoneálnom podaní väčšia ako 50 mg/kg/deň. V štúdiu akútnej toxicity po perorálnom podaní psom bola stredná letálna dávka väčšia ako 45 mg/kg/deň.

Chronická toxicita

V štúdiách na zvieratách sa nežiaduce účinky pozorovali iba pri vysokých dávkach. Štúdie toxicity po opakovanom podávaní sa vykonali na potkanoch a psoch. V štúdiách toxicity sa hladiny anastrozolu bez účinku nestanovili, ale tie účinky, ktoré sa pozorovali pri nízkych (1 mg/kg/deň) a stredných dávkach (psy 3 mg/kg/deň, potkany 5 mg/kg/deň), súviseli buď s farmakologickými vlastnosťami anastrozolu alebo s jeho schopnosťou indukovať enzýmy, a nesprevádzali ich významné toxikologické alebo degeneratívne zmeny.

Mutagenita

Genetické toxikologické skúšky preukázali, že anastrozol nie je mutagén ani klastogén.

Reprodukčná toxicita

V štúdiách fertility sa odstaveným samčím mláďatám potkana počas 10 týždňov podávala perorálna dávka 50 alebo 400 mg anastrozolu/l pitnej vody. Zistené priemerné plazmatické koncentrácie boli 44,4 (± 14,7) ng/ml a 165 (± 90) ng/ml. Ukazovatele párenia boli v oboch skupinách nežiaduco ovplyvnené, kým zníženie fertility bolo zrejme iba pri dávke 400 mg/l. Zníženie bolo dočasné, lebo po 9-týždňovom období bez liečby sa všetky parametre párenia a fertility podobali hodnotám v kontrolovanej skupine.

Perorálne podanie anastrozolu samiciam potkanov vyvolalo pri dávke 1 mg/kg/deň vysoký výskyt neplodnosti a pri dávke 0,02 mg/kg/deň nárast predimplantačných strát. Tieto účinky sa pozorovali pri

klinicky relevantných dávkach. Účinok u človeka nemožno vylúčiť. Tieto účinky súviseli s farmakológiou zlúčeniny a po 5 týždňoch od vysadenia zlúčeniny úplne vymizli.

Perorálne podanie anastrozolu gravidným potkanom a králikom v dávkach do 1,0 a 0,2 mg/kg/deň nespôsobilo žiadne teratogénne účinky. Účinky, ktoré sa pozorovali (zväčšenie placenty u potkanov a potrat u králikov), súviseli s farmakológiou zlúčeniny.

Prežívanie mláďat potkanov, ktorým sa podával anastrozol v dávke 0,02 mg/kg/deň a viac (od 17. dňa gravidity do 22. dňa po pôrode), bolo oslabené. Tieto účinky súviseli s farmakologickými účinkami zlúčeniny na pôrod. Nezistili sa žiadne nežiaduce účinky na správanie sa alebo reprodukčné schopnosti prvej generácie potomstva, ktoré by súviseli s podávaním anastrozolu ich matkám počas gravidity.

Karcinogenita

V dvojročnej štúdií onkogenity anastrozolu u potkanov sa zvýšenie výskytu novotvarov pečene, strómových polypov maternice u samíc a adenómov štítnej žľazy u samcov pozorovalo iba pri podávaní vysokých dávok (25 mg/kg/deň). Tieto zmeny sa vyskytli pri dávke, ktorá predstavuje 100-krát vyššiu expozíciu v porovnaní s tou, k akej dochádza pri terapeutických dávkach u ľudí a pre pacientky liečené anastrozolom sa nepovažujú za klinicky významné.

V dvojročnej štúdií onkogenity anastrozolu u myši sa pozorovala indukcia benígnych nádorov ovárií a poruchy vo výskyte lymforetikulárnych novotvarov (menší počet histiocytových sarkómov u samíc a viacero prípadov úhynu v dôsledku lymfómov). Tieto zmeny sa považujú za špecifické účinky inhibície aromatázy u myši a nie sú klinicky významné pre pacientky liečené anastrozolom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
povidón (K31) (E1201)
stearát horečnatý (E572)
makrogol (PEG 400)
hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

48 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Papierové škatuľky, ktoré obsahujú PVC/PE/PVDC/ALU blistre po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 alebo 300 tabliet a blistre pre nemocnice (PVC/PE/PVDC/ALU) po 28, 50, 84, 98, 300 alebo 500 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Pharmevid s.r.o., Kremnická 26, 851 01, Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0386/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. januára 2009

Dátum predĺženia registrácie: 26. marca 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Júl 2025