

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Anaprex 1 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg anastrozolu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 65 mg monohydrátu laktózy.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.  
Biela okrúhla filmom obalená tableta s priemerom približne 6,6 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba pokročilého karcinómu prsníka pozitívneho na hormonálne receptory u žien po menopauze.

Adjuvantná liečbu včasného invazívneho karcinómu prsníka pozitívneho na hormonálne receptory u žien po menopauze.

Adjuvantná liečbu včasného karcinómu prsníka pozitívneho na hormonálne receptory u žien po menopauze, ktoré sa počas 2 – 3 rokov liečili adjuvantným tamoxifénom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčaná dávka Anaprexu pre dospelé pacientky, vrátane starších pacientok, je jedna filmom obalená tableta s obsahom 1 mg raz denne.

Odporúčaná dĺžka adjuvantnej endokrínnej liečby u žien po menopauze so včasným karcinómom prsníka pozitívnym na hormonálne receptory je 5 rokov.

##### Osobitné skupiny pacientov

##### *Pediatrická populácia*

Kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti sa Anaprex neodporúča užívať u detí (pozri časti 4.4 a 5.1).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientok s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa zmena dávky neodporúča. U pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má anastrozol podávať opatrne (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### Porucha funkcie pečene

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

#### Spôsob podávania

Anaprex sa má užívať perorálne.

### **4.3 Kontraindikácie**

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- tehotenstvo a dojčenie.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Všeobecné

Anaprex sa nemá používať u žien 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 Anaprexu s analógmi LHRH.

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

#### Účinok na minerálnu hustotu kostí

Anastrozol znižuje hladiny cirkulujúcich estrogénov, preto môže spôsobiť zníženie minerálnej hustoty kosti 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. bisfosfonátov, ktorá môže zabrániť ďalšiemu úbytku minerálov z kostí spôsobenému anastrozalom (pozri časť 4.8).

#### Porucha funkcie pečene

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

#### Porucha funkcie obličiek

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

#### Pediatrická populácia

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

Anastrozol sa nemá používať ako prídavok 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 používať ako prídavok k liečbe rastovým hormónom u dievčat s deficienciou rastového hormónu. Dlhodobé údaje o bezpečnosti u detí a dospievajúcich nie sú dostupné.

#### Precitlivosť na laktózu

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

#### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej tablete, to znamená, že je v podstate "bez sodíka".

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Anastrozol inhibuje CYP 1A2, 2C8/9 a 3A4 *in vitro*. Klinické štúdie s fenazónom a warfarínom ukázali, že anastrozol v dávke 1 mg neinhibuje významne metabolizmus fenazónu a R- a S-warfarínu, čo naznačuje, že je nepravdepodobné, že by súbežné podanie anastrozolu s inými liekmi viedlo ku klinicky významným interakciám lieku sprostredkovaným enzýmami CYP. Neidentifikovali sa enzýmy sprostredkujúce metabolizmus anastrozolu. Cimetidín, slabý, nešpecifický inhibítor enzýmov CYP, neovplyvnil plazmatické koncentrácie anastrozolu. Účinok silných inhibítorov CYP nie je známy.

Pri preskúvaní 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 bisfosfonátmi (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 použití anastrozolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Anastrozol je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

#### Dojčenie

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**

Anaprex nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri používaní 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 study).

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**

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Anorexia Hypercholesterolémia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Somnolencia Syndróm karpálneho tunela* Poruchy vnímania (vrátane parestézie, straty chuti a zmien chuti)
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
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Artralgia/stuhnutosť kĺbov Artritída Osteoporóza
	Časté	Bolest' kostí Myalgia
	Menej časté	Skákavý prst
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Suchosť v pošve Vaginálne krvácanie***
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Asténia
Psychické poruchy	Veľmi časté	Depresia

- \* Syndróm karpálneho tunela sa v klinických štúdiách zaznamenal častejšie u pacientok liečených anastrozomom 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 anastrozomom. 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 zo štúdie ATAC**

Nežiaduce udalosti	anastrozol (n = 3092)	tamoxifén (n = 3094)
Návaly tepla	1 104 (35,7 %)	1 264 (40,9 %)
Bolest'/stuhnutosť kĺbov	1 100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Poruchy nálady	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 %)
Zlomeniny chrbtice, bedra alebo zápästia/Collesove zlomeniny	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Zlomeniny zápästie/Collesove zlomeniny	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Zlomeniny chrbtice	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Zlomenina bedra	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Katarakta	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)

Nežiaduce udalosti	anastrozol (n = 3092)	tamoxifén (n = 3094)
Vaginálne krvácanie	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Ischemické kardiovaskulárne ochorenie	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Angína pectoris	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Infarkt myokardu	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Porucha 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 %)
Hlboké venózne tromboembolické príhody vrátane pľúcnej embólie	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Ischemické cerebrovaskulárne príhody	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Karcinóm endometria	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Po sledovaní s mediánom 68 mesiacov sa pozoroval výskyt fraktúr v skupinách s anastrozolom 22 na 1000 pacientorokov a v skupinách s tamoxifénom 15 na 1000 pacientorokov. Pozorovaný výskyt fraktúr pre anastrozol je podobný rozmedziu zaznamenanému v populácii žien po menopauze rovnakého veku. Výskyt osteoporózy u pacientok liečených anastrozolom bol 10,5 % a u pacientok liečených tamoxifénom 7,3 %.

Nezistilo sa, či výskyt fraktúr a osteoporózy pozorovaný v klinickej štúdií ATAC u pacientok liečených anastrozolom odráža ochranný účinok tamoxifénu, špecifický účinok anastrozolu alebo oba.

#### 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 anastrozolom sú iba obmedzené skúsenosti. V štúdiách na zvieratách anastrozol prejavil nízku akútnu toxicitu. V klinických štúdiách sa podávali rôzne dávky anastrozolu, zdravým mužom jednorazová dávka do 60 mg a ženám po menopauze s pokročilým karcinómom prsníka do 10 mg denne. Tieto dávky boli dobre tolerované. Jednorazová dávka anastrozolu, ktorá by spôsobila život ohrozujúce symptómy sa nestanovila. Neexistuje žiadne špecifické antidotum na predávkovanie, liečba musí byť symptomatická. Pri liečbe predávkovania je treba zvážiť možnosť, že sa mohli užiť viaceré lieky. Ak je pacient pri vedomí, môže sa vyvolať vracanie. Dialýza môže byť prospešná, pretože anastrozol sa veľmi neviaže na proteíny. 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: L02BG03

### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Anastrozol je silný a vysoko selektívny, nesteroidný inhibitor aromatázy. U žien po menopauze sa estradiol tvorí hlavne premenou androstendiónu na estrón prostredníctvom aromatázového enzýmového komplexu aromatázy v periférnych tkanivách. Estrón sa následne premieňa na estradiol. Ukázalo sa, že zníženie hladín cirkulujúceho estradiolu je u žien s karcinómom prsníka prospešné. Použitím vysoko citlivej metódy sa zistilo, že anastrozol v dávke 1 mg denne spôsobil u žien po menopauze viac ako 80 % supresiu estradiolu.

Anastrozol nemá žiadnu progestogénnu, androgénnu alebo estrogénnu aktivitu.

Anastrozol v denných dávkach do 10 mg nemá žiadny účinok na sekréciu kortizolu alebo aldosterónu stanovenú pred štandardnou stimuláciou adrenokortikotropného hormónu (ACTH) alebo po nej. 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 metestrolacetátu 4 x denne. Primárnymi premennými účinnosti 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 štúdii 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 tamoxifénu 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)	tamoxifen (N=3116)	anastrozol (N=2618)	tamoxifen (N=2598)
<b>Prežívanie bez ochorenia<sup>a</sup></b>	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Pomer rizík	0,87		0,83	
Obojstranný 95% CI	0,78 až 0,97		0,73 až 0,94	
Hodnota p	0,0127		0,0049	
<b>Prežívanie bez vzdialeného ochorenia<sup>b</sup></b>	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Pomer rizík	0,94		0,93	
Obojstranný 95% CI	0,83 až 1,06		0,80 až 1,07	
Hodnota p	0,2850		0,2838	
<b>Čas do návratu ochorenia<sup>c</sup></b>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Pomer rizík	0,79		0,74	
Obojstranný 95% CI	0,70 až 0,90		0,64 až 0,87	
Hodnota p	0,0005		0,0002	
<b>Čas do návratu vzdialeného ochorenia<sup>d</sup></b>	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Pomer rizík	0,86		0,84	
Obojstranný 95% CI	0,74 až 0,99		0,70 až 1,00	
Hodnota p	0,0427		0,0559	
<b>Nový kontralaterálny karcinóm prsníka</b>	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	
<b>Celkové prežívanie<sup>e</sup></b>	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Pomer rizík	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 vzdialeného 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 štúdií 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 zároveň 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**

Koncové ukazovatele účinnosti	Počet udalostí (frekvencia)	
	anastrozol (N=1297)	tamoxifen (N=1282)
<b>Prežívanie bez ochorenia</b>	65 (5,0)	93 (7,3)
Pomer rizík	0,67	
Obojstranný 95% CI	0,49 až 0,92	
Hodnota p	0,014	
<b>Čas do návratu akéhokoľvek ochorenia</b>	36 (2,8)	66 (5,1)
Pomer rizík	0,53	
Obojstranný 95% CI	0,35 až 0,79	
Hodnota p	0,002	
<b>Čas do návratu vzdialeného ochorenia</b>	22 (1,7)	41(3,2)
Pomer rizík	0,52	
Obojstranný 95% CI	0,31 až 0,88	
Hodnota p	0,015	

<b>Nový kontralaterálny karcinóm prsníka</b>	7 (0,5)	15 (1,2)
Pomer šancí	0,46	
Obojstranný 95% CI	0,19 až 1,13	
Hodnota p	0,090	
<b>Celkové prežítvanie</b>	43(3,3)	45 (3,5)
Pomer rizík	0,96	
Obojstranný 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 ABCSG 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 scanu. 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 x týždenne (n = 77) alebo kombináciou anastrozol + placebo (n = 77) a pacientkam v skupine s vysokým rizikom sa podávala kombinácia anastrozol + 35 mg rizedronátu 1 x 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 scanu) vtedy, ak sa použila kombinácia anastrozol 1 mg/deň + 35 mg rizedronátu 1 x 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.

#### Pediatrická populácia

Anastrozol nie je indikovaný na použitie u detí a dospievajúcich. Účinnosť v skúmaných populáciách detí a dospievajúcich 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 dospievajúcich (pozri tiež časť 5.3).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s anastrozolom v jednej alebo viacerých podskupinách pediatickej populácie nízkeho veku spôsobenej nedostatčnosťou rastového hormónu (growth hormone deficiency, GHD), testikulárnou testotoxikózou, gynekomastiou a McCuneovým-Albrightovým syndrómom (pozri časť 4.2).

#### *Nízky vzrast spôsobený nedostatčnosťou rastového hormónu*

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej štúdiu sa hodnotilo 52 chlapcov v puberte (vo veku 11 – 16 rokov) s GHD, liečených 12 až 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 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 štúdiu 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 anastrozolu a bicalutamidu. Primárnym cieľom bolo počas 12 mesiacov stanoviť účinnosť a bezpečnosť tohto kombinovaného liečebného režimu. Trinásť zo 14 zaradených pacientov dokončilo 12-mesačnú kombinovanú liečbu (jeden 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 a 18 rokov vrátane) s gynekomastiou trvajúcou dlhšie ako 12 mesiacov, liečených anastrozolom v dávke 1 mg/deň alebo placebom denne počas 6 mesiacov. Medzi skupinou liečenou anastrozolom v dávke 1 mg a skupinou s placebom 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 v dávke 1 mg/deň u pacientok s MAS. Účinnosť liečby v rámci štúdie bola založená na podiele pacientok spĺňajúcich vymedzené kritéria 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

objemu 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. až 12. mesiac).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Anastrozol sa absorbuje rýchlo a maximálne plazmatické koncentrácie sa zvyčajne dosiahnu v priebehu dvoch hodín po podaní dávky (pri podaní lieku nalačno). Jedlo trochu znižuje rýchlosť absorpcie, ale nie jej rozsah. Neočakáva sa, že by táto malá zmena rýchlosti absorpcie mala počas podávania anastrozolu 1 x denne klinicky významný účinok na rovnovážne plazmatické koncentrácie. Približne 90 – 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.

### Distribúcia

Anastrozol sa viaže na plazmatické proteíny iba na 40 %.

### Eliminácia

Anastrozol sa eliminuje pomaly s plazmatickým polčasom eliminácie 40 – 50 hodín. Anastrozol sa u žien po menopauze do značnej miery metabolizuje, iba menej ako 10 % dávky sa v priebehu 72 hodín po podaní dávky vylučuje močom v nezmenenej forme. Metabolizmus anastrozolu pozostáva z N-dealkylácie, hydroxylácie a glukuronidácie. Metabolity sa vylučujú hlavne močom. Triazol, hlavný metabolit v plazme, neinhibuje aromatázu.

### Porucha 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 poruchou funkcie obličiek boli v rozmedzí plazmatických koncentrácií anastrozolu pozorovaných u pacientov bez poruchy funkcie obličiek. U pacientok s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má anastrozol podávať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Pediatrická populácia

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 štúdie 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 ( $\pm$  14,7) ng/ml a 165 ( $\pm$  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 mg/kg/deň 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 samíc 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 štúdiu onkogenity anastrozolu u potkanov sa zvýšenie výskytu novotvarov pečene a strómových polypov maternice u samíc a adenómov štítnej žľazy u samcov pozorovalo iba pri vysokých dávkach (25 mg/kg/deň). Tieto zmeny sa objavili pri dávke, ktorá predstavuje 100-násobne vyššiu expozíciu, ktoré sa objavujú pri terapeutických dávkach a nepovažujú sa za klinicky významné pre liečbu pacientok anastrozolom.

Dvojočná štúdia onkogenity u myši viedla k indukcii benígnych nádorov ovária a k poruchám výskytu lymforetikulárných novotvarov (menej histiocytových sarkómov u samíc a viac prípadov úhynu ako následok 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**

*Jadro tablety:*

laktóza, monohydrát  
kukuričný škrob  
povidón K-30  
celulóza, mikrokryštalická pH 102  
karboxymetylškrob A, sodná soľ  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
stearát horečnatý (E 572)  
mastenec

*Obal tablety:*

hypromelóza 5cp (E 464)  
makrogol 400  
oxid titaničitý (E 171)  
mastenec

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/hliníkové blistre.

Veľkosti balenia:

20, 28, 30, 50, 84, 98, 100 a 300 tabliet v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

PHARMAGEN CZ s.r.o.  
Reinerova 1712/9  
163 00 Praha 6 - Řepy  
Česká republika

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

44/0436/08-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. august 2008  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. október 2013

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2021