

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Anastrozol Ebewe 1 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg anastrozolu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 62,5 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela, okrúhla a bikonvexná, filmom obalená tableta bez deliacej ryhy a s vyrazeným „A1“ na jednej strane.

Priemer: 5,7 – 6,3 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Anastrozol Ebewe 1 mg je indikovaný na:

- Liečbu pokročilého karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien s pozitívnymi hormonálnymi receptormi.
- Adjuvantnú liečbu včasného štádia invazívneho karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien s pozitívnymi hormonálnymi receptormi.
- Adjuvantnú liečbu včasného štádia invazívneho karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien s pozitívnymi hormonálnymi receptormi, ktoré dostávali 2 až 3 roky adjuvantnú liečbu tamoxifénom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Anastrozolu Ebewe 1 mg pre dospelé pacientky vrátane starších pacientok je jedna 1 mg tableta jedenkrát denne.

Odporúčaná dĺžka adjuvantnej endokrinatej liečby včasného štádia invazívneho karcinómu prsníka u postmenopauzálnych žien s pozitívnymi hormonálnymi receptormi je 5 rokov.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Anastrozol Ebewe 1 mg sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich pre nedostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti (pozri časti 4.4 a 5.1).

Porucha funkcie obličiek

U pacientok s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa zmena dávkovania neodporúča. U pacientok so závažnou poruchou funkcie obličiek sa má Anastrozol Ebewe 1 mg podávať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientok s miernou poruchou funkcie pečene sa zmena dávkovania neodporúča. Opatrnosť sa odporúča u pacientok so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Anastrozol Ebewe 1 mg sa má užívať perorálne.

4.3 Kontraindikácie

Anastrozol Ebewe 1 mg je kontraindikovaný:

- gravidným alebo dojčiacim ženám,
- pacientkám 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 sa nemá používať u žien pred menopauzou. Menopauza má byť potvrdená biochemicky (luteinizačný hormón – LH, hormón stimulujúci folikuly – FSH a/alebo hladiny estradiolu) u každej pacientky, u ktorej existujú pochybnosti ohľadom menopauzálného stavu. Neexistujú žiadne údaje potvrdzujúce použitie 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 minerálnu hustotu kostí

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

Ženám s osteoporózou alebo s rizikom osteoporózy sa má formálne určiť kostná minerálna hustota na začiatku liečby a potom v pravidelných intervaloch. Ak je to potrebné má sa začať liečba alebo profylaxia osteoporózy a dôkladné monitorovanie stavu. U žien po menopauze by sa mohlo zväziť použitie špecifickej liečby, napr. bisfosfonátov, ktorá môže zabrániť ďalšiemu úbytku minerálov z kostí spôsobeného anastrozom (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene

Anastrozol sa neskúmal u pacientok s karcinómom prsníka so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene. Expozícia anastrozolu sa môže zvýšiť u pacientok s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). Pacientkám so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene sa má anastrozol podávať s opatrnosťou (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 so závažnou poruchou funkcie obličiek. Expozícia anastrozolu sa u pacientok so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min, pozri

časť 5.2) nezvyšuje. Pacientkám so závažnou poruchou funkcie obličiek sa má anastrozol podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Anastrozol sa neodporúča používať u detí a dospelých, pretože jeho bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená v tejto skupine pacientov (pozri časť 5.1).

Anastrozol sa nemá používať u chlapcov s deficienciou rastového hormónu ako prídavok k liečbe rastovým hormónom. V pivotnom klinickom skúšaní nebola dokázaná účinnosť ani bezpečnosť (pozri časť 5.1). Pretože anastrozol znižuje hladiny estradiolu, nesmie sa používať u dievčat s deficienciou rastového hormónu ako podporná liečba k liečbe rastovým hormónom. Dlhodobé údaje o bezpečnosti u detí a dospelých nie sú dostupné.

Precitlivosť na laktózu

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

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro anastrozol inhibuje CYP 1A2, 2C8/9 a 3A4. Klinické štúdie s antipyrínom a warfarínom ukázali, že anastrozol v dávke 1 mg významne neinhibuje metabolizmus antipyrínu a R-a S-warfarínu, čo naznačuje, že je nepravdepodobné, že by súbežné podanie anastrozolu s inými liekmi viedlo ku klinicky významným liekovým interakciám sprostredkovaným 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 nepreukázala žiadna klinicky významná interakcia u pacientok liečených anastrozolom, ktoré dostávali tiež iné bežne predpísované 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 4.5 a 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití anastrozolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Anastrozol Ebewe 1 mg je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie sú k dispozícii údaje o použití anastrozolu počas laktácie. Anastrozol Ebewe 1 mg je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Anastrozol nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pri použití anastrozolu bola však zaznamenaná asténia a somnolencia. Pokiaľ tieto symptómy pretrvávajú, je potrebná opatrnosť pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce reakcie z klinických skúšaní, štúdií po uvedení lieku na trh alebo spontánnych hlásení. Pokiaľ nie je špecifikované, frekvencia kategórií sa vypočítala z počtu nežiaducich udalostí, ktoré sa hlásili v rozsiahlej štúdii fázy III, vykonanej u 9 366 postmenopauzálnych žien s operateľnou rakovinou prsníka, ktoré sa liečili adjuvantnou liečbou počas piatich rokov (štúdia ATAC – the Anastrozol, Tamoxifen, Alone or in Combination study).

Nežiaduce reakcie 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 ($\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $\leq 1/1000$), a veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\,000$).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie boli 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 SOC a frekvencie		
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Anorexia Hypercholesterolémia
	Menej časté	Hyperkalcémia (s alebo bez zvýšenej hladiny parathormónu)
Psychické poruchy	Veľmi časté	Depresia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Somnolencia Syndróm karpálneho tunela* Poruchy zmyslov (vrátane parestézie, straty chuti a porúch vnímania 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 gama-glutamyltransferázy a bilirubínu Hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka
	Časté	Rednutie vlasov (alopécia) Alergické reakcie
	Menej časté	Urtikária
	Zriedkavé	Multiformný erytém Anafylaktoidná reakcia Kožná vaskulitída (vrátane niektorých hlásení 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	Bolesť 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

* Syndróm karpálneho tunela sa v klinických skúšaníach 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“ ($\geq 0,01\%$ a $< 0,1\%$).

*** Vaginálne krvácanie bolo hlásené často, prevažne u pacientok s pokročilým karcinómom prsníka v priebehu prvých týždňov po prechode z hormonálnej liečby na liečbu anastrozolom. Ak krvácanie pretrváva, má sa zväžiť prehodnotenie liečby.

V nižšie uvedenej tabuľke sa nachádza frekvencia vopred definovaných nežiaducich udalostí v štúdiu ATAC po sledovaní s mediánom 68 mesiacov, bez ohľadu na kauzalitu, ktoré boli hlásené u pacientok dostávajúcich liečbu skúšaným liekom a až 14 dní po ukončení liečby skúšaným liekom.

Tabuľka 2 Vopred definované nežiaduce udalosti zo štúdie ATAC

Nežiaduce udalosti	anastrozol (n = 3 092)	tamoxifén (n = 3 094)
Návaly tepla	1 104 (35,7 %)	1 264 (40,9 %)
Bolesť/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 %)
Fraktúry	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Fraktúry chrbtice, bedra alebo zápästia/ Collesova fraktúra	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 %)
Katarakta	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
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 %)
Ochorenie koronárnych artérií	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Ischémia myokardu	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Vaginálny výtok	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Akákkoľvek venózna tromboembolická príhoda	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Hlboké žilové 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 %)

Miera výskytu fraktúr 22 na 1 000 pacientorokov v skupine s anastrozolom a 15 na 1 000 pacientorokov v skupine s tamoxifénom boli pozorované po mediáne času sledovania 68 mesiacov. Pozorovaný výskyt fraktúr pri anastrozole je podobný ako výskyt hlásený u postmenopauzálnej

populácie žien rovnakého veku. Výskyt osteoporózy bol 10,5 % u pacientok liečených anastrozolom a 7,3 % u pacientok liečených tamoxifénom.

Nebolo zistené, či výskyt fraktúr a osteoporóza pozorované v štúdiu ATAC u pacientok liečených anastrozolom odrážajú protektívny 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 obmedzené klinické skúsenosti. V štúdiách na zvieratách preukázal anastrozol nízku akútnu toxicitu. V klinických skúšaníach bol anastrozol podávaný v rôznych dávkach, zdravým dobrovoľníkom mužského pohlavia v jednorazovej dávke až do 60 mg a postmenopauzálnym ženám s pokročilým karcinómom prsníka až do 10 mg denne. Tieto dávky boli dobre tolerované. Jednorazová dávka anastrozolu, ktorá by spôsobila život ohrozujúce symptómy nebola stanovená. Pri predávkovaní neexistuje špecifické antidotum a liečba musí byť symptomatická.

Pri liečbe predávkovania sa má zvážiť možnosť, že boli použité viaceré látky. Ak je pacient pri vedomí, môže sa vyvolať vracanie. Dialýza môže byť prospešná, pretože anastrozol sa neviaže silno na proteíny. Odporúčajú sa celkové podporné opatrenia, vrátane pravidelného monitorovania vitálnych funkcií a pozorného sledovania pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory aromatázy, ATC kód: L02BG03

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Anastrozol je silný a vysoko selektívny nesteroidný inhibítorm aromatázy. U postmenopauzálnych žien sa estradiol tvorí hlavne konverziou androstendiónu na estrón prostredníctvom aromatázového enzýmového komplexu v periférnych tkanivách. Estrón sa následne premieňa na estradiol. Preukázalo sa, že u žien s karcinómom prsníka sú prospešné znížené hladiny cirkulujúceho estradiolu. Analýzou s vysokou citlivosťou bolo zistené, že u postmenopauzálnych žien spôsobuje denná dávka 1 mg anastrozolu viac ako 80 %-nú supresiu estradiolu.

Anastrozol nemá žiadny progestagénny, androgénny ani estrogénny účinok.

Denné dávky anastrozolu do 10 mg, stanovené pred alebo po štandardnom teste stimulácie adrenokortikotropného hormónu (ATCH), nemajú žiadny účinok na vylučovanie kortizolu alebo aldosterónu. Z tohto dôvodu nie je potrebné dopĺňať 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 s pozitívnymi hormonálnymi receptormi 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 jedenkrát 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 ako 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 vyvodit' 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 jedenkrát denne, alebo 40 mg megestrolacetátu štyrikrát 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 štádia invazívneho karcinómu prsníka s pozitívnymi hormonálnymi receptormi

V rozsiahlej tretej fáze štúdie u 9366 postmenopauzálnych žien s operovateľným karcinómom prsníka, ktoré boli liečené 5 rokov (pozri nižšie), sa preukázalo, že anastrozol oproti tamoxifénu významne predlžuje čas prežívania bez ochorenia. U populácie pacientok s potenciálnou receptorovou pozitivitou na hormóny sa pozoroval výraznejší prínos v predĺžení času prežívania bez ochorenia pri podávaní anastrozolu oproti tamoxifénu.

Tabuľka 3 Súhrn koncových ukazovateľov štúdie ATAC: analýza výsledkov po 5 rokoch liečby

Koncové ukazovatele účinnosti	Počet udalostí (frekvencia)			
	Populácia so zámerom liečiť (ITT)		Karcinóm s pozitívnymi receptormi na hormóny	
	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 rizika (HR)	0,87		0,83	
Dvojstranný 95 %-ný interval spoľahlivosti (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 (HR)	0,94		0,93	
Dvojstranný 95 %-ný interval spoľahlivosti (CI)	0,83 až 1,06		0,80 až 1,07	
Hodnota p	0,2850		0,2838	
Čas do recidívy ^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Pomer rizika (HR)	0,79		0,74	
Dvojstranný 95 %-ný	0,70 až 0,90		0,64 až 0,87	

interval spoľahlivosti (CI)				
Hodnota p	0,0005		0,0002	
Čas do vzniku vzdialenej recidívy^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Pomer rizika (HR)	0,86		0,84	
Dvojstranný 95 %-ný interval spoľahlivosti (CI)	0,74 až 0,99		0,70 až 1,00	
Hodnota p	0,0427		0,0559	
Kontralaterálny karcinóm prsníka (primárny)	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Pomer šancí	0,59		0,47	
Dvojstranný 95 %-ný interval spoľahlivosti (CI)	0,39 až 0,89		0,30 až 0,76	
Hodnota p	0,0131		0,0018	
Celkové prežívanie	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Pomer rizika (HR)	0,97		0,97	
Dvojstranný 95 %-ný interval spoľahlivosti (CI)	0,85 až 1,12		0,83 až 1,14	
Hodnota p	0,7142		0,7339	

- a – Prežívanie bez ochorenia zahŕňa všetky možné typy recidívy a je definované ako prvý výskyt lokálnej recidívy, nového kontralaterálneho karcinómu prsníka, vzdialenej recidívy alebo úmrtia (z akejkoľvek príčiny).
- b – Prežívanie bez vzdialeného ochorenia je definované ako prvý výskyt vzdialenej recidívy alebo úmrtia (z akejkoľvek príčiny).
- c – Čas do recidívy je definovaný ako čas do prvého výskytu lokálnej recidívy, nového kontralaterálneho karcinómu prsníka, vzdialenej recidívy alebo úmrtie z dôvodu karcinómu prsníka.
- d – Čas do vzniku vzdialenej recidívy je definovaný ako čas do prvého výskytu vzdialenej recidívy alebo úmrtia z dôvodu karcinómu prsníka.
- e – Počet pacientov (%), ktorí zomreli.

Kombinácia anastrozolu a tamoxifénu v porovnaní s tamoxifénom nepreukázala žiadne prínosy v účinnosti u všetkých pacientok, ani u populácie s pozitívnymi hormonálnymi receptormi. Liečba v tejto skupine sa v priebehu štúdie ukončila.

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

Adjuvantná liečba včasného štádia invazívneho karcinómu prsníka s pozitívnymi hormonálnymi receptormi u pacientok, ktoré dostávali adjuvantnú liečbu tamoxifénom

V tretej fáze skúšania (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8) u 2579 postmenopauzálnych žien s pozitívnymi hormonálnymi receptormi vo včasnom štádiu karcinómu prsníka, ktoré podstúpili chirurgický zákrok spolu s rádioterapiou alebo bez nej a nepodstúpili chemoterapiu (pozri nižšie), a ktoré prešli na liečbu anastrozolom po 2-ročnej adjuvantnej liečbe tamoxifénom, bolo po 24 mesiacoch (medián) sledovania pozorované štatisticky významné predĺženie času prežívania bez ochorenia v porovnaní so ženami, ktoré boli ďalej liečené tamoxifénom.

Tabuľka 4 Súhrn koncových ukazovateľov a výsledkov zo štúdie ABCSCG 8

Koncové ukazovatele účinnosti	Počet príhod (frekvencia)
-------------------------------	---------------------------

	anastrozol (n = 1297)	tamoxifén (n = 1282)
Prežívanie bez ochorenia	65 (5,0)	93 (7,3)
Pomer rizika	0,67	
Dvojstranný 95 %-ný interval spoľahlivosti (CI)	0,49 až 0,92	
Hodnota p	0,014	
Čas do vzniku akejkoľvek recidívy	36 (2,8)	66 (5,1)
Pomer rizika	0,53	
Dvojstranný 95 %-ný interval spoľahlivosti (CI)	0,35 až 0,79	
Hodnota p	0,002	
Čas do vzniku vzdialenej recidívy	22 (1,7)	41 (3,2)
Pomer rizika	0,52	
Dvojstranný 95 %-ný interval spoľahlivosti (CI)	0,31 až 0,88	
Hodnota p	0,015	
Nový výskyt kontralaterálneho karcinómu prsníka	7 (0,5)	15 (1,2)
Pomer šancí	0,46	
Dvojstranný 95 %-ný interval spoľahlivosti (CI)	0,19 až 1,13	
Hodnota p	0,090	
Celkové prežívanie	43(3,3)	45 (3,5)
Pomer rizika	0,96	
Dvojstranný 95 %-ný interval spoľahlivosti (CI)	0,63 až 1,46	
Hodnota p	0,840	

Ďalšie dve podobné skúšania (GABG/ARNO 95 a ITA), z ktorých v jednom pacientky podstúpili chirurgický zákrok chemoterapiu, rovnako ako kombinovaná analýza ABSSG 8 a GABG/ARNO 95 podporili tieto výsledky.

Profil bezpečnosti anastrozolu v týchto 3 štúdiách sa zhodoval so známym profilom bezpečnosti stanoveným u postmenopauzálnych žien s pozitívnymi hormonálnymi receptormi vo včasnom štádiu karcinómu prsníka.

Minerálna hustota kostí (bone mineral density, BMD)

V štúdií fázy III/IV (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]) sa 234 postmenopauzálnych žien so včasným karcinómom prsníka s pozitívnymi hormonálnymi receptormi 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 jedenkrát týždenne (n = 77) alebo kombináciou anastrozol + placebo (n = 77) a pacientkam v skupine s vysokým rizikom sa podávala kombinácia anastrozol + 35 mg rizedronátu jedenkrát týždenne (n = 38). Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena hustoty kostnej hmoty lumbálnej chrbtice po 12 mesiacoch v porovnaní s 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 jedenkrát týždenne. Okrem toho sa v skupine pacientok s nízkym rizikom zlomeniny, liečených samotným anastrozalom 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 anastrozalom mohlo zväziť použitie bisfosfonátov na liečbu možného úbytku minerálov v kostiach.

Pediatrická populácia

Anastrozol nie je indikovaný na použitie u detí a dospievajúcich. Účinnosť v pediatrickej populácii nebola stanovená (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 anastrozalom u detí a dospievajúcich (pozri tiež časť 5.3).

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s anastrozalom v jednej alebo niekoľkých podskupinách pediatrickej populácie nízkeho veku spôsobeného nedostatočnosťou rastového hormónu (growth hormone deficiency, GHD), testikulárnou toxikózou, gynekomastiou 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 vrátane) s GHD, liečených 12 – 36 mesiacov anastrozalom 1 mg/deň alebo placebo v kombinácii s rastovým hormónom. Iba 14 pacientov liečených anastrozalom dokončilo 36-mesačnú liečbu.

V porovnaní s placebo 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 anastrozalom sa v porovnaní s placebo zaznamenal zvýšený výskyt fraktúr a trend k zníženiu minerálnej hustoty kostí.

Testikulárna toxikóza

V otvorenej, nekomparatívnej, multicentrickej štúdií sa hodnotilo 14 pacientov mužského pohlavia (vo veku 2 – 9 rokov) s familiárnym výskytom predčasnej puberty u mužov, známej tiež ako testikulárna toxikóza, liečenej kombináciou anastrozolu a bikalutamidu. 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 – 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 1 mg anastrozolu 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 ako 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 aspoň 50 % zmenšeniu veľkosti oboch prsníkov; zhodnotenie znášanlivosti liečby a bezpečnosť. Po 6 mesiacoch sa u 56 % (20/36) chlapcov 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 definované kritériá týkajúce sa krvácania z pošvy, veku kosti 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 rýchlo absorbuje a maximálne plazmatické koncentrácie sa zvyčajne dosiahnu v priebehu dvoch hodín po podaní (nalačno). Jedlo mierne znižuje rýchlosť absorpcie, no nie jej rozsah. Nepredpokladá sa, že by malá zmena v rýchlosti absorpcie viedla ku klinicky významnému účinku na plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave pri dávkovaní tabliet anastrozolu 1 mg jedenkrát denne. 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 na čase alebo dávke.

Farmakokinetika anastrozolu u postmenopauzálnych žien nezávisí od veku.

Distribúcia

Väzbovosť anastrozolu na proteíny v plazme je len 40 %.

Eliminácia

Anastrozol sa vylučuje pomaly s plazmatickým polčasom eliminácie 40 až 50 hodín. U postmenopauzálnych žien sa anastrozol extenzívne metabolizuje, menej ako 10 % dávky sa vylúči močom v nezmenenej forme v priebehu 72 hodín po podaní. Metabolizácia anastrozolu prebieha N-dealkyláciou, hydroxyláciou a glukuronidáciou. Metabolity sa vylučujú hlavne močom. Triazol, hlavný metabolit vyskytujúci sa 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 ako u zdravých dobrovoľníkov (štúdia 1033IL/0014). Plazmatické koncentrácie anastrozolu u dobrovoľníkov s cirhózou pečene boli však v rozmedzí koncentrácií pozorovaných u zdravých osôb v iných štúdiách. Plazmatické koncentrácie anastrozolu pozorované počas dlhodobých štúdií zameraných na účinnosť boli u pacientov s poruchou funkcie pečene

v rozmedzí plazmatických koncentrácií anastrozolu pozorovaných u pacientov bez poruchy funkcie pečene.

Zdanlivý klírens (CL/F) anastrozolu po perorálnom podaní sa v štúdiu 1033IL/0018 u dobrovoľníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min) nezmenil, čo je v súlade so skutočnosťou, že anastrozol sa eliminuje predovšetkým metabolizáciou. 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 so závažnou 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 indikovanej populácie neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Akútna toxicita

V štúdiách na zvieratách bola pozorovaná toxicita len pri vysokých dávkach. V štúdiách akútnej toxicity na hlodavcoch bola stredná letálna dávka anastrozolu vyššia ako 100 mg/kg/deň pri perorálnom podávaní a vyššia ako 50 mg/kg/deň pri intraperitoneálnom podávaní. V štúdiu perorálnej akútnej toxicity na psoch bola stredná letálna dávka vyššia ako 45 mg/kg/deň.

Chronická toxicita

V štúdiách na zvieratách sa nežiaduce účinky pozorovali iba pri vysokých dávkach. Štúdie toxicity po opakovanom podávaní boli vykonané na potkanoch a psoch. V štúdiách toxicity nebola stanovená dávka anastrozolu bez nepriaznivého účinku, ale účinky, ktoré boli pozorované pri nízkych dávkach (1 mg/kg/deň) a stredne vysokých dávkach (psy: 3 mg/kg/deň; potkany: 5 mg/kg/deň) súviseli buď s farmakologickými vlastnosťami anastrozolu alebo s jeho schopnosťou indukovať enzýmy a neboli sprevádzané významnými toxickými alebo degeneratívnymi zmenami.

Mutagenita

Štúdie genetickej toxikológie vykonané s anastrozalom preukázali, že nemá mutagénne ani klastogénne účinky.

Reprodukčná toxikológia

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 obidvoch skupinách nežiaduco ovplyvnené, kým zníženie fertility bolo zrejme iba pri dávke 400 mg/l. Zníženie bolo dočasné, pretože po 9-týždňovom období bez liečby sa všetky parametre párenia a fertility podobali hodnotám v kontrolovanej skupine.

Perorálne podávanie anastrozolu potkaním samiciam spôsobilo vysoký výskyt neplodnosti pri dávke 1 mg/kg/deň a zvýšenú predimplantačnú stratu pri dávke 0,02 mg/kg/deň. Tieto účinky sa vyskytli pri klinicky významných dávkach. Nie je možné vylúčiť účinok na človeka. Tieto účinky súviseli

s farmakologickým pôsobením tejto látky a po 5 týždňoch po jej vysadení došlo k ich úplnému vymiznutiu.

Perorálne podávanie anastrozolu gravidným potkanom v dávke do 1,0 mg/kg/deň a gravidným králikom v dávke do 0,2 mg/kg/deň nemalo teratogénne účinky. Účinky, ktoré boli pozorované (zväčšenie placenty u potkanov a potrat u králikov), súviseli s farmakologickým pôsobením tejto látky.

Prežívanie mláďat narodených potkaním samicami, ktoré dostávali anastrozol v dávke 0,02 mg/kg/deň a vyššej dávke (od 17. dňa gravidity do 22. dňa po pôrode), bolo oslabené. Tento účinok súvisel s farmakologickými účinkami tejto látky na pôrod. Nezistili sa nežiaduce účinky na správanie alebo reprodukčnú schopnosť prvej generácie mláďat, ktoré by bolo možné pripísať podávaniu anastrozolu ich matkám.

Karcinogenita

V dvojročnej štúdií onkogenity uskutočnenej na potkanoch došlo k zvýšenému výskytu hepatálnej neoplazmy a uterinných stromálnych polypov u samic a tyroidných adenómov u samcov len po podávaní vysokej dávky (25 mg/kg/deň). Tieto nálezy sa vyskytovali pri dávke, ktorá predstavuje 100-násobne väčšiu expozíciu ako je expozícia dosiahnutá po podaní terapeutických dávok u ľudí a nepovažujú sa za klinicky významné pre pacientky liečené anastrozolom.

Dvojročná štúdia onkogenity na myšiach viedla k vyvolaniu benígnych tumorov ovárií a k poruchám výskytu lymforetikulárnych neoplaziem (menej histiocytických sarkómov u samic a viac úmrtí v dôsledku lymfómov). Tieto zmeny sa považujú za špecifické účinky inhibície aromatázy u myší a nie sú klinicky významné pre pacientky liečené anastrozolom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

laktóza, monohydrát
celulóza, mikrokryštalická
karboxymetylškrob A, sodná soľ
stearát horečnatý
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
hydroxypropylcelulóza

Filmová vrstva

Opadry II biela:
laktóza, monohydrát
hypromelóza
makrogol 400
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Papierové škatule obsahujúce PVC/Al blistre. Veľkosti balenia: 20, 30 alebo 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0215/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24 júl 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Máj 2022