

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Alozex 1 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje anastrozolum 1mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 65 mg monohydrátu laktózy (viz bod 4.4)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Bílé, kulaté potahované tablety o průměru 6,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Alozex je indikován k:

- Léčbě pokročilého stádia karcinomu prsu s pozitivními hormonálními receptory u postmenopauzálních žen.
- Adjuvantní léčbě časného invazivního karcinomu prsu u postmenopauzálních žen s pozitivními hormonálními receptory.
- Adjuvantní léčbě časného invazivního karcinomu prsu u postmenopauzálních žen s pozitivními hormonálními receptory, které jsou již adjuvantně léčeny 2-3 roky tamoxifenem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Alozex u dospělých včetně starších pacientek je 1 mg tableta jednou denně.

U postmenopauzálních žen s časným invazivním karcinomem prsu s pozitivními hormonálními receptory je doporučená délka adjuvantní hormonální léčby 5 let.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti přípravku se Alozex nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím (viz body 4.4 a 5.1).

Poškození ledvin

U pacientek s mírným a středně těžkým poškozením ledvin není třeba dávku upravovat. U pacientek se závažným poškozením ledvin je třeba používat Alozex opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

Poškození jater

U pacientek s mírným poškozením jater není třeba dávku upravovat. Opatrnosti je třeba u pacientek se středně závažným až závažným poškozením jater (viz bod 4.4).

Způsob podání

Alozex se podává perorálně.

4.3 Kontraindikace

Alozex je kontraindikován u:

- Těhotných nebo kojících žen.
- Pacientek se známou přecitlivělostí na anastrozol nebo na některou z pomocných látek obsažených v přípravku (viz bod 6.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecně

Alozex se nesmí podávat ženám před menopauzou. Menopauza musí být biochemicky (luteinizační hormon [LH], folikuly stimulující hormon [FSH] a/nebo hladina estradiolu) ověřena u všech pacientek, u nichž by byla pochybnost o jejich stavu menopauzy. Neexistují data, která by podporovala použití přípravku Alozex s analogy LHRH.

Souběžné podávání přípravku Alozex a tamoxifenu nebo přípravků obsahujících estrogeny má být vyloučeno, neboť tyto kombinace mohou snižovat jeho farmakologický účinek (viz body 4.5 a 5.1).

Vliv na minerální kostní denzitu

Alozex snižuje hladinu cirkulujícího estrogenu, a tak může způsobit snížení minerální kostní denzity a v důsledku toho zvýšit riziko zlomenin (viz bod 4.8).

Je třeba, aby pacientkám s osteoporózou nebo s rizikem osteoporózy byla změřena denzita kostní hmoty na začátku léčby a dále pak měření opakovat v pravidelných intervalech. Léčba nebo profylaxe osteoporózy má být zahájena podle potřeby a pečlivě sledována. Podávání specifických léčiv, např. bisfosfonátů, může u postmenopauzálních žen zastavit další ztrátu kostní hmoty způsobenou přípravkem Alozex a je vhodné o jejich použití uvažovat (viz bod 4.8).

Poškození jater

Podávání přípravku Alozex nebylo hodnoceno u pacientek s karcinomem prsu a středně závažným až závažným poškozením funkce jater. U pacientek s poškozením jater může být expozice anastrozolu zvýšena (viz bod 5.2); při podávání přípravku Alozex pacientkám se středně závažným až závažným poškozením funkce jater je třeba opatrnosti (viz bod 4.2). Léčbu je třeba individualizovat na podkladě hodnocení prospěchu a rizika.

Poškození ledvin

Podávání přípravku Alozex nebylo hodnoceno u pacientek s karcinomem prsu a závažným poškozením ledvin. U pacientek se závažným poškozením funkce ledvin není zvýšena expozice anastrozolu (GFR < 30 ml/min, viz bod 5.2); při podávání přípravku Alozex pacientkám se závažným poškozením ledvin je třeba opatrnosti (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Přípravek Alozex se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím, neboť u této skupiny pacientů nebyla stanovena bezpečnost a účinnost (viz bod 5.1).

Přípravek Alozex nemá být podáván chlapcům s deficitem růstového hormonu jako doplňková léčba k léčbě růstovým hormonem. V pivotalní klinické studii nebyla prokázána účinnost a bezpečnost nebyla

stanovena (viz bod 5.1). Vzhledem k tomu, že anastrozol snižuje hladinu estradiolu, Aloxex se nesmí podávat dívkám s deficitem růstového hormonu jako doplňková léčba k léčbě růstovým hormonem. Údaje o dlouhodobé bezpečnosti u dětí a adolescentů nejsou dostupné.

Přecitlivělost na laktózu

Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Anastrozol inhibuje CYP 1A2, 2C8/9 a 3A4 v podmínkách in vitro. Klinické studie s antipyrinem a warfarinem prokázaly, že anastrozol v dávce 1 mg významně neinhibuje metabolismus antipyrinu a R- a S-warfarinu. Z toho lze odvozovat, že souběžné podávání přípravku Aloxex a jiných léčivých přípravků pravděpodobně nevede ke klinicky významným interakcím zprostředkovaným enzymy CYP.

Nebyly identifikovány enzymy, které metabolizují anastrozol. Plazmatické koncentrace anastrozolu nejsou ovlivněny cimetidinem, slabým nespecifickým inhibitorem CYP. Vliv účinných inhibitorů CYP není znám.

Údaje z klinických studií týkající se bezpečnosti podávání přípravku Aloxex neodhalily žádnou klinicky významnou interakci s dalšími běžně předepisovanými léčivými přípravky. Nebyly zjištěny klinicky významné interakce s bisfosfonáty (viz bod 5.1).

Je třeba vyloučit souběžné podávání tamoxifenu nebo přípravků s obsahem estrogenů a přípravku Aloxex, neboť mohou snižovat jeho farmakologický účinek (viz body 4.4 a 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou dostupná data o použití přípravku Aloxex u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Aloxex je kontraindikován v průběhu těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Nejsou dostupná data o použití přípravku Aloxex v průběhu kojení. Aloxex je kontraindikován u kojících žen (viz bod 4.3).

Fertilita

Účinky přípravku Aloxex na fertilitu u lidí nebyly studovány. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Aloxex nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. V průběhu léčby přípravkem Aloxex však byly hlášeny projevy slabosti a ospalosti. Na tyto projevy je třeba myslet při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky z klinického hodnocení, poregistračních studií a spontánních hlášení. Pokud není uvedeno jinak, byly vypočteny následující kategorie frekvencí

výskytu nežádoucích účinků, které byly hlášeny v klinické studii fáze III uskutečněné na vzorku 9366 postmenopauzálních žen s operabilním karcinomem prsu v adjuvanci, po dobu 5 let (the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC] study).

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou seřazeny podle frekvence a tříd orgánových systémů (SOC). Skupiny frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byla bolest hlavy, návaly horka, nauzea, rash, bolest kloubů, kloubní ztuhlost, artritida a astenie

Tabulka 1 Nežádoucí účinky podle tříd orgánových systémů a frekvence

Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Anorexie Hypercholesterolemie
	Méně časté	Hyperkalcemie (se zvýšením či bez zvýšení hladiny parathormonu)
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Deprese
Poruchy oka	Není známo	Suché oko
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Ospalost Syndrom karpálního tunelu* Poruchy vnímání (včetně parestezie, ztráty chuti a změn chuti)
	Není známo	Porucha paměti
Cévní poruchy	Velmi časté	Návaly horka
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Časté	Průjem Zvracení
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšení hladin alkalické fosfatázy, alaninaminotransferázy a aspartátaminotransferázy
	Méně časté	Zvýšení hladin gama-GT a bilirubinu Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka
	Časté	Rídnutí vlasů (alopecie) Alergické reakce
	Méně časté	Kopřivka
	Vzácné	Erythema multiforme Anafylaktoidní reakce Kožní vaskulitida (včetně několika hlášení purpury Henoch-Schönlein)**
	Velmi vzácné	Stevens-Johnsonův syndrom Angioedém
	Není známo	Lichenoidní erupce
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Bolest kloubů/kloubní ztuhlost Zánět kloubů Osteoporóza
	Časté	Bolest kostí Myalgie
	Méně časté	Lupavý prst
	Není známo	Tendinitida Ruptura šlachy

Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Suchost pochvy Krvácení z pochvy***
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie

- * V klinickém hodnocení byly hlášeny případy „syndromu karpálního tunelu“ častěji u pacientek, kterým byl podáván přípravek Alozex ve srovnání s pacientkami, kterým byl podáván tamoxifen. K vývoji tohoto syndromu došlo ve většině případů u pacientek, u kterých existovaly identifikovatelné rizikové faktory pro tento vývoj.
- ** Vzhledem k tomu, že ve studii ATAC nebyly pozorovány kožní vaskulitida a Henoch-Schönleinova purpura, lze hodnotit frekvenci těchto příhod jako vzácné ($\geq 0,01$ % až $< 0,1$ %) na základě hodnoty nejméně příznivého odhadu.
- *** Často se vyskytly případy vaginálního krvácení, většinou u pacientek s pokročilým karcinomem prsu během několika prvních týdnů léčby přípravkem Alozex, na kterou byly převedeny z hormonální terapie. Pokud krvácení přetrvává, je třeba další léčbu přehodnotit.

Níže uvedená tabulka uvádí frekvence předem definovaných nežádoucích příhod hlášených u pacientek, kterým byla podávána sledovaná medikace ve studii ATAC, bez ohledu na kauzalitu, při střední době sledování 68 měsíců a v době až 14 dnů po přerušení sledované léčby.

Tabulka 2 Předem definované nežádoucí příhody ve studii ATAC

Nežádoucí příhody	anastrozol (N=3092)	tamoxifen (N=3094)
Návaly horka	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Bolesti kloubů/ztuhlost	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Změny nálady	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Únava/astenie	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Nauzea a zvracení	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Zlomeniny	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Zlomeniny obratlů, proximálního konce femuru nebo distálního konce předloktí/Collesova zlomenina	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Zlomeniny distálního konce předloktí/Collesova zlomenina	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Zlomeniny obratlů	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Zlomeniny proximálního konce femuru	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Katarakta	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Krvácení z pochvy	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Ischemická choroba srdce	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina pectoris	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Infarkt myokardu	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Koronární arteriální nemoc	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Ischemie myokardu	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Výtok z pochvy	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Jakákoliv žilní tromboembolická příhoda	87 (2,8%)	140 (4,5%)

Tromboembolická příhoda hlubokých žil včetně plicní embolie (PE)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ischemická cerebrovaskulární příhoda	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Karcinom endometria	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Zlomeniny se vyskytovaly s frekvencí 22/1000 paciento-roků, resp. 15/1000 paciento-roků ve skupině léčené anastrozolem, resp. tamoxifenem při střední době sledování 68 měsíců. Pozorovaná frekvence zlomenin u anastrozolu je podobná jako u věkově srovnatelné populace postmenopauzálních pacientek. U pacientek, kterým byl podáván anastrozol resp. tamoxifen, byl výskyt osteoporózy 10,5 %, resp. 7,3%.

Nebylo zjišťováno, zda frekvence výskytu zlomenin a osteoporózy ve studii ATAC u pacientek léčených anastrozolem zahrnuje protektivní vliv tamoxifenu, specifický vliv anastrozolu, či oba účinky současně.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

[Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

4.9 Předávkování

Klinické zkušenosti s náhodným předávkováním přípravku jsou omezené. Ve studiích na zvířatech vykazoval anastrozol nízkou akutní toxicitu. Klinické studie byly provedeny s různými dávkami anastrozolu, do 60 mg v jedné dávce podané zdravým dobrovolníkům mužům a do 10 mg denně podaným postmenopauzálním ženám s pokročilým karcinomem prsu. Tyto dávky byly dobře tolerovány. Jednotlivá dávka anastrozolu, která vede k život ohrožujícím příznakům, nebyla stanovena. Neexistuje specifické antidotum pro předávkování a léčba musí být symptomatická.

Při předávkování je třeba mít na paměti možnost spolupůsobení více látek. Je-li pacientka při vědomí, je možno vyvolat zvracení. Může pomoci i dialýza, protože anastrozol se neváže ve velké míře na plazmatické bílkoviny. Doporučuje se podpurná léčba, častá kontrola vitálních funkcí a důkladné pozorování pacientky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory aromatasy, kód ATC: L02BG03

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Anastrozol je účinný a vysoce selektivní nesteroidní inhibitor aromatázy. U žen po menopauze je estradiol produkován primárně konverzí androstenedionu na estron prostřednictvím aromatázového enzymatického komplexu v periferních tkáních. Estron je následně konvertován na estradiol. Snížení plazmatických hladin estradiolu vyvolává u žen s karcinomem prsu příznivý účinek. U

postmenopauzálních žen je podáním anastrozolu v dávce 1 mg denně dosaženo snížení hladin estradiolu o více než 80% při použití nejcitlivějších metod stanovení.

Anastrozol nemá žádnou progestogenní, androgenní nebo estrogenní aktivitu.

Denní dávky anastrozolu do 10 mg neměly žádný vliv na sekreci kortizolu nebo aldosteronu, měřených před a po standardním zátěžovém testu s adrenokortikotropním hormonem (ACTH). Suplementace kortikoidů není proto potřebná.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pokročilý karcinom prsu

První linie léčby u postmenopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu

Byly provedeny dvě dvojité slepé kontrolované klinické studie s podobným uspořádáním (studie 1033IL/0030 a studie 1033IL/0027), které hodnotily účinnost anastrozolu ve srovnání s tamoxifenem v první linii léčby u postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivními receptory nebo s neznámým stavem receptorů u lokálně pokročilého nebo metastatického karcinomu prsu. Celkem bylo randomizováno 1021 pacientek, kterým byl podáván anastrozol 1 mg denně nebo tamoxifen v dávce 20 mg jednou denně. Primárním cílovým parametrem v obou studiích byla doba do progresu nádoru, objektivní míra odpovědi nádoru a bezpečnost.

S ohledem na primární cílové parametry studie 1033IL/0030 prokázala, že anastrozol je statisticky významně lepší než tamoxifen v parametru doba do progresu nádoru (poměr rizik (HR) 1,42; 95% interval spolehlivosti (CI) [1,11; 1,82], střední čas do progresu 11,1 a 5,6 měsíce pro anastrozol, resp. tamoxifen, $p=0,006$; objektivní míra odpovědi nádoru byla podobná pro anastrozol i tamoxifen. Studie 1033IL/0027 prokázala, že anastrozol i tamoxifen mají podobnou objektivní míru odpovědi nádoru a dobu do progresu nádoru. Výsledky sekundárních cílových parametrů byly ve shodě s výsledky primárních cílových parametrů. V léčebných skupinách obou studií bylo velmi málo úmrtí, takže nelze určit rozdíly v celkovém přežití.

Druhá linie léčby u postmenopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu

Anastrozol byl studován ve dvou kontrolovaných klinických studiích (studie 0004 a studie 0005) u postmenopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu, u kterých došlo k progresi onemocnění po podávání tamoxifenu pro pokročilý nebo časný karcinom prsu. Celkem bylo randomizováno 764 pacientek, které užívaly buďto 1 mg nebo 10 mg anastrozolu jednou denně nebo megestrol acetát 40 mg čtyřikrát denně. Primárními cílovými parametry účinnosti byly doba do progresu a objektivní míra odpovědi. Vypočítávány byly též míra prolongované stabilizované nemoci (více než 24 týdnů), míra progresu a celkové přežití. V obou studiích nebyl zjištěn významný rozdíl mezi léčebnými skupinami v žádném z parametrů účinnosti.

Adjuvantní léčba časného invazivního karcinomu prsu u pacientek s pozitivními hormonálními receptory

Ve velké klinické studii fáze III bylo 9366 postmenopauzálních pacientek s operabilním karcinomem prsu léčeno po dobu 5 let (viz níže). Léčba anastrozolem u nich prokázala statisticky lepší výsledek v parametru DFS (bezpříznakové období onemocnění) ve srovnání s léčbou tamoxifenem. Největší přínos v parametru DFS byl pozorován u prospektivně definované populace pacientek s hormonálně pozitivními receptory.

Tabulka 3 Souhrn cílových parametrů studie ATAC: 5letá analýza léčby

Cílové parametry účinnosti	Počet příhod (frekvence)	
	Populace ITT	Nádor s pozitivními hormonálními receptory

	anastrozol (N=3125)	tamoxifen (N=3116)	anastrozol (N=2618)	tamoxifen (N=2598)
Přežití bez příznaků^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Poměr rizik	0,87		0,83	
2stranný 95% CI	0,78 až 0,97		0,73 až 0,94	
hodnota p	0,0127		0,0049	
Přežití bez vzdálených příznaků^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Poměr rizik	0,94		0,93	
2stranný 95% CI	0,83 až 1,06		0,80 až 1,07	
hodnota p	0,2850		0,2838	
Doba do progresu^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Poměr rizik	0,79		0,74	
2stranný 95% CI	0,70 až 0,90		0,64 až 0,87	
hodnota p	0,0005		0,0002	
Doba do vzdáleného relapsu^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Poměr rizik	0,86		0,84	
2stranný 95% CI	0,74 až 0,99		0,70 až 1,00	
hodnota p	0,0427		0,0559	
Kontralaterální primární karcinom prsu	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Poměr rozdílů	0,59		0,47	
2stranný 95% CI	0,39 až 0,89		0,30 až 0,76	
hodnota p	0,0131		0,0018	
Celkové přežití^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Poměr rizik	0,97		0,97	
2stranný 95% CI	0,85 až 1,12		0,83 až 1,14	
hodnota p	0,7142		0,7339	

- a Přežití bez příznaků zahrnuje všechny projevy relapsu a je definováno jako první projev lokoregionálního relapsu, kontralaterální nový karcinom prsu, vzdálený relaps nebo úmrtí (z jakékoliv příčiny).
- b Přežití bez vzdálených příznaků je definováno jako první projev vzdáleného relapsu nebo úmrtí (z jakékoliv příčiny).
- c Doba do relapsu je definována jako první projev lokoregionálního relapsu, kontralaterální nový karcinom prsu, vzdálený relaps nebo úmrtí na karcinom prsu.
- d Doba do vzdáleného relapsu je definována jako první projev vzdáleného relapsu nebo úmrtí na karcinom prsu.
- e Počet (%) pacientek, které zemřely.

Kombinace anastrozolu a tamoxifenu nevykázala žádnou výhodu v účinnosti ve srovnání s tamoxifenem v celé populaci pacientek a v populaci s pozitivními hormonálními receptory. Tato léčebná skupina byla v průběhu studie ukončena.

Při aktualizovaném sledování se střední dobou 10 let bylo prokázáno, že dlouhodobé srovnání léčebných účinků anastrozolu ve srovnání s tamoxifenem je konzistentní s předchozími analýzami.

Adjuvantní léčba časného invazivního karcinomu prsu u pacientek s pozitivními hormonálními receptory, které jsou adjuvantně léčeny tamoxifenem

Byla provedena klinická studie fáze III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSG] 8) u 2579 postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním časným karcinomem prsu, které byly léčeny chirurgicky a ozařováním nebo bez ozařování a nebyla jim podávána chemoterapie (viz níže). Pacientky převedené na anastrozol po 2 letech adjuvantní léčby tamoxifenem vykazovaly statisticky delší dobu přežití bez příznaků nemoci při střední době sledování až 24 měsíců ve srovnání s těmi, kterým byl dále podáván tamoxifen.

Tabulka 4 Souhrn výsledků a cílových parametrů studie ABCSG 8

Cílové parametry účinnosti	Počet příhod (frekvence)	
	anastrozol (N=1297)	tamoxifen (N=1282)
Doba přežití bez příznaků	65 (5,0)	93 (7,3)
Poměr rizik	0,67	
hodnota p	0,014	
Doba do jakéhokoliv relapsu	36 (2,8)	66 (5,1)
Poměr rizik	0,53	
2stranný 95% CI	0,35 až 0,79	
hodnota p	0,002	
Doba do vzdáleného relapsu	22 (1,7)	41 (3,2)
Poměr rizik	0,52	
2stranný 95% CI	0,31 až 0,88	
hodnota p	0,015	
Nový kontralaterální karcinom prsu	7 (0,5)	15 (1,2)
Poměr rozdílů	0,46	
2stranný 95% CI	0,19 až 1,13	
hodnota p	0,090	
Celkové přežití	43 (3,3)	45 (3,5)
Poměr rizik	0,96	
2stranný 95% CI	0,63 až 1,46	
hodnota p	0,840	

Další dvě podobné klinické studie (GABG/ARNO 95 a ITA), v jedné z nich pacientky podstoupily chirurgický zákrok a chemoterapii, stejně jako kombinovaná analýza ABCSG 8 a GABG/ARNO 95 podpořily tyto výsledky.

Bezpečnostní profil anastrozolu v těchto 3 studiích odpovídal známému bezpečnostnímu profilu zjištěnému u postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním časným karcinomem prsu.

Kostní minerální denzita (BMD)

Do klinické studie fáze III/IV (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]) bylo zařazeno 234 postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním časným karcinomem prsu. Pacientky byly léčeny anastrozolem 1 mg/den a byly rozděleny do skupin podle aktuálního rizika zlomenin kostí: vysoké, střední a nízké riziko. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla analýza měření kostní minerální denzity trnu obratle bederní páteře za použití skenovací metody DEXA. Všechny pacientky ve studii dostávaly vitamin D a kalcium. Pacientky ve skupině s nízkým rizikem zlomenin dostávaly samotný anastrozol (N=42), pacientky se středním rizikem byly randomizovány do skupiny anastrozol a risedronát 35 mg jednou týdně (N=77) nebo anastrozol a placebo (N=77) a pacientky ve skupině s vysokým rizikem zlomenin dostávaly anastrozol a risedronát 35 mg jednou týdně (N=38). Primárním cílovým parametrem byla změna minerální kostní denzity trnu obratle bederní páteře ve srovnání s výchozí hodnotou po 12 měsících.

Hlavní analýza po 12 měsících ukázala, že u pacientek se středním až vysokým rizikem zlomenin nedošlo ke snížení kostní minerální denzity (posuzovaný podle minerální denzity trnu obratle bederní páteře metodou DEXA) po podávání anastrozolu 1mg/den v kombinaci s risedronátem 35 mg jednou týdně.

Dále byl pozorován statisticky nevýznamný pokles BMD u pacientek s nízkým rizikem zlomenin, které byly léčeny samotným anastrozolem 1mg/den. Tyto nálezy byly podpořeny i sekundárními parametry účinnosti, tj. změnou celkové BMD trnu obratle bederní páteře po 12 měsících léčby.

Tato studie podala důkazy o tom, že je možné uvažovat o podávání bisfosfonátů k léčbě možné ztráty minerální kostní denzity u postmenopauzálních žen s časným karcinomem prsu doporučených k léčbě anastrozolem.

Pediatrická populace

Anastrozol není indikován k použití u dětí a dospívajících. Účinnost u studované pediatrické populace nebyla stanovena (viz níže). Počet léčených dětí byl příliš omezený na to, aby bylo možno udělat spolehlivé závěry o bezpečnosti. Nejsou k dispozici žádné údaje o potenciálních dlouhodobých účincích anastrozolu u dětí a dospívajících (viz bod 5.3).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s anastrozolem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace nízkého věku v důsledku deficitu růstového hormonu (GHD), testotoxikózy, gynekomastie a McCune-Albright syndromu (viz bod 4.2).

Nízký věk v důsledku deficitu růstového hormonu (GHD)

Randomizovaná dvojité zaslepená multicentrická studie hodnotila 52 pubertálních chlapců (věk 11 až 16 let včetně) s GHD léčených po dobu 12 až 36 měsíců anastrozolem 1 mg/den nebo placebem v kombinaci s růstovým hormonem. Pouze 14 chlapců léčených anastrozolem dokončilo 36měsíční sledování.

Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v růstových parametrech predikované výšky v dospělosti, výšky, výšky SDS (standardní skóre odchylky) a rychlosti růstu ve srovnání s placebem. Data o konečné výšce nebyla k dispozici. Zatímco počet léčených dětí byl velmi omezený na to, aby bylo možno učinit spolehlivé závěry o bezpečnosti, byla zaznamenána vyšší frekvence zlomenin a trend ke snížené minerální kostní denzitě ve skupině léčené anastrozolem ve srovnání s placebem.

Testotoxikóza

V otevřené multicentrické studii bez komparátoru bylo hodnoceno 14 chlapců (věk 2 až 9 let) s familiární, na mužské pohlaví vázanou předčasnou pubertou, též známé jako testotoxikóza, kteří byli léčeni kombinací anastrozol a bicalutamid. Primárním cílovým parametrem bylo hodnocení účinnosti a bezpečnosti tohoto kombinačního režimu po dobu 12 měsíců. Třináct ze 14 zařazených pacientů dokončilo 12měsíční léčbu (jeden pacient nebyl hodnocen v následném hodnocení). Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v rychlosti růstu po 12měsíční léčbě ve srovnání s rychlostí růstu v průběhu 6 měsíců před vstupem do studie.

Studie gynekomastie

Klinická studie 0006 byla randomizovaná dvojité zaslepená multicentrická studie u 82 pubertálních chlapců ve věku 11-18 let včetně s gynekomastií trvající déle než 12 měsíců. Pacienti dostávali anastrozol v dávce 1 mg denně nebo placebo po dobu až 6 měsíců. Nebyl zjištěn významný rozdíl v počtu pacientů, kteří vykazovali 50% nebo větší snížení celkového objemu prsu po 6 měsících léčby ve skupině léčené anastrozolem 1 mg/den nebo placebem.

Klinická studie 0001 byla otevřená farmakokinetická studie s opakovaným podáváním anastrozolu 1 mg denně u 36 pubertálních chlapců s gynekomastií trvající méně než 12 měsíců. Sekundárním cílovým parametrem bylo hodnocení podílu pacientů, u kterých došlo ke zmenšení objemu zvětšeného prsu měřením u obou prsů o nejméně 50% při srovnání dne 1 a po 6 měsících sledované léčby, tolerance léčby a bezpečnosti. Po 6 měsících bylo u 56% (20/36) chlapců pozorováno snížení celkového objemu prsů o 50% a více.

Studie McCune-Albrightova syndromu (MAS)

Klinická studie 0046 byla mezinárodní multicentrická otevřená exploratorní studie s anastrozolem u 28 dívek (věk od 2 do 10 let včetně) s McCune-Albrightovým syndromem (MAS). Primárním cílovým parametrem bylo hodnocení bezpečnosti a účinnosti anastrozolu 1 mg/den u pacientek s MAS. Účinnost sledované léčby byla hodnocena na základě podílu pacientek, které vyhovovaly definovaným kritériím vaginálního krvácení, kostního věku a rychlosti růstu.

Při léčbě nebyla zjištěna statisticky významná změna frekvence vaginálního krvácení. Nedošlo ke klinicky významným změnám ve stagingu podle Tannera, průměrného objemu vaječníků nebo průměrného objemu dělohy. Nedošlo ke statisticky významným změnám v rychlosti zvyšování kostního věku ve srovnání s výchozím stavem. Rychlost růstu (v cm/rok) byla významně zpomalena ($p < 0,05$) při porovnání výchozího stavu, měsíce 0 až měsíce 12 a při srovnání období před léčbou a druhého pololetí léčby (7. až 12. měsíců).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Anastrozol se rychle vstřebává a maximální plazmatické koncentrace je obvykle dosaženo do dvou hodin po podání nalačno. Jídlo mírně zpomaluje rychlost absorpce, ne však její rozsah. Neočekává se, že by malá změna rychlosti absorpce mohla mít klinicky významný vliv na ustálené plazmatické koncentrace při dávkování přípravku Alozex jednou denně. Po sedmi denních dávkách dosahují plazmatické koncentrace anastrozolu asi 90 až 95 % ustálených koncentrací a kumulace je 3 až 4 násobná. Neprokázalo se, že by farmakokinetické vlastnosti anastrozolu byly závislé na době podání nebo na velikosti dávky.

Farmakokinetika anastrozolu není závislá na věku postmenopauzálních žen.

Distribuce

Pouze 40% anastrozolu se váže na plazmatické bílkoviny.

Eliminace

Anastrozol je pomalu eliminován, plazmatický eliminační poločas je 40 až 50 hodin. Anastrozol je u postmenopauzálních žen extenzivně metabolizován. Do 72 hodin po podání se méně než 10% podané dávky se vyloučí v nezměněné podobě močí. Anastrozol se metabolizuje N-dealkylací, hydroxylací a glukuronidací. Metabolity se vylučují převážně močí. Triazol, hlavní metabolit anastrozolu v plazmě, nemá inhibiční vliv na aromatázu.

Poškození ledvin nebo jater

U dobrovolníků se stabilizovanou jaterní cirhózou je zdánlivá clearance (Cl/F) anastrozolu po perorálním podání přibližně o 30 % nižší než u srovnatelných kontrol (studie 1033IL/0014). Plazmatické koncentrace anastrozolu u dobrovolníků s jaterní cirhózou byly v rozmezí pozorovaném u normálních subjektů v jiných studiích. Plazmatické koncentrace anastrozolu pozorované v průběhu dlouhodobých studií účinnosti u pacientů s jaterním poškozením byly v rozmezí plazmatických koncentrací anastrozolu pozorovaných u pacientů bez jaterního poškození.

Zdánlivá clearance (Cl/F) anastrozolu po perorálním podání ve studii 1033IL/0018 nebyla u dobrovolníků se závažným poškozením ledvin ($GFR < 30$ ml/min) ovlivněna, což je v souladu s tím, že anastrozol je eliminován převážně metabolismem. Plazmatické koncentrace anastrozolu pozorované v průběhu dlouhodobých studií účinnosti u pacientů s poškozením ledvin byly v rozmezí plazmatických koncentrací anastrozolu pozorovaných u pacientů bez poškození ledvin. Podávání anastrozolu pacientkám se závažným poškozením ledvin by mělo být prováděno s opatrností (viz body 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace

U chlapců s pubertální gynekomastií (10-17 let) vykazoval anastrozol rychlou absorpci, velký distribuční objem a pomalou eliminaci s poločasem přibližně 2 dny. Clearance anastrozolu byla nižší u dívek (3-10 let) než u starších chlapců a expozice byla vyšší. U dívek vykazuje anastrozol velký distribuční objem a pomalou eliminaci.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro populaci, pro kterou je přípravek indikován.

Akutní toxicita

Ve studiích na zvířatech byla toxicita zaznamenána pouze při vysokém dávkování. Ve studiích na akutní toxicitu u hlodavců byla LD₅₀ anastrozolu po perorálním podání větší než 100 mg/kg/den a po intraperitoneální aplikaci větší než 50 mg/kg/den. Ve studii na akutní toxicitu po perorálním podání u psů byla LD₅₀ vyšší než 45 mg/kg/den.

Chronická toxicita

Ve studiích na zvířatech byly nežádoucí účinky zaznamenány pouze při vysokém dávkování. Studie na toxicitu po opakovaném podávání se prováděly na potkanech a na psech. Ve studiích na toxicitu nebyly nalezeny prahové koncentrace anastrozolu, které by neměly žádný toxický účinek. Účinky, které byly vyvolány nízkými (1 mg/kg/den) a středními (pes 3 mg/kg/den, potkan 5 mg/kg/den) dávkami souvisely s farmakologickými vlastnostmi anastrozolu nebo s jeho schopností indukovat enzymy a tyto účinky nebyly doprovázeny významnými toxickými nebo degenerativními změnami.

Mutagenita

Genetické toxikologické studie s anastrozolem prokázaly, že anastrozol nemá mutagenní ani klastogenní vlastnosti.

Reprodukční toxikologie

Ve studii fertility byl odstaveným potkanům – samcům podáván perorálně anastrozol v dávce 50 nebo 400 mg/l v pitné vodě po dobu 10 týdnů. Naměřené střední hodnoty plazmatických koncentrací byly 44,4 (± 14,7) ng/ml, respektive 165 (±90) ng/ml. Ukazatele páření byly negativně ovlivněny u obou dávek, zatímco snížení plodnosti bylo zřejmé pouze u dávky 400 mg/l. Toto snížení plodnosti bylo přechodné, neboť schopnost páření i parametry plodnosti byly po 9týdenním období bez léčby podobné jako v kontrolní skupině.

Perorální podávání anastrozolu samicím potkanů v dávce 1,0 mg/kg/den mělo za následek vysoký výskyt neplodnosti a v dávce 0,02 mg/kg/den ztrát preimplantačně. Tyto účinky se objevily v klinicky relevantních dávkách. Účinek u lidí nelze vyloučit. Tyto účinky se vztahují k farmakologickému účinku látky a zcela vymizely po 5 týdnech, kdy byla látka vysazena.

Perorální podávání anastrozolu březím samicím potkanů a králíků nemělo teratogenní účinky v dávkách až 1,0, resp. 0,2 mg/kg/den. Účinky, které byly pozorovány (zvětšení placenty u potkanů a ztráta březosti u králíků), se vztahovaly k farmakologickému účinku látky.

Přežívání mláďat potkanů bylo negativně ovlivněno, pokud byl samicím podáván anastrozol v dávkách 0,02 mg/kg/den a vyšších (od 17. dne březosti až do 22. dne po vrhu). Tato zjištění souvisí s farmakologickým účinkem látky na průběh vrhu. Nebyly pozorovány nežádoucí účinky na chování a reprodukční schopnosti první generace mláďat, které by mohly souviset s podáváním anastrozolu březí samicí.

Kancerogenní potenciál

Výsledky dvouleté studie karcinogenity u potkanů ukázaly zvýšený výskyt jaterních neoplazmat a děložních stromálních polypů u samic a zvýšení četnosti výskytu tyreoidních adenomů u samců pouze po podání vysokých dávek (25 mg/kg/den). Tyto změny byly zjištěny při dávkování, které 100krát

převyšuje expozici u lidí po podání terapeutických dávek, a z tohoto důvodu se předpokládá, že tyto nálezy nemají klinický význam při léčbě pacientů anastrozolem.

Výsledky dvouleté studie karcinogenity u myši prokázaly vznik benigních ovariálních tumorů a změny ve výskytu lymforetikulárních neoplazmat (méně histiocytických sarkomů u samic a více úhynů jako důsledek tvorby lymfomů). Tyto nálezy jsou pokládány za druhově specifické projevy inhibice aromatázy u myši, a nemají proto z klinického hlediska význam pro léčbu lidí anastrozolem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Povidon K30

Mikrokrystalická celulóza pH102

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát (E572)

Mastek

Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza 5 cp (E464)

Makrogol 400

Oxid titaničitý (E171)

Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Tablety jsou dodávány v PVC/Al blistrech obsahujících 10 nebo 14 tablet.

Velikost balení: 20, 28, 30, 50, 84, 98, 100 a 300 potahovaných tablet v krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci a další manipulaci

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/440/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

24. 9. 2008/14. 5. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 7. 2025