

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Arimidex
Potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Anastrozolum (anastrozol) 1 mg v 1 potahované tabletě.
Pomocné látky: monohydrát laktosy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Popis přípravku: Bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety, na jedné straně vyraženo Adx 1, na druhé straně logo přípravku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba pokročilého stádia karcinomu prsu u postmenopauzálních žen. U pacientek s negativními hormonálními receptory nebyla účinnost léčiva prokázána, pokud v předešlé době nereagovaly pozitivně na tamoxifen.

Adjuvantní léčba časného stádia karcinomu prsu u postmenopauzálních žen s pozitivními hormonálními receptory.

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

Adjuvantní podávání přípravku Arimidex snižuje riziko výskytu kontralaterálního karcinomu prsu u časného karcinomu prsu.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dospělí (včetně starších pacientek):
Jedna tableta perorálně jednou denně.

Děti:

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

Poškození ledvin:

U pacientek s mírným a středně těžkým poškozením ledvin není třeba dávku upravovat.

Poškození jater:

U pacientek s mírným poškozením jater není třeba dávku upravovat.

4.3. Kontraindikace

Arimidex se nesmí podávat:

- dětem
- premenopauzálním ženám
- v těhotenství nebo během kojení

- při známé přecitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek obsažených v přípravku (viz bod 6.1)
- pacientkám s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu menší než 20 ml/min)
- pacientkám se středně závažným a závažným poškozením jater

Současně s přípravkem Arimidex se nesmí užívat přípravky obsahující tamoxifen a estrogény, jelikož potlačují jeho farmakologický účinek (viz bod 4.5).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Arimidex by neměl být podáván chlapcům s deficitem růstového hormonu jako doplňková léčba k léčbě růstovým hormonem. V pivotní klinické studii nebyla prokázána účinnost a bezpečnost nebyla stanovena (viz bod 5.1). Vzhledem k tomu, že anastrozol snižuje hladiny estradiolu, nesmí se Arimidex podávat dívkám s deficitem růstového hormonu jako doplňková léčba k léčbě růstovým hormonem. Údaje o dlouhodobé bezpečnosti u dětí a adolescentů nejsou dostupné.

Menopauza musí být biochemicky ověřena u všech pacientek, u nichž by byla pochybnost o jejich hormonálním stavu.

Je třeba, aby pacientkám s osteoporózou nebo s rizikem tohoto onemocnění 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.

Nejsou k dispozici údaje o používání anastrozolu současně s LHRH analogy. Tato kombinace je vyhrazena pouze pro použití v klinických studiích.

Arimidex snižuje hladinu cirkulujícího estrogenu, a tak může způsobit snížení kostní denzity a v důsledku toho zvýšit riziko fraktur. Na zvýšené riziko je třeba myslet a postupovat podle doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu postmenopauzální osteoporózy.

Arimidex obsahuje laktosu. Pacientky se vzácnou dědičnou intolerancí galaktosy, nedostatkem laktázy Lappova typu nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměly užívat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie s antipyrinem a cimetidinem naznačují, že souběžné podávání přípravku Arimidex s jinými léky nevyvolává klinicky významné interakce zprostředkované cytochromem P 450, např. bisfosfonáty (viz bod 5.1).

Údaje z klinických studií týkající se bezpečnosti podávání přípravku Arimidex neodhalily žádnou klinicky významnou interakci s dalšími běžně předepisovanými léky.

Při léčbě přípravkem Arimidex se nesmí souběžně podávat přípravky obsahující tamoxifen a estrogény, protože snižují jeho farmakologický účinek.

4.6. Těhotenství a kojení

Užívání přípravku Arimidex je kontraindikováno u těhotných a kojících žen.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Je velmi nepravděpodobné, že by Arimidex ovlivňoval schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. V průběhu léčby však může docházet k projevům slabosti a ospalosti. Na tyto projevy je třeba myslet při řízení nebo obsluze strojů.

4.8. Nežádoucí účinky

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, léčených po dobu 5 let (studie ATAC).

Pokud není uvedeno jinak, nebral se ohled na frekvence ve skupině, která dostávala komparační léčbu, nebo v případě, že zkoušející považoval výskyt nežádoucího účinku jako důsledek studijní medikace.

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky, řazené podle tříd orgánových systémů:

Velmi časté ($\geq 1/10$)	<p>Cévní poruchy:</p> <p>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</p> <p>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</p> <p>Poruchy nervového systému:</p> <p>Gastrointestinální poruchy:</p> <p>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</p>	<p>návaly horka, obvykle mírné až střední intenzity</p> <p>slabost, obvykle mírné až střední intenzity</p> <p>bolest nebo ztuhlost kloubů, obvykle mírné až střední intenzity</p> <p>bolesti hlavy, obvykle mírné až střední intenzity</p> <p>nauzea, obvykle mírné až střední intenzity</p> <p>vyrážka, obvykle mírné až střední intenzity</p>
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	<p>Poruchy kůže a podkožní tkáně</p> <p>Gastrointestinální poruchy:</p> <p>Poruchy nervového systému:</p> <p>Poruchy jater a žlučových cest:</p> <p>Poruchy reprodukčního systému a prsu</p> <p>Poruchy metabolismu a výživy:</p>	<p>řidnutí vlasů (alopecie), obvykle mírné až střední intenzity</p> <p>Alergické reakce</p> <p>průjem, obvykle mírné až střední intenzity</p> <p>zvracení, obvykle mírné až střední intenzity</p> <p>ospalost, obvykle mírné až střední intenzity</p> <p>syndrom karpálního tunelu*)</p> <p>zvýšené hladiny alkalické fosfatázy, alanin aminotransferázy a aspartát aminotransferázy</p> <p>sucho v pochvě, obvykle mírné až střední intenzity</p> <p>vaginální krvácení, obvykle mírné až střední intenzity**)</p> <p>anorexie, obvykle mírné intenzity</p> <p>hypercholesterolemie, obvykle mírné až střední intenzity</p>
Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	<p>Poruchy jater a žlučových cest:</p> <p>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</p> <p>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</p>	<p>zvýšené hladiny gamma-GT a bilirubinu, hepatitida</p> <p>urtikarie</p> <p>lupavý prst (trigger finger)</p>

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)	Poruchy kůže a podkožní tkáň:	erythema multiforme, anafylaktoidní reakce
Velmi vzácné ($< 1/10000$)	Poruchy kůže a podkožní tkáň:	Stevens-Johnsonův syndrom angioedém

*) V klinických studiích se vyskytl syndrom karpálního tunelu ve větším počtu u pacientek, které užívaly Arimidex, než u těch, které byly léčeny tamoxifenem. Většina těchto účinků však byla pozorována u pacientek s prokazatelnými rizikovými faktory pro toto onemocnění.

**) Často se vyskytly případy vaginálního krvácení, většinou u pacientek s pokročilým karcinomem prsu během několika prvních týdnů léčby přípravkem Arimidex, na kterou byly převedeny z hormonální terapie. Pokud krvácení přetrvává, je třeba přehodnotit další léčbu.

Arimidex snižuje hladinu cirkulujícího estrogenu, a tak může způsobit snížení kostní denzity, a tím zvýšit riziko fraktur (viz bod 4.4). Níže uvedená tabulka uvádí frekvence předem definovaných nežádoucích příhod ve studii ATAC bez ohledu na kauzalitu, hlášených pacientkami, které užívaly studijní medikaci a v době až 14 dnů po přerušení studijní léčby.

Nežádoucí účinek	Arimidex (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/slabost	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Nausea a zvracení	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Zlomeniny	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Zlomeniny obratlů, kyčelního kloubu nebo zápěstí	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Zlomeniny zápěstí	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Zlomeniny obratlů	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Zlomeniny kyčelního kloubu	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Šedý zákal	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 událost	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Hluboká žilní tromboembolická událost včetně PE	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Ischaemické cerebrovaskulární události	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Karcinom dělohy	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Zlomeniny se vyskytovaly s frekvencí 22/1000 paciento-roků, resp. 15/1000 paciento-roků ve skupině Arimidex, resp. tamoxifen při střední době sledování 68 měsíců. Pozorovaná frekvence zlomenin u přípravku Arimidex je podobná jako u věkově srovnatelné populace postmenopauzálních pacientek.

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.

Výskyt osteoporózy byl 10,5 % u pacientek léčených přípravkem Arimidex a 7,3 % u pacientek léčených tamoxifenem.

Výskyt ischemických kardiovaskulárních příhod byl častější u pacientek, kterým byl podáván Arimidex, než u pacientek léčených tamoxifenem, rozdíl však nebyl statisticky významný. Pozorovaný rozdíl se týkal především výskytu anginy pectoris a byl vázán na podskupinu s již existující ischemickou chorobou srdce.

4.9. Předávkování

Klinické zkušenosti s předávkováním přípravku jsou omezené. Nebyl dosud hlášen případ užití dávky přesahující 60 mg. Nebyla pozorována žádná toxicita a žádné klinicky relevantní nežádoucí účinky. Akutní toxicita byla pozorována u zvířat při dávkách větší než 45 mg/kg (ekvivalentní 2,7 g u lidí).

Prováděly se klinické studie s různými dávkami přípravku Arimidex, zdravým dobrovolníkům – mužům byla podána jednotlivá dávka až 60 mg a postmenopauzálním ženám s pokročilým karcinomem prsu až 10 mg denně. Všechny tyto dávky byly dobře snášeny. Nebyla stanovena jednotlivá dávka přípravku Arimidex, která by vyvolala život ohrožující stav.

Při předávkování přípravkem Arimidex neexistuje specifické antidotum a léčba musí být pouze symptomatická. Při předávkování je třeba mít na paměti možnost spolupůsobení více látek. Je-li pacient při vědomí, je možno vyvolat zvracení. Může pomoci i dialýza, protože Arimidex se málo váže na plazmatické bílkoviny. Doporučuje se podpurná léčba, častá kontrola vitálních funkcí a důkladné pozorování pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatikum, enzymový inhibitor, anastrozol.
ATC kód: L02BG03

Arimidex je účinný a vysoce selektivní nesteroidní inhibitor aromatázy. U postmenopauzálních žen se estradiol tvoří primárně přeměnou androstendionu na estron pomocí aromatázového enzymatického komplexu v periferních tkáních. Estron je následně přeměněn na estradiol. Snížení plazmatických hladin estradiolu vyvolává u žen s karcinomem prsu příznivý účinek. U postmenopauzálních žen je podáním 1 mg přípravku Arimidex denně dosaženo snížení hladin estradiolu o více než 80 % při použití nejcitlivějších metod stanovení.

Arimidex nemá žádné progestagenní, androgenní ani estrogení účinky.

Denní dávka přípravku Arimidex do 10 mg nemá vliv na sekreci kortisolu nebo aldosteronu, stanovenou před nebo po standardním provokačním testu s ACTH. Není proto třeba suplementace kortikoidy.

Rozsáhlý program klinických studií fáze III ukázal, že podávání přípravku Arimidex představuje účinnou léčbu časného a pokročilého karcinomu prsu u postmenopauzálních žen, u nichž je vhodná endokrinní terapie.

Primární adjuvantní léčba časného karcinomu prsu

Ve velké klinické studii fáze III bylo 9366 postmenopauzálních pacientek s operabilním karcinomem prsu léčeno po dobu 5 let. Léčba přípravkem Arimidex u nich prokázala statisticky lepší výsledek

v parametru DFS (bezpříznakové období onemocnění) ve srovnání s léčbou tamoxifenem. Největší přínos v parametru DFS byl u pacientek hormonálně dependentních (HR pozitivní).

Léčba přípravkem Arimidex byla statisticky lepší než léčba tamoxifenem v parametru TTR (doba do recidivy onemocnění). Přínos byl jak v celé populaci pacientek (HR pozitivní, negativní, neznámé), tak i v HR pozitivní populaci.

U pacientek léčených přípravkem Arimidex byl statisticky významný prospěch z léčby v parametru TTDR (doba do vzdálené recidivy onemocnění) oproti léčbě tamoxifenem. Byl zaznamenán i numerický trend ve prospěch léčby přípravkem Arimidex v parametru DDFS (období bez vzdálených příznaků onemocnění).

Výskyt kontralaterálního karcinomu prsu byl statisticky významně nižší u pacientek léčených přípravkem Arimidex. V parametru OS (celkové přežití) nebyl rozdíl mezi oběma léčenými skupinami pacientek. Další analýza OS však ukázala numerický trend ve prospěch léčby přípravkem Arimidex ve srovnání s tamoxifenem.

Celkově byl Arimidex dobře tolerován. Byly zjištěny následující nežádoucí příhody, bez ohledu na kauzalitu. Pacientky, které dostávaly Arimidex měly menší počet návalů horka, vaginálního krvácení a výtoku, karcinomu endometria, žilních tromboembolytických příhod a ischemických cerebrovaskulárních příhod ve srovnání s pacientkami, které užívaly tamoxifen. Pacientky užívající Arimidex měly zvýšený počet kloubních poruch (včetně artritidy, artrosy a artralgie) a zlomenin ve srovnání s pacientkami, které dostávaly tamoxifen. Četnost fraktur byla 22 na 1000 pacientek za rok u pacientek užívajících Arimidex a 15 na 1000 pacientek za rok užívajících tamoxifen. Medián sledování byl 68 měsíců. Četnost fraktur pro Arimidex je srovnatelná s četností fraktur u postmenopauzální populace.

Kombinace přípravku Arimidex a tamoxifenu neprokázala u všech pacientek žádné výhody v účinnosti ve srovnání se samotným tamoxifenem, stejně jako ve skupině pacientek s pozitivními hormonálními receptory. Terapie v tomto rameni studie byla přerušena.

Adjuvantní léčba časného stadia karcinomu prsu u pacientek léčených tamoxifenem v adjuvanci

Byla provedena klinická studie fáze III (ABCSSG 8) u 2579 postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním časným karcinomem prsu. Pacientky léčené tamoxifenem v adjuvanci měly delší dobu přežití bez příznaků nemoci, když byly převedeny na Arimidex, ve srovnání s těmi, kterým byl dále podáván tamoxifen.

Doba do jakéhokoli relapsu, lokálního nebo vzdáleného, potvrdila statistickou výhodu přípravku Arimidex, která korespondovala s výsledky přežití bez příznaků nemoci. Incidence kontralaterálního karcinomu prsu byla velmi malá v obou studijních ramenech, numericky výhodnější pro Arimidex. Celkové přežití bylo v obou skupinách podobné.

Další podobné klinické studie (GABG/ARNO 95 a ITA) s přípravkem Arimidex, stejně jako kombinovaná analýza ABCSSG 8 a GABG/ARNO 95 podpořily tyto výsledky.

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

Studie anastrozolu s risedronat bisfosfonátem (SABRE)

Kostní denzita (BMD)

Do klinické studie fáze III/IV SABRE bylo zařazeno 234 postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním časným karcinomem prsu. Pacientky byly léčeny přípravkem Arimidex a byly rozděleny do 3 studijních ramen podle aktuálního rizika zlomenin kostí: vysoké, střední a nízké riziko. Všechny pacientky ve studii dostávaly vitamin D a kalcium. Pacientky ve skupině s nízkým rizikem zlomenin dostávaly Arimidex, pacientky se středním rizikem byly randomizovány na Arimidex a bisfosfonát nebo Arimidex a placebo, a pacientky ve skupině s vysokým rizikem zlomenin dostávaly Arimidex a bisfosfonát.

Hlavní analýza po 12 měsících ukázala, že u pacientek se středním až vysokým rizikem zlomenin se stav kostí (stanovený BMD, markery kostní formace a resorpce) nezhoršil po podávání přípravku Arimidex v kombinaci s bisfosfonátem. Rovněž nebyly zjištěny změny v BMD ve skupině pacientek

s nízkým rizikem zlomenin, které byly léčeny samotným přípravkem Arimidex. Tyto nálezy byly podpořeny i sekundárními cíli v hodnocení účinnosti, tj. změnou celkové BMD kyčelního kloubu po 12 měsících léčby.

Tato studie potvrzuje, že postmenopauzální ženy s časným karcinomem prsu léčené přípravkem Arimidex by měly být léčeny, pokud jde o BMD, podle doporučených postupů platných pro postmenopauzální ženy s podobným rizikem zlomenin kostí.

Lipidy

Vliv na plazmatické lipidy ve studii SABRE byl neutrální, a to jak pro pacientky léčené přípravkem Arimidex, tak pro pacientky léčené kombinací přípravku Arimidex s bisfosfonátem.

Pediatric

Arimidex není indikován k použití u dětí. 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 (viz také bod 5.3).

Evropská léková agentura upustila od závazku předložit výsledky studií s přípravkem Arimidex u jedné nebo několika podskupin pediatrické populace nízkého věku v důsledku deficitu růstového hormonu (GHD), testotoxikózy, gynekomastie a McCune-Albright syndromu.

Nízký věk v důsledku deficitu růstového hormonu

Randomizovaná, dvojitě slepá, multicentrická studie hodnotila 52 pubertálních chlapců (věk 11-16 let včetně) s GHD léčených po dobu 12 až 36 měsíců přípravkem Arimidex 1 mg/den nebo placebem v kombinaci s růstovým hormonem. Pouze 14 jedinců na anastrozolu dokončilo 36 měsíců sledování.

Po 3 letech bylo zjištěno, že anastrozol statisticky významně zpomaluje vyhrávání kosti u pubertálních chlapců léčených růstovým hormonem. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v růstových parametrech predikované výšky v dospělosti, výšky, výšky SDS 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 kostní denzitě ve skupině léčené anastrozolem ve srovnání s placebem.

Testotoxikóza

V otevřené, multicentrické studii bez komparátoru bylo hodnoceno 14 chlapců (věk 2-9 let) s familiární, na mužské pohlaví vázanou předčasnou pubertou, též známé jako testotoxikóza, kteří byli léčeni kombinací Arimidex a bikalutamid. Primárním cílovým parametrem bylo hodnocení účinnosti a bezpečnosti tohoto kombináčního 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.

Gynekomastie

Klinická studie 0006 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená multicentrická studie u 80 pubertálních chlapců s gynekomastií trvající déle než 12 měsíců (věk 11–18 let). Pacienti dostávali Arimidex 1 mg denně nebo placebo po dobu až 6 měsíců. Pokles celkového objemu prsou (měřeného ultrazvukem) o více než 50 % byl pozorován u 38,5 % (15/39) pacientů ve skupině léčené přípravkem Arimidex a 31,4 % (11/35) pacientů ve skupině placebové (relativní riziko = 1,513, CI 0,496 – 4,844, p = 0,4687). Klinická studie 0001 byla otevřená farmakokinetická studie s opakovaným podáváním přípravku Arimidex 1 mg denně u 36 pubertálních chlapců s gynekomastií trvající méně než 12 měsíců. Pokles celkového objemu prsou o 50 % nebo více po 6 měsících byl pozorován u 55,6 % (20/36) chlapců.

Studie McCune-Albright syndromu (MAS)

Klinická studie 0046 byla mezinárodní, multicentrická, otevřená exploratorní studie s přípravkem Arimidex u 28 dívek (věk od 2 do 10 let) s McCune Albrightovým syndromem (MAS). Při léčbě nebyl zjištěn statisticky významný pokles frekvence vaginálního krvácení. 28 % patientek s bazálním vaginálním krvácením mělo více než 50% pokles frekvence krvácivých dnů při léčbě, u 40 % došlo k přerušení krvácení na dobu alespoň 6 měsíců a u 12 % došlo k přerušení krvácení na dobu více než 12 měsíců. Nedošlo ke klinicky významným změnám ve stagingu podle Tannera průměrného objemu vaječníků či dělohy. Nedošlo ke statisticky významným změnám v kostním věku ve srovnání s výchozím stavem. Rychlost růstu (cm/rok) byla významně zpomalena ($p < 0,05$) při porovnání před léčbou a po léčbě (0 – 12 měsíců) a před léčbou vs. druhého půl roku léčby (7 – 12 měsíců).

Celkové zhodnocení výskytu nežádoucích účinků a tolerance u dětí mladších než 18 let nevyvolalo žádná bezpečnostní rizika.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Anastrozol se rychle vstřebává a maximální plazmatické koncentrace je obvykle dosaženo do dvou hodin po podání (nalačno). Anastrozol se vylučuje pomalu, poločas eliminace je 40 - 50 hodin. Jídlo mírně zpomaluje rychlost absorpce, ne však její rozsah. Neočekává se, že by malá změna rychlosti absorpce při dávkování tablet jednou denně mohla mít klinicky významný vliv na plazmatickou hladinu anastrozolu. Po 7 dnech dosahují plazmatické koncentrace anastrozolu 90-95 % ustálených koncentrací. Neprokázalo se, že by farmakokinetické vlastnosti anastrozolu byly závislé na době podání nebo na velikosti dávky.

Farmakokinetika anastrozolu není závislá na věku postmenopauzálních žen.

U chlapců s pubertální gynekomastií vykazoval anastrozol rychlou absorpci, velký distribuční objem a pomalou eliminaci s poločasem přibližně 2 dny. Farmakokinetické parametry u chlapců byly srovnatelné s příslušnými parametry postmenopauzálních žen. Clearance anastrozolu byla menší u dívek než u chlapců a expozice byla vyšší. U dívek vykazuje anastrozol velký distribuční objem a pomalou eliminaci s poločasem přibližně 0,8 dne.

Pouze 40 % anastrozolu se váže na plazmatické bílkoviny.

Anastrozol je u postmenopauzálních žen intenzivně metabolizován, méně než 10 % podané dávky se vyloučí do 72 hodin od podání v nezměněné formě močí. Anastrozol se metabolizuje N-dealkylací, hydroxylací a glukuronidací. Metabolity se vylučují převážně močí. Triazol, hlavní metabolit anastrozolu v plazmě a v moči, neinhibuje aromatázu.

Vylučování anastrozolu po perorálním podání u dobrovolníků se stabilizovanou jaterní cirhózou nebo poškozením ledvin nevybočuje z rozmezí pozorovaného u zdravých dobrovolníků.

5.3. Předklinické údaje ve vztahu k bezpečnosti

Akutní toxicita:

Při výzkumech akutní toxicity prováděných na hlodavcích byla LD_{50} anastrozolu po perorálním podání větší než 100 mg/kg/den a po intraperitoneální aplikaci větší než 50 mg/kg/den. Akutní toxicita (LD_{50}) po perorálním podání u psů byla vyšší než 45 mg/kg/den.

Chronická toxicita:

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, tyto účinky nebyly doprovázeny signifikantními toxickými nebo degenerativními změnami.

Mutagenicita:

Genetické toxikologické studie s anastrozolem prokázaly, že se nejedná o mutagenní ani klastogenní látku.

Reprodukční toxikologie:

Ve studii fertility byl odkojeným potkanům – samecům 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 (\pm 14,7) ng/ml, respektive 165 (\pm 90) ng/ml. Ukazatele páření byli negativně ovlivněni u obou dávek (skupin), zatímco snížení plodnosti bylo zřejmé pouze u dávky 400 mg/l. Toto snížení bylo přechodné, neboť schopnost páření i parametry plodnosti byly po 9týdenním období bez léčby podobné jako v kontrolní skupině.

Perorální podávání anastrozolu březím potkanům a králíkům v dávce 1,0 respektive 0,2 mg/kg/den nemělo teratogenní účinky. Účinky, které byly pozorovány (zvětšení placenty u potkanů a poruchy březosti u králíků), souvisejí s farmakologickými vlastnostmi léčivé látky.

Perorální dávky 1 mg/kg/den samicím potkanů způsobily vysoký výskyt neplodnosti a dávky 2 mg/kg/den zvýšily ztrátu preimplantace. Tyto účinky souvisejí s farmakologickými vlastnostmi léčivé látky a zcela vymizely po pěti týdnech od vysazení anastrozolu.

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

Karcinogenita:

Výsledky dvouleté studie karcinogenity u potkanů ukázaly zvýšený výskyt jaterních neoplazmat a děložních stromálních polypů u samic a zvýšení četnosti výskytu thyroïdních adenomů u sameců, avšak pouze při vysokých dávkách (25 mg/kg/den). Tyto změny byly zjištěny při dávkování, které 100 krát převyšuje obvyklé dávkování u lidí ve srovnání s terapeutickou dávkou u lidí, a z tohoto důvodu se nepředpokládá, že tyto nálezy mají klinickou závažnost při podávání anastrozolu lidem.

Výsledky dvouleté studie karcinogenity u myši prokázaly vznik benigních ovariálních tumorů a změnu 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

monohydrát laktosy
povidon
sodná sůl karboxymethylškrobu
magnesium-stearát
hydroxypropylmethylcelulosa
makrogol 300
oxid titaničitý (E171).

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

5 let.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Blistr (Al/PVC), krabička.
28 potahovaných tablet v 1 balení

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca UK Ltd., Macclesfield, Cheshire, Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/1296/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17.12.1997 / 23.12.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

23.12.2009