

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zynzol 1 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje anastrozolum 1 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát laktosy 93 mg (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé, potahované, kulaté, bikonvexní tablety, na jedné straně vyraženo "ANA" a "1".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Zynzol je indikován k:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka anastrozolu u dospělých včetně starších pacientek je jedna 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 Zynzol nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím (viz body 4.4 a 5.1).

Porucha funkce ledvin

U pacientek s mírnou a středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat. U pacientek se závažnou poruchou funkce ledvin je třeba používat anastrozol opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientek s mírnou poruchou funkce jater není třeba dávku upravovat. Opatrnosti je třeba u pacientek se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

Způsob podání

Anastrozol se podává perorálně.

4.3 Kontraindikace

Anastrozol je kontraindikován u:

- těhotných nebo kojících žen
- pacientek se známou hypersenzitivitou na anastrozol nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všeobecně

Anastrozol 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 Zynzol s analogy LHRH.

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

Vliv na minerální kostní denzitu

Zynzol 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 Zynzol a je vhodné o jejich použití uvažovat (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

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

Zynzol nemá 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 hladinu estradiolu, Zynzol se nesmí podávat dívkám s deficitem růstového hormonu jako doplňková léčba k léčbě růstovým hormonem. Údaje o dlouhodobé bezpečnosti u dětí a dospívajících nejsou dostupné.

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Podávání přípravku Zynzol nebylo hodnoceno u pacientek s karcinomem prsu a středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater.

U pacientek s poruchou funkce jater může být expozice anastrozolu zvýšena (viz bod 5.2); při podávání přípravku Zynzol pacientkám se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater je třeba opatrnosti (viz bod 4.2). Léčbu je třeba individualizovat na podkladě hodnocení prospěchu a rizika.

Přecitlivělost na laktosu

Tento přípravek obsahuje laktosu. Pacientky se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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 Zynzol 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 nespécifickým inhibítor CYP. Vliv účinných inhibitorů CYP není znám.

Údaje z klinických studií týkající se bezpečnosti podávání anastrozolu 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 Zynzol, 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 anastrozolu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Anastrozol je kontraindikován v průběhu těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

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

Fertilita

Účinky anastrozolu 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

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

4.8 Nežádoucí účinky

Následující seznam uvádí nežádoucí účinky z klinického hodnocení, poregistračních studií nebo 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 (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 $\leq 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1000$) a velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byla bolest hlavy, návaly horka, nauzea, vyrážka, bolest kloubů, kloubní ztuhlost, artritida a astenie.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: anorexie, hypercholesterolémie

Méně časté: hyperkalcémie (s nebo bez zvýšení parathormonu)

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: deprese

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolest hlavy

Časté: ospalost, syndrom karpálního tunelu*, poruchy vnímání (včetně parestezie, ztráty chuti a změn chuti)

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 gama-GT a bilirubinu, hepatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: vyrážka

Časté: řídnutí vlasů (alopecie), alergické reakce

Méně časté: Kopřivka

Vzácné: erythema multiforme, anafylaktoidní reakce, kožní vaskulitida (včetně několika hlášení Henoch-Schönleinovy purpury) **

Velmi vzácné: Stevens-Johnsonův syndrom, angioedém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi časté: bolest/ztuhlost kloubů, zánět kloubů, osteoporóza

Časté: bolest kostí, myalgie

Méně časté: lupavý prst

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 anastrozol 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 anastrozolem na kterou byly převedeny z hormonální terapie. Pokud krvácení přetrvává, je nutno zvážit další vyšetření.

Níže uvedená tabulka uvádí frekvence předem definovaných nežádoucích účinků 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 1 Předem definované nežádoucí příhody ve studii ATAC

| Nežádoucí účinek | anastrozol (n =3092) | tamoxifen (n=3094) |
|------------------|-------------------------|-----------------------|
| Návaly horka | 1104 (35,7 %) | 1264 (40,9 %) |

| | | |
|--|---------------|--------------|
| Bolest/ztuhlost kloubů | 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 | 133 (4,3 %) | 91 (2,9 %) |
| Zlomeniny distálního 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 %) |
| Jakákoli 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 patientek. U patientek, 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 patientek 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

4.9 Předávkování

Klinické zkušenosti s náhodným předávkováním přípravku jsou omezené. Ve studiích na zvířatech vykazoval anastrozol nízkou akutní toxicitu.

V klinických studiích byly použity různé dávky anastrozolu, až 60 mg v jednodávkové studii u zdravých mužů-dobrovolníků a až 10 mg denně u postmenopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu; tyto dávky byly dobře tolerovány. Nebyla stanovena jednotlivá dávka anastrozolu, která by vyvolávala život ohrožující příznaky.

Neexistuje specifické antidotum při 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 plasmatické bílkoviny. Doporučuje se podpůrná léčba, častá kontrola vitálních funkcí a důkladné pozorování pacientky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory enzymů
ATC kód: L02B G03

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Anastrozol 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 přeměňován na estradiol. Snížení plasmatických hladin estradiolu vyvolává u žen s karcinomem prsu příznivý účinek.

U postmenopauzálních žen denní dávka 1 mg anastrozolu navodila snížení hladin estradiolu o více než 80% při použití vysoce citlivých metod stanovení.

Anastrozol nemá žádné progestagenní, androgenní ani estrogení účinky.

Denní dávka anastrozolu do 10 mg nemá vliv na sekreci kortizolu nebo aldosteronu, stanovenou před nebo po standardním zátěžovém testu podání adrenokortikotropního hormonu ACTH. Není proto třeba suplementace kortikoidy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pokročilý karcinom prsu

První linie léčby u postmenopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu

Byly provedeny dvě dvojitě 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 denně podáván 1 mg anastrozolu nebo 20 mg tamoxifenu 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 buď 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

progrese 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 2 Souhrn cílových parametrů studie ATAC: konečná analýza po pětileté léčbě | | | | |
|--|--|--------------------|-------------------------------|--------------------|
| Cílové parametry účinnosti | Počet případů (frekvence) | | | |
| | Populace léčená podle původního léčebného záměru | | Hormonálně dependentní nádory | |
| | 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 | |
| Dvoustranný 95 % interval spolehlivosti | 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 | |
| Dvoustranný 95 % interval spolehlivosti | 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 | |
| Dvoustranný 95 % interval spolehlivosti | 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 | |
| Dvoustranný 95 % interval spolehlivosti | 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) |
| Pravděpodobnost | 0,59 | | 0,47 | |
| Dvoustranný 95 % interval spolehlivosti | 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 | |
| Dvoustranný 95 % interval spolehlivosti | 0,85 až 1,12 | | 0,83 až 1,14 | |
| Hodnota p | 0,7142 | | 0,7339 | |

- a Přežití bez příznaků zahrnuje všechny projevy rekurence a je definováno jako první projev lokoregionální rekurence, kontralaterální nový karcinom prsu, vzdálená rekurence 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 lokoregionální rekurence, kontralaterální nový karcinom prsu, vzdálená rekurence 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, jež jsou léčeny adjuvantním tamoxifenem

Byla provedena klinická studie fáze III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSSG] 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 3 Souhrn cílových parametrů a souhrn výsledků studie ABCSSG 8 | | |
|---|---------------------------|--------------------|
| Cílové parametry účinnosti | Počet případů (frekvence) | |
| | anastrozol (n=1297) | tamoxifen (n=1282) |
| Přežití bez příznaků | 65 (5,0) | 93 (7,3) |
| Poměr rizik | 0,67 | |
| Dvoustranný 95 % interval spolehlivosti | 0,49 až 0,92 | |
| Hodnota p | 0,014 | |
| Doba do jakéhokoliv relapsu | 36 (2,8) | 66 (5,1) |
| Poměr rizik | 0,53 | |

| Tabulka 3 Souhrn cílových parametrů a souhrn výsledků studie ABCSG 8 | | |
|--|--------------|----------|
| Dvoustranný 95 % interval spolehlivosti | 0,35 až 0,79 | |
| Hodnota p | 0,002 | |
| Doba do vzdáleného relapsu | 22 (1,7) | 41 (3,2) |
| Poměr rizik | 0,52 | |
| Dvoustranný 95 % interval spolehlivosti | 0,31 až 0,88 | |
| Hodnota p | 0,015 | |
| Nový kontralaterální karcinom prsu | 7 (0,5) | 15 (1,2) |
| Poměr rozdílů | 0,46 | |
| Dvoustranný 95 % interval spolehlivosti | 0,19 až 1,13 | |
| Hodnota p | 0,090 | |
| Celkové přežití | 43(3,3) | 45 (3,5) |
| Poměr rizik | 0,96 | |
| Dvoustranný 95 % interval spolehlivosti | 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 též 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-Albrightova syndromu (viz bod 4.2).

Nízký vzrůst v důsledku deficitu růstového hormonu (GHD)

Randomizovaná dvojitě 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 anastrozolu a bikalutamidu. 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 dvojitě zaslepená multicentrická studie u 82 pubertálních chlapců ve věku 11-18 let včetně s gynekomastií trvající déle než 12 měsíců. Pacienti dostávali anastrozol 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 placebo.

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. měsíc).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Anastrozol se rychle vstřebává a maximální plasmatické 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 plasmatické koncentrace při dávkování přípravku Zynzol 1 mg jednou denně. Po sedmi denních dávkách dosahují plasmatické koncentrace 90 až 95% ustálených koncentrací a kumulace je 3- až 4násobná. 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 plasmatické bílkoviny.

Eliminace a biotransformace

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

Porucha funkce 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). Plasmatické koncentrace anastrozolu u dobrovolníků s jaterní cirhózou byly v rozmezí pozorovaném u normálních subjektů v jiných studiích. Plasmatické koncentrace anastrozolu pozorované v průběhu dlouhodobých studií účinnosti u pacientů s poruchou funkce jater byly v rozmezí plasmatických koncentrací anastrozolu pozorovaných u pacientů bez poruchy funkce jater.

Zdánlivá clearance (Cl/F) anastrozolu po perorálním podání ve studii 1033IL/0018 nebyla u dobrovolníků se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) ovlivněna, což je v souladu s tím, že anastrozol je eliminován převážně metabolismem. Plasmatické koncentrace anastrozolu pozorované v průběhu dlouhodobých studií účinnosti u pacientů s poruchou funkce ledvin byly v rozmezí plasmatických koncentrací anastrozolu pozorovaných u pacientů bez poruchy funkce ledvin. Podávání přípravku Zynzol pacientkám se závažnou poruchou funkce ledvin má 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 vyazuje 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 mg/kg/den mělo za následek vysoký výskyt neplodnosti a zvýšené preimplantační ztráty při 0,02 mg/kg/den. 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, respektive 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 samici.

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.

Dvouletá studie onkogenity u myši vedla ke vzniku benigních ovariálních tumorů a poruše ve výskytu lymforetikulárních neoplazmat (méně histiocytárních sarkomů u samic a více úhynů jako důsledek lymfomů). Tyto nálezy jsou pokládány za druhově specifické projevy inhibice aromatázy u myši a nejsou klinicky relevantní při léčbě pacientů anastrozolem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Povidon (K31) (E1201)

Magnesium-stearát (E572)

Potah tablety

Makrogol 400

Hypromelosa (E464)

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující PVC/PE/PVDC/Al blistry po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 nebo 300 tabletkách a nemocniční blistry (PVC/PE/PVDC/Al) s 28, 50, 84, 98, 300 nebo 500 tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/507/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 8. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 12. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 6. 2021