

**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

**Aremed<sup>®</sup>, film tablete, 1mg**  
***Pakovanje: blister, 2 x14 film tableta***

Proizvođač: **ALVOGEN PHARMA D.O.O.,**  
Adresa: **Barice, Plandište, Pašnjačka bb, Srbija**  
Podnosilac zahteva: **ALVOGEN PHARMA D.O.O.,**  
Adresa: **Barice, Plandište, Pašnjačka bb**

## 1. IME LEKA

**Aremed**<sup>®</sup>, film tablete, 1 mg

INN: anastrozol

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 1 mg anastrozola.

Svaka tableta sadrži 65 mg laktoze, monohidrata.  
Kompletnu listu ekscipijenasa videti u odeljku 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Bele, okrugle, film tablete, prečnika približno 6,6 mm.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Aremed je indikovano u:

- terapiji hormon-receptor pozitivnog uznapredovalog karcinoma dojke kod žena u postmenopauzi;
- adjuvantnoj terapiji kod žena u postmenopauzi sa hormon-receptor pozitivnim ranim invazivnim karcinomom dojke;
- adjuvantnoj terapiji ranog invazivnog karcinoma dojke kod hormon-receptor pozitivnih žena u postmenopauzi, koje su 2 do 3 godine lečene adjuvantnim tamoksifenom.

### 4.2. Doziranje i način primene

#### Doziranje

*Odrasli, uključujući i starije osobe:*

Pojedinačna dnevna doza iznosi 1 mg (1 tableta) i uzima se oralno.

Za žene u postmenopauzi sa hormon-receptor pozitivnim ranim invazivnim karcinomom dojke preporučeno trajanje adjuvantne hormonske terapije je 5 godina.

*Posebne grupe pacijenata*

#### Deca

Lek ne treba davati deci usled nedovoljnih podataka o bezbednosti i efikasnosti (videti poglavlja 4.4 i 5.1).

#### Pacijentkinje sa oštećenom funkcijom bubrega

Nije potrebno menjati dozu kod pacijenata sa blagim ili umerenim oblicima oboljenja bubrega (videti poglavlja 4.4 i 5.2). Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije, anastrozol treba primenjivati sa oprezom.

---

### Pacijentkinje sa oštećenom funkcijom jetre

Nije potrebno menjati dozu kod pacijenata sa blagim oblicima oboljenja jetre (videti poglavlje 4.4). Kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre potreban je poseban oprez.

### **Način primene**

Aremed, film tablete se uzimaju oralno.

### **4.3. Kontraindikacije**

Anastrozol je kontraindikovan kod:

- trudnica ili žena u periodu laktacije;
- pacijentkinja sa poznatom preosetljivošću na anastrozol ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### *Opšta upozorenja*

Anastrozol ne treba primenjivati kod žena u premenopauzi. Kod svake pacijentkinje gde postoji sumnja u vezi sa hormonalnim statusom, menopauzu bi trebalo biohemijski ustanoviti (luteinizirajući hormon (LH), folikulo stimulirajući hormon (FSH) i/ili nivo estradiola). Ne postoje podaci koji bi podržali primenu anastrozola sa LHRH analogima.

Istovremenu primenu leka Aremed sa tamoksifenom ili terapijom koja sadrži estrogen treba izbegavati jer može umanjiti njegovo farmakološko dejstvo (videti poglavlja 4.5 i 5.1).

#### *Uticaj na gustinu koštane mase*

Pošto lek Aremed snižava nivo estrogena u cirkulaciji, može prouzrokovati smanjenje mineralne gustine kostiju sa mogućim posledničnim povećanjem rizika od preloma (videti poglavlje 4.8).

Kod žena koje imaju dijagnostikovanu osteoporozu, ili kod kojih postoji rizik za razvoj osteoporoze, neophodno je, kod započinjanja terapije odrediti gustinu koštane mase, a zatim je periodično kontrolisati u pravilnim vremenskim razmacima. Ukoliko je neophodno treba započeti sa lečenjem ili prevencijom osteoporoze i, zatim, pažljivo pratiti efekte takve terapije. Primena specifičnih terapija (npr. terapija bifosfonatima) može da zaustavi dalji gubitak gustine koštane mase prouzrokovan primenom anastrozola kod žena u postmenopauzi (videti poglavlje 4.8).

#### *Pacijentkinje sa oslabljenom funkcijom jetre*

Primena anastrozola nije ispitivana kod pacijentkinja sa karcinomom dojke koje imaju umereno ili teško oštećenje jetre. Izloženost anastrozolu može biti povećana kod pacijentkinja sa oštećenjem jetre (videti poglavlje 5.2). Kod pacijentkinja sa umerenim i teškim oštećenjem jetre, Aremed treba primenjivati sa oprezom (videti poglavlje 4.2). Lečenje treba da bude zasnovano na proceni koristi i rizika za svakog pojedinačnog pacijenta.

#### *Pacijentkinje sa oslabljenom funkcijom bubrega*

Primena leka Aremed nije ispitivana kod pacijentkinja sa karcinomom dojke koje imaju teško oštećenje bubrega. Izloženost anastrozolu nije povišena kod pacijentkinja sa teškim oštećenjem bubrega (GRF < 30 mL/min, videti poglavlje 5.2). Kod pacijentkinja sa teškim oštećenjem bubrega, Aremed treba primenjivati sa oprezom (videti poglavlje 4.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Broj rešenja: 515-01-04637-14-001 od 28.08.2015. za lek Aremed<sup>®</sup>, film tablete, 28x(1mg)

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je izmenjen u skladu sa Zaključkom broj 515-14-00044-2017-8-003 od 13.02.2017.

---

Lek Aremed ne treba davati deci i adolescentima jer nije potvrđena bezbednost i efikasnost primene leka kod ove grupe pacijenata (videti poglavlje 5.1).

Aremed ne bi trebalo koristiti kod dečaka sa nedostatkom hormona rasta koji su na terapiji hormonom rasta. U ključnoj kliničkoj studiji, nije pokazana efikasnost, niti je uspostavljena bezbednost (videti poglavlje 5.1). Budući da anastrozol snižava nivo estradiola, Aremed se ne sme koristiti kod devojčica sa nedostatkom hormona rasta koje su na terapiji hormonom rasta. Nisu dostupni dugoročni podaci o bezbednosti kod dece i adolescenata.

#### *Pomoćne supstance*

Ovaj lek sadrži laktazu. Pacijentkinje sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju da upotrebljavaju ovaj lek.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

*In vitro* anastrozol inhibira CYP 1A2, 2C8/9 i 3A4 enzime. Kliničke studije sa antipirinom i varfarinom su pokazale da anastrozol u dozi od 1mg ne utiče značajno na inhibiciju metabolizma antipirina i R- i S-varfarina, ukazujući da je malo verovatno da će kombinovana primena anastrozola sa drugim lekovima koji se metabolišu putem CYP enzima dovesti do klinički značajnih interakcija.

Enzimi koji posreduju u metabolizovanju anastrozola nisu identifikovani. Cimetidin, slabi, nespecifični inhibitor CYP enzima, ne utiče na plazma koncentraciju anastrozola. Nije poznat uticaj jakih CYP inhibitora.

Pregledom baze podataka o bezbednosti leka tokom kliničkih ispitivanja, nisu otkrivene klinički značajne interakcije kod pacijentkinja koje su dobijale anastrozol sa drugim, često propisivanim lekovima. Nisu zabeležene klinički značajne interakcije sa bifosfonatima (videti poglavlje 5.1).

Kombinovanu terapiju anastrozola sa tamoksifenom ili lekovima koji sadrže estrogene ne treba primenjivati jer može poništiti farmakološko dejstvo anastrozola (videti poglavlje 4.4 i 5.1).

#### **4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja**

##### *Trudnoća*

Nema podataka o primeni anastrozola u trudnoći. Ispitivanja na životinjama pokazuju reproduktivnu toksičnost (videti poglavlje 5.3). Primena leka Aremed je kontraindikovana u trudnoći (videti poglavlje 4.3).

##### *Dojenje*

Nema podataka o primeni leka Aremed u toku dojenja. Primena anastrozola je kontraindikovana u toku dojenja (videti poglavlje 4.3).

##### *Fertilitet*

Uticaj terapije lekom Aremed na fertilitet kod ljudi nije ispitan. Ispitivanja na životinjama ukazuju na reproduktivnu toksičnost (videti poglavlje 5.3).

#### **4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Postoji mala verovatnoća da lek Aremed utiče na sposobnost prilikom upravljanja motornim vozilima ili rukovanja mašinama. Ipak, pacijentkinje treba upozoriti da se tokom lečenja mogu javiti malaksalost i pospanost. U tim fazama treba biti oprezan prilikom rukovanja mašinama i upravljanja motornim vozilima.

#### 4.8. Neželjena dejstva

U sledećoj tabeli, navedena su neželjena dejstva iz kliničkih studija, post-marketinških studija ili spontano prijavljenih neželjenih reakcija. Ukoliko nije posebno naznačeno, učestalost je dobijena na osnovu broja prijavljenih neželjenih dejstava u velikoj studiji faze III sprovedenoj kod 9366 žena u postmenopauzi, sa operabilnim karcinomom dojke, koje su lečene 5 godina adjuvantnom terapijom (anastrozol, tamoksifen, pojedinačno ili u kombinaciji (ATAC studija)).

Neželjene reakcije navedene u nastavku su klasifikovane prema učestalosti i klasi organskog sistema (System Organ Class- SOC). Učestalost je definisana na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ ), i veoma retko ( $< 1/10,000$ ). Najčešća prijavljena neželjena dejstva su glavobolja, crvenilo lica, mučnina, osip, bolovi u zglobovima, ukočenost zglobova i astenija.

Tabela 1. Neželjena dejstva

Klasa organa	sistema	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	i	često	anoreksija, hiperholesterolemija
		povremeno	hiperkalcemija (sa ili bez povećanja vrednosti paratiroidnog hormona)
Poremećaji nervnog sistema		veoma često	glavobolja
		često	somnolencija, sindrom karpalnog tunela* senzorni poremećaji (uključujući paresteziju, gubitak čula ukusa, poremećaj čula ukusa)
Vaskularni poremećaji		veoma često	rumenilo lica
Gastrointestinalni poremećaji		veoma često	mučnina
		često	dijareja, povraćanje
Hepatobiliarni poremećaji		često	povišen nivo alkalne fosfataze, alanin aminotransferase i aspartat aminotransferaze u serumu
		povremeno	porast gama-gt (GGT) i bilirubina, hepatitis

Poremećaj na nivou kože i potkožnog tkiva	veoma često	osip
	često	proređivanje kose (alopecija), alergijske reakcije
	povremeno	urtikarija
	retko	multiformni eritem, anafilaktoidne reakcije, kutanozni vaskulitis (uključujući i neke izveštaje o Henoch-Schönlein purpura)**
	veoma retko	Stevens-Johnson sindrom, angioedem
Poremećaj mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	veoma često	artalgija/ukočenost zglobova, artritis, osteoporoza
	često	bol u kostima, mijalgija
	povremeno	ukočenost zglobova prstiju “ <i>trigger finger</i> ”
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki	često	vaginalna suvoća, vaginalno krvarenje***
Opšti poremećaji i poremećaji na mestu primene	veoma često	astenija

\* Sindrom karpalnog tunela prijavljen je kod pacijentkinja koje su dobijale terapiju anastrozola u kliničkim studijama u većem broju u odnosu na one koje su primale tamoksifen. Međutim, većina ovih slučajeva javila se kod pacijentkinja sa identifikovanim faktorima rizika za razvoj ovog stanja.

\*\* Kako kutanozni vaskulitis i Henoch-Schönlein purpura nisu primećeni tokom ATAC studije, učestalost pojave ovih događaja se može smatrati „retkom“ ( $\geq 0,01\%$  i  $< 0,1\%$ ), na osnovu najgore vrednosti sa gledišta procene.

\*\*\*Vaginalno krvarenje prijavljeno je povremeno, uglavnom kod pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom dojke, prvih nekoliko nedelja nakon prelaska sa jedne vrste hormonske terapije na lečenje anastrozolom. Ukoliko se krvarenje ne zaustavi spontano, neophodno je sprovesti dodatne dijagnostičke postupke.

Tabela u nastavku pokazuje učestalost prethodno definisanih neželjenih dejstava u ATAC studiji, nakon medijalnog follow-up perioda od 68 meseci nezavisno od uzroka, koji su zabeleženi kod pacijentkinja za vreme

terapije i tokom 14 dana posle završetka lečenja.

Tabela 2. ATAC studija prethodno definisanih neželjenih dejstava

Neželjeni efekti	Anastrozol (N=3092)	Tamoksifen (N=3094)
Crvenilo lica	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Bol/ukočenost u zglobovima	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Poremećaji raspoloženja	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Zamor/astenija	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Mučnina i povraćanje	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Frakture	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Frakture kičme, kuka ili ručnog zgloba	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fraktura ručnog zgloba	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fraktura kičme	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Fraktura kuka	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Katarakta	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Vaginalno krvarenje	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Ishemijska bolest srca	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina pectoris	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Infarkt miokarda	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Koronarna arterijska bolest	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Ishemija miokarda	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Vaginalna sekrecija (odliv)	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Svaki poremećaj sa prisutnom tromboembolijom u venama	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Duboki poremećaji u venama sa prisutnom tromboembolijom, uključujući emboliju pluća (PE)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ishemijski cerebrovaskularni događaji	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Karcinom endometrijuma	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Učestalost fraktura u grupama ispitanica, nakon 68 meseci kliničkog praćenja, iznosila je 22 na 1000 bolesničkih godina za anastrozol i 15 na 1000 bolesničkih godina za tamoksifen posle medijalnog follow-up perioda od 68 meseci. Uočeni stepen fraktura prilikom primene anastrozola je sličan opsegu vrednosti kod populacije odgovarajuće starosti u postmenopauzi. Incidenca osteoporoze je bila 10,5% kod pacijentkinja lečenih anastrozolom i 7,3% kod pacijentkinja lečenih tamoksifenom.

Nije analizirano da li na učestalost fraktura i osteoporoze primećenih u ATAC studiji kod pacijentkinja na terapiji anastrozolom, utiču zaštitni efekat tamoksifena, specifični efekat anastrozola ili zbir ovih mehanizama.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Broj rešenja: 515-01-04637-14-001 od 28.08.2015. za lek Aremed<sup>®</sup>, film tablete, 28x(1mg)

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je izmenjen u skladu sa Zaključkom broj 515-14-00044-2017-8-003 od 13.02.2017.

---

Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### 4.9. Predoziranje

Postoji ograničeno kliničko iskustvo sa slučajnim prekoračenjem doze. U ispitivanjima na životinjama anastrozol je pokazao nisku akutnu toksičnost. Klinička ispitivanja su izvođena primenom različitih doza anastrozola, do 60 mg u pojedinačnoj dozi kod zdravih muških dobrovoljaca i do 10 mg dnevno kod žena u postmenopauzi sa uznapredovalim karcinomom dojke; ove doze su se dobro podnosile. Nije utvrđena pojedinačna doza anastrozola koja dovodi do simptoma opasnih po život. Ne postoji specifičan antidot kod prekoračenja doze i terapija mora biti simptomatska.

U terapiji predoziranja, trebalo bi obratiti pažnju na mogućnost mešovitog trovanja. Opšte terapijske mere podrazumevaju izazvano povraćanje u svesnih pacijenata ili ispiranje želuca. Dijaliza bi mogla biti od pomoći, jer se anastrozol ne vezuje za proteine plazme u velikoj meri. Treba primeniti opšte suportivne mere, uključujući stalno praćenje vitalnih funkcija i pažljivo praćenje stanja pacijenta.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** inhibitori enzima aromataze

**ATC kod:** L02B G03

Anastrozol je potentan i visoko selektivan nesteroidni inhibitor aromataze. Kod žena u postmenopauzi, estradiol gotovo isključivo nastaje konverzijom androstendiona u estron pomoću kompleksa enzima aromataze u perifernim tkivima. Primarni produkt estron se kasnije konvertuje u estradiol. Smanjivanje cirkulišućeg nivoa estradiola pokazalo se prognostički i terapijski veoma značajnim kod žena sa karcinomom dojke. Kod žena u postmenopauzi, anastrozol u dnevnoj dozi od 1 mg izaziva supresiju estradiola preko 80%, mereno visoko osetljivim metodama.

Anastrozol ne poseduje progestagenu, androgenu ili estrogenu aktivnost.

Dnevne doze anastrozola do 10 mg nemaju nikakav efekat na sekreciju kortizola ili aldosterona, određenu pre ili nakon stimulacije sa ACTH. Dodatna primena kortikosteroidnih hormona stoga nije potrebna.

### Klinička efikasnost i bezbednost

#### *Uznapredovali karcinom dojke*

*Prva linija terapije kod postmenopausalnih žena sa uznapredovalim karcinomom dojke*

Dve dvostruko slepe, kontrolisane kliničke studije sličnog dizajna (Studija 1033IL/0030 i Studija 1033IL/0027) sprovedene su da bi se ispitala efikasnost anastrozola u poređenju sa tamoksifenom kao prvom linijom

Broj rešenja: 515-01-04637-14-001 od 28.08.2015. za lek Aremed<sup>®</sup>, film tablete, 28x(1mg)

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je izmenjen u skladu sa Zaključkom broj 515-14-00044-2017-8-003 od 13.02.2017.



terapije za hormon-receptor pozitivan ili hormon-receptor nepoznat lokalno uznapredovali karcinom dojke ili karcinom dojke sa metastazom kod postmenopauzalnih žena. Ukupno 1021 pacijentkinja je bilo randomizovano da primi 1 mg anastrozola jednom dnevno ili 20 mg tamoksifena jednom dnevno. Primarni parametar efikasnosti oba istraživanja je bilo vreme do progresije tumora, stopa objektivnog tumorskog odgovora i bezbednost.

Što se tiče primarnih parametra efikasnosti, Studija 1033IL/0030 pokazala je da anastrozol ima statistički značajnu prednost nad tamoksifenom u pogledu vremena do progresije tumora (koeficijent rizika (HR) 1,42, 95% interval pouzdanosti (CI) [1,11, 1,82]); srednje vreme do progresije bolesti je iznosilo 11,1 meseci za anastrozol odnosno 5,6 meseci za tamoksifen,  $p=0.006$ ); stopa objektivnog tumorskog odgovora je bila slična za anastrozol i tamoksifen. Studija 1033IL/0027 je pokazala da anastrozol i tamoksifen imaju sličnu stopu objektivnog tumorskog odgovora i vreme do progresije tumora. Rezultati sekundarnih parametara efikasnosti govore u prilog rezultatima primarnog parametra efikasnosti. Zabeleženo je premalo smrtnih ishoda u obe studije da bi se izvukli zaključci o razlikama u ukupnom preživljavanju.

#### *Sekundarna linija terapije kod žena u menopauzi sa uznapredovalim karcinomom dojke*

Anastrozol je bio ispitivan u dve kontrolisane kliničke studije (Studija 0004 i Studija 0005) kod žena u menopauzi sa uznapredovalim karcinomom dojke kod kojih je primećena progresija bolesti nakon terapije tamoksifenom i to uznapredovalog ili ranog karcinoma dojke. Ukupno 764 pacijentkinje je bilo randomizovano da primaju ili pojedinačnu dnevnu dozu od 1 mg ili 10 mg anastrozola ili megestrol-acetat od 40 mg četiri puta na dan. Vreme do progresije i stopa objektivnog odgovora su bili primarni parametri efikasnosti. Stopa produžene (više od 24 nedelje) stabilne bolesti, stopa progresije i preživljavanja su takođe izračunate. Nisu primećene značajne razlike u parametrima efikasnosti ispitivanih terapija u obe studije.

#### *Adjuvantna terapija ranog invazivnog karcinoma dojke hormon-receptor pozitivnog tipa*

U obimnoj studiji III faze ispitivanja sprovedenog kod 9366 žena u postmenopauzi sa operabilnim karcinomom dojke, koje su lečene 5 godina, anastrozol se pokazao statistički superiornim u odnosu na tamoksifen mereno periodom preživljavanja bez znakova bolesti. Primećen je veći stepen preživljavanja bez znakova bolesti pacijentkinja koje su primenjivale anastrozol u odnosu na one koje su primenjivale tamoksifen u populaciji sa karcinomom hormon-receptor pozitivnog tipa.

Tabela 3: Rezime ATAC graničnih vrednosti: završne analize 5-ogodišnje terapije

parametri efikasnosti	broj događaja (učestalost)			
	očekivano pozitivan hormonski status tumora		sigurno utvrđen pozitivan hormonski status tumora	
	anastrozol (n=3125)	tamoksifen (n=3116)	anastrozol (n=2618)	tamoksifen (n=2598)
<i>Preživljavanje bez znakova bolesti<sup>a</sup></i>	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Nivo rizika	0,87		0,83	
95% interval poverenja	0,78 do 0,97		0,73 do 0,94	
p-vrednost	0,0127		0,0049	
<i>Preživljavanje bez znakova bolesti sa metastazama<sup>b</sup></i>	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Nivo rizika	0,94		0,93	

Broj rešenja: 515-01-04637-14-001 od 28.08.2015. za lek Aremed<sup>®</sup>, film tablete, 28x(1mg)

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je izmenjen u skladu sa Zaključkom broj 515-14-00044-2017-8-003 od 13.02.2017.

95% interval poverenja	0,83 do 1,06		0,80 do 1,07	
p-vrednost	0,2850		0,2838	
Vreme do recidiva <sup>c</sup>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Nivo rizika	0,79		0,74	
95% interval poverenja	0,70 do 0,90		0,64 do 0,87	
p-vrednost	0,0005		0,0002	
Vreme do delokalizovanog recidiva <sup>d</sup>	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Nivo rizika	0,86		0,84	
95% interval poverenja	0,74 do 0,99		0,70 do 1,00	
p-vrednost	0,0427		0,0559	
Primarni kontralateralni karcinom dojke	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odnos mogućnosti	0,59		0,47	
95% interval poverenja	0,39 do 0,89		0,30 do 0,76	
p-vrednost	0,0131		0,0018	
Ukupno preživljavanje <sup>e</sup>	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Nivo rizika	0,97		0,97	
95% interval poverenja	0,85 do 1,12		0,83 do 1,14	
p-vrednost	0,7142		0,7339	

<sup>a</sup> Preživljavanje bez znakova bolesti (Disease-free survival) podrazumeva period do prvog javljanja relapsa bolesti, bilo lokalno- regionalnog, kontralateralnog novog karcinoma dojke, pojave metastaze ili smrti (iz bilo kog razloga).

<sup>b</sup> Preživljavanje bez znakova bolesti sa metastazama (Distant disease-free survival) definiše se kao prvi slučaj pojave metastaze ili smrti (iz bilo kog razloga).

<sup>c</sup> Vreme do recidiva (Time to recurrence) definiše se kao period do prvog javljanja relapsa bolesti, bilo lokalno-regionalnog povratka bolesti, kontralateralnog novog karcinoma dojke, metastaza ili smrti uzrokovane karcinomom dojke.

<sup>d</sup> Vreme do delokalizovanog recidiva (Time to distant recurrence) definiše se kao period do pojavljivanja prvog slučaja metastaze ili smrti uzrokovane karcinomom dojke.

<sup>e</sup> Broj (%) umrlih pacijentkinja.

Istovremena primena tamoksifena i anastrozola nije pokazala prednost u pogledu efikasnosti u odnosu na tamoksifen kod svih pacijenata kao i kod onih sa pozitivnim hormon-receptor statusom. Ova terapijska grupa je zato isključena iz studije.

Na osnovu desetogodišnje analize, došlo se do zaključka da je dugoročno poređenje terapijskih efekata anastrozola u odnosu na tamoksifen u skladu sa prethodnim analizama.

Adjuvantna terapija invazivnog karcinoma dojke u ranoj fazi kod pacijentkinja koje su primale tamoksifen kao adjuvantnu terapiju

U III fazi ispitivanja (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group -ABCSG 8) sprovedenoj kod 2579 žena u postmenopauzi, sa hormon-receptor pozitivnim tipom karcinoma dojke u ranoj fazi, koji je operisan, sa ili

bez radioterapije i bez hemoterapije, nakon 2 godine adjuvantne terapije tamoksifenom prebacivanjem na anastrozol postignuto je statistički superiorno preživljavanje bez znakova bolesti (disease-free survival), u odnosu na pacijente koji su nastavili da primaju tamoksifen, što se pokazalo u periodu praćenja pacijentkinja od 24 meseca.

Tabela 4. ABCSG 8 ishodi ispitivanja i sažetak rezultata		
Parametri efikasnosti	Ukupan broj (frekvencija)	
	anastrozol (n=1297)	tamoksifen (n=1282)
<i>Preživljavanje bez znakova bolesti pacijentkinja</i>	65 (5,0)	93 (7,3)
Nivo rizika (Hazard ratio)	0,67	
95% interval poverenja	0,49 do 0,92	
p-vrednost	0,014	
<i>Vreme do bilo kakvog recidiva</i>	36 (2,8)	66 (5,1)
Nivo rizika (Hazard ratio)	0,53	
95% interval poverenja	0,35 do 0,79	
p-vrednost	0,002	
<i>Vreme do metastatskog recidiva</i>	22 (1,7)	41(3,2)
Nivo rizika (Hazard ratio)	0,52	
95% interval poverenja	0,31 do 0,88	
p-vrednost	0,015	
<i>Novi kontralateralni karcinom dojke</i>	7 (0,5)	15 (1,2)
Razlika rizika	0,46	
95% interval poverenja	0,19 do 1,13	
p-vrednost	0,090	
<i>Ukupno preživljavanje</i>	43(3,3)	45 (3,5)
Nivo rizika (Hazard ratio)	0,96	
95% interval poverenja	0,63 do 1,46	
p-vrednost	0,840	

Dve naredne slične studije (GABG/ARNO 95 i ITA), od kojih se jedna odnosila na pacijente koji su podvrgnuti hirurškom zahvatu i hemioterapiji, kao i kombinovana analiza studija ABCSG 8 i GABG/ARNO 95, je takođe potvrdila dobijene rezultate.

Bezbednosni podaci dobijeni iz navedene tri studije, su u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom anastrozola kod pacijentkinja u postmenopauzi sa hormon-receptor pozitivnim ranim karcinomom dojke.

#### Gustina koštane mase

U kliničkoj studiji faze III/IV (SABRE - ispitivanje anastrozola sa bifosfonatom-risedronatom), 234 žena u postmenopauzi sa hormon-receptor pozitivnim ranim karcinomom dojke je podvrgnuto terapiji anastrozolom u dozi od 1 mg dnevno i raspoređeno u nisko, umereno i visoko rizične grupe u odnosu na rizik od nastanka fraktura. Primarni parametar efikasnosti bila je analiza gustine koštane mase lumbalnog dela kičme pomoću DEXA metode. Svim pacijentkinjama su u terapiju uključeni vitamin D i kalcijum. Pacijentkinje u nisko rizičnoj grupi primale su samo anastrozol (N=42), pacijentkinje u srednje rizičnoj grupi su randomizacijom podeljene na

one koje su primale anastrozol plus risedronat, 35 mg jednom nedeljno (N=77) i na one koje su primale anastrozol plus placebo (N=77), a pacijentkinje u visoko rizičnoj grupi su primale anastrozol plus risedronat, 35 mg jednom nedeljno (N=38). Primarni ishod je bila promena gustine koštane mase lumbalnog dela kičme u odnosu na početne vrednosti, tokom 12 meseci terapije.

U glavnoj analizi, nakon 12 meseci, nije pokazano smanjenje gustine koštane mase lumbalnog dela kičme (gustina koštane mase lumbalnog dela kičme određivana je DEXA skeniranjem) kod pacijentkinja iz umereno rizične i visokorizične grupe koje su lečene anastrozolum u dozi od 1mg/dnevno u kombinaciji sa risedronatom, 35 mg jednom nedeljno. Pored toga primećeno je smanjenje gustine koštane mase, koje nije bilo statistički značajno, kod pacijentkinja u niskorizičnoj grupi, koje su lečene samo anastrozolum u dozi od 1 mg/dnevno. Ovi rezultati su bili u skladu sa vrednostima sekundarnog parametra efikasnosti, promene ukupne gustine koštanog tkiva kuka, nakon 12 meseci terapije.

Ova studija pruža dokaze da bifosfonate treba razmatrati u lečenju mogućeg gubitka koštane mase kod žena u postmenopauzi sa rano otkrivenim karcinomom dojke, koje se leče anastrozolum.

#### Pedijatrijska populacija

Primena anastrozola nije indicirana kod dece i adolescenata. Efikasnost ovog leka nije dokazana u ispitivanjima kod ove populacije pacijenata (videti ispod). Broj ispitivane dece je bio veoma ograničen da bi se doneli bilo kakvi zaključci o bezbednosti. Nema dostupnih podataka o efektima dugoročne primene anastrozola kod dece i adolescenata (videti poglavlje 5.3).

Evropska Agencija za lekove se odrekla obaveze da dostavlja rezultate ispitivanja primene anastrozola u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije niskog rasta koji je posledica nedostatka hormona rasta (GHD), prevremenog muškog puberteta (testotoksikoze), ginekomastije i McCune- Albright sindroma (videti poglavlje 4.2).

#### *Nizak rast usled nedostatka hormona rasta*

Sprovedena je randomizovana, dvostruko-slepa, multicentrična studija na 52 dečaka u pubertetu (uzrasta od 11-16 godina) sa nedostatkom hormona rasta, koji su bili podvrgnuti terapiji anastrozolum 1 mg dnevno u trajanju od 12 do 36 meseci ili placebo, u kombinaciji sa hormonom rasta. Samo 14 ispitanika na anastrozolu je završilo ispitivanje u trajanju od 36 meseci.

Nisu utvrđene statistički značajne razlike u odnosu na placebo u parametrima rasta u odnosu na predviđenu visinu u odraslom dobu, visinu, visinu SDS (standardni rezultat devijacije) i brzinu rasta. Podaci o konačnoj visini nisu dostupni. Broj ispitivane dece je bio veoma ograničen da bi se doneli neki zaključci o bezbednosti leka, ali je zabeleženo povećanje stope fraktura i trend smanjenja gustine koštanog tkiva u anastrozol grupi u odnosu na placebo.

#### *Testotoksikoza*

U otvorenoj, nekomparativnoj, multicentričnoj studiji učestvovalo je 14 pacijenata muškog pola (starosti od 2 do 9 godina) sa porodičnom testotoksikozom, tj. porodično ograničenim prevremenim muškim pubertetom, koji su lečeni kombinacijom anastrozola i bikalutamida. Primarni cilj je bio da se proceni efikasnost i bezbednost ove kombinovane terapije tokom 12 meseci primene. Trinaest od 14 pacijenata je završilo svih 12 meseci kombinovane terapije (jedan pacijent se isključio iz faze praćenja). Nije bilo značajne razlike u stopi rasta posle 12 meseci lečenja, u odnosu na period od 6 meseci pre započinjanja studije.

#### *Ginekomastija*

U randomizovanoj, dvostruko-slepoj, multicentričnoj studiji 0006, učestvovala su 82 dečaka u pubertetu (starosti

od 11 do 18 godina), sa ginekomastijom dijagnostikovanom najmanje 12 meseci pre početka ispitivanja, koji su lečeni anastrozolom u dozi od 1 mg/dan, ili placebo, u periodu od 6 meseci. Nije primećena značajna razlika u broju pacijenata koji su imali 50% ili veće smanjenje obima grudi, posle 6 meseci lečenja anastrozolom ili placebo.

U otvorenoj, farmakokinetičkoj, višedoznoj Studiji 0001, ispitivan je efekat doze anastrozola od 1mg/dan, kod 36 dečaka u pubertetu sa ginekomastijom koja je dijagnostikovana do 12 meseci pre početka ispitivanja. Sekundarni cilj je bio da se utvrdi procenat pacijenata sa smanjenjem stepena ginekomastije, tj., smanjenjem obima grudi od najmanje 50%, nakon 6 meseci terapije, kao i da se utvrdi podnošljivost i bezbednost terapije. Nakon 6 meseci terapije primećeno je smanjenje u ukupnom obimu grudi od 50% ili više kod 56% (20/36) dečaka.

#### *Studija McCune-Albright sindroma*

U međunarodnoj, multicentričnoj, otvorenoj Studiji 0046, učestvovalo je 28 devojčica (uzrasta od 2 do 10 godina) sa McCune Albright sindromom. Primarni cilj je bio da se proceni bezbednost i efikasnost primene anastrozola u dozi od 1mg dnevno, kod pacijentkinja sa McCune Albright sindromom. Efikasnost terapije je procenjivana na osnovu procenta pacijentkinja koje ispunjavaju definisane kriterijume u pogledu vaginalnog krvarenja, starosti kostiju i brzine rasta.

Nije bilo statistički značajne promene u učestalosti vaginalnog krvarenja tokom terapije. Nije bilo klinički značajne promene Tanner stadijuma, srednje vrednosti obima jajnika ili uterusa. Takođe, nije primećeno statistički značajno povećanje stepena starenja kostiju tokom terapije u odnosu na stepen starenja kostiju pre početka terapije. Stopa rasta (cm/god) bila je značajno smanjena ( $p < 0,05$ ) u periodu pre početka terapije i od 0. do 12. meseca terapije, kao i u periodu pre početka terapije do drugih 6 meseci terapije (tj. od 7. do 12. meseca).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### *Resorpcija*

Resorpcija anastrozola je relativno brza i maksimalna koncentracija u plazmi se obično dostiže tokom dva sata nakon oralne primene (u uslovima gladovanja). Hrana neznatno smanjuje brzinu ali ne i obim resorpcije. Mala promena u brzini resorpcije ne dovodi do klinički značajnih efekata na ravnotežne koncentracije u plazmi u slučaju doziranja anastrozola jednom dnevno. Približno 90 do 95% ravnotežne koncentracije anastrozola u plazmi („steady-state“) se dostiže posle 7 dnevnih doza i akumulira 3 do 4 puta. Ne postoji dokaz o vremenskoj ili doznoj zavisnosti farmakokinetičkih parametara anastrozola.

Farmakokinetika anastrozola ne zavisi od starosti žena u postmenopauzi.

### *Distribucija*

Anastrozol se vezuje za proteine plazme približno 40%.

### *Eliminacija*

Anastrozol se eliminiše sporo, sa poluvremenom eliminacije iz plazme od 40 do 50 sati.

Anastrozol se u velikoj meri metaboliše kod žena u postmenopauzi pri čemu se manje od 10% doze izluči nepromenjeno urinom u toku 72 sata od doziranja. Metabolizam anastrozola uključuje N-dealkilaciju, hidroksilaciju i glukuronidaciju. Metaboliti se primarno izlučuju urinom. Triazol, glavni metabolit u plazmi i urinu, ne inhibira enzim aromatazu.

### Oštećena funkcija bubrega ili jetre

Klirens anastrozola (CL/F) nakon oralne primene je bio otprilike 30% niži kod dobrovoljaca sa stabilnom

cirozom jetre u odnosu na kontrolnu grupu (Studija 1033IL/0014). Međutim, koncentracija anastrozola u plazmi kod ispitanika sa cirozom jetre je bila u opsegu vrednosti koncentracija kod zdravih dobrovoljaca u drugim ispitivanjima. Koncentracija anastrozola u plazmi, zabeležena tokom dugoročnih studija efikasnosti kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre, je bila slična koncentracijama zabeleženim kod pacijenata bez oštećenja jetre.

U Studiji 1033IL/0018, klirens anastrozola (CL/F), nakon oralnog doziranja, nije bio promenjen kod ispitanika sa teškim poremećajem funkcije bubrega (GFR < 30mL/min), što je u skladu sa činjenicom da se anastrozol primarno eliminiše metabolizmom. Koncentracija anastrozola u plazmi, zabeležena tokom dugoročnih studija efikasnosti kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega, je bila slična koncentracijama zabeleženim kod pacijenata bez ovih poremećaja. Kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije bubrega, anastrozol treba dozirati sa oprezom (videti poglavlja 4.2 i 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Kod dečaka u pubertetu sa ginekomastijom (uzrasta 10 – 17 godina), anastrozol se brzo resorbovao, široko distribuirao i sporo eliminisao sa poluvremenom eliminacije od približno 2 dana. Klirens anastrozola je bio niži kod devojčica (3 – 10 godina) nego kod starijih dečaka i izloženost leku je bila veća. Kod devojčica, anastrozol se široko distribuirao i sporo eliminisao.

#### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretkliničke studije nisu otkrile posebno štetno dejstvo anastrozola za ljude, na osnovu konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti, toksičnosti nakon ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenosti i reproduktivne toksičnosti.

##### *Akutna toksičnost*

U studijama na životinjama toksičnost je primećena samo pri visokim dozama. Kod ispitivanja akutne toksičnosti kod glodara, srednja letalna doza anastrozola je bila veća od 100 mg/kg/dan kod oralne primene i veća od 50 mg/kg/dan kod intraperitonealne primene. Kod ispitivanja akutne toksičnosti na psima, srednja letalna doza je bila veća od 45 mg/kg/dan.

##### *Hronična toksičnost*

U studijama na životinjama neželjene reakcije su primećene pri visokim dozama. Toksičnost nakon ponovljenih doza ispitivana je na pacovima i psima. U ispitivanjima toksičnosti nisu utvrđene vrednosti kada nema efekta anastrozola, ali oni efekti koji su uočeni pri niskim (1 mg/kg/dan) i srednjim dozama (pas 3 mg/kg/dan; pacov 5 mg/kg/dan) povezani su ili sa farmakološkim ili sa enzim-indukujućim osobinama anastrozola i nisu bili praćeni značajnim toksičnim i degenerativnim promenama.

##### *Mutagenost*

Genetska toksikološka ispitivanja anastrozola pokazuju da nije mutagen niti klastogen.

##### *Reproduktivna toksičnost*

U studiji ispitivanja plodnosti, muški mladunci pacova, dobijali su dozu anastrozola od 50 ili 400 mg/L oralno, preko vode za piće, u toku 10 nedelja. Izmerene srednje koncentracije u plazmi bile su 44,4 (± 14,7) nanograma/mL nakon primenjene doze od 50 mg/L, a 165 (± 90) nanograma/mL nakon doze od 400 mg/L. Indeksi parenja su bili smanjeni u obe grupe, dok je smanjenje fertiliteta bilo evidentno samo za dozu od 400 mg/L. Smanjenje je bilo prolazno i svi parametri parenja i plodnosti su bili slični onima u kontrolnoj grupi, nakon 9 nedelja oporavka bez terapije.

Oralna primena anastrozola u dozi od 1 mg/kg/dan kod ženki pacova dovela je do porasta učestalosti

neploidnosti, a primena ovog leka u dozi od 0,02 mg/kg/dan do porasta broja pobačaja. Ovi efekti se pojavljuju i u klinički relevantnim dozama. Efekti kod ljudi ne mogu biti isključeni. Ovi efekti su povezani sa farmakološkim dejstvom leka i potpuno se povlače nakon pet nedelja po prestanku primene leka.

Oralna primena anastrozola kod skotnih ženki pacova i kunića, u dozama do 1 mg/kg/dan i 0,2 mg/kg/dan, ne prouzrokuje teratogene efekte. Efekti koji su zabeleženi (uvećanje placente kod ženki pacova, odnosno pobačaji kod ženki kunića) bili su povezani sa farmakološkim svojstvima anastrozola.

Preživljavanje rođenih potomaka ženki pacova, koje su dobijale anastrozol u dozi od 0,02 mg/kg/dan i većoj (od 17. dana skotnosti do 22. dana nakon porođaja) je dovedeno u pitanje. Ovi efekti su u vezi sa farmakološkim dejstvom leka na porod. Nije bilo neželjenih efekata na ponašanje ili reproduktivnu sposobnost prve generacije potomstva ženki kod kojih je primenjivan anastrozol.

#### *Kancerogenost*

Dvogodišnja ispitivanja onkogenosti kod pacova pokazala su povećanu incidencu hepatičkih neoplazmi i stromalnih polipa na materici kod ženki i tiroidnih adenoma kod mužjaka, samo pri visokim dozama (25 mg/kg/dan). Ove promene javile su se u dozi koja predstavlja 100-puta veću vrednost u odnosu na terapijske doze kod ljudi, i za koje se smatra da nisu klinički značajne u lečenju pacijenata anastrozalom.

Dvogodišnja ispitivanja onkogenosti kod miševa pokazala su pojavu benignih tumora ovarijuma i promenu u incidenci limforetikularnih neoplazmi (manjih histiocističnih sarkoma kod ženki i više smrtnih slučajeva kao posledice limfoma). Ove promene se posmatraju kao specifični efekti kod miševa usled inhibicije aromataze i nisu klinički značajne za lečenje pacijentkinja anastrozalom.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### *Jezgro tablete:*

laktoza, monohidrat;  
skrob, kukuruzni;  
celuloza, mikrokristalna;  
natrijum-skrobglikolat tip A;  
silicijum-dioksid, koloidni bezvodni;  
povidon K30;  
magnezijum-stearat;  
talk

#### *Obloga tablete:*

hipromeloza;  
Makrogol 400;  
titan-dioksid (E171);  
talk

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nisu poznate.

### **6.3. Rok upotrebe**

---

5 godina.

Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

Ne upotrebljavati lek nakon isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju.

#### **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati van domašaja dece.

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage

#### **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

Unutrašnje pakovanje je PVC/Alu blister koji sadrži 14 film tableta.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

Neupotrebljeni lek se odlaže i uništava u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

ALVOGEN PHARMA D.O.O.,  
Barice, Plandište, Pašnjačka bb

### **8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE**

Aremed, film tablete, 28 x (1mg): 515-01-04637-14-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

28.08.2015.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2015.