

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Aremed[®], 1 mg, film tablete

INN: anastrozol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 1 mg anastrozola.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 65 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Aremed je indikovao 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

Preporučena doza leka Aremed za odrasle, uključujući i starije, je jedna tableta od 1 mg jednom dnevno.

Kod hormon-receptor pozitivnih žena u postmenopauzi, sa ranim invazivnim karcinomom dojke preporučuje se da vreme trajanja adjuvantne endokrine terapije traje 5 godina.

Posebne grupe pacijenata

Pedijatrijska populacija

Lek Aremed ne treba primenjivati kod dece i adolescenata zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se menjanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, anastrozol treba primenjivati sa oprezom (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se menjanje doze kod pacijenata sa blagim oblicima oboljenja jetre. Kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre potreban je poseban oprez (videti odeljak 4.4).

Način primene

Lek Aremed je namenjen za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

Anastrozol je kontraindikovano kod:

- trudnica ili dojilja;
- pacijentkinja sa poznatom preosetljivošću na anastrozol ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta upozorenja

Lek Aremed ne treba primenjivati kod žena u premenopauzi. Menopauza mora biti potvrđena biohemijski (luteinizirajući hormon (LH), folikulo stimulirajući hormon (FSH) i/ili nivoi estradiola) kod svake pacijentkinje gde postoji sumnja o postojanju menopauze. Ne postoje podaci koji bi podržali primenu leka Aremed sa LHRH analogima.

Istovremenu primenu tamoksifena ili drugih lekova koji sadrže estrogene sa lekom Aremed treba izbegavati jer to može smanjiti farmakološko dejstvo anastrozola (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Efekat na mineralnu koštanu gustinu

Kako lek Aremed smanjuje koncentracije cirkulišućeg estrogena, to može dovesti do smanjenja mineralne gustine kostiju sa mogućim posledničnim povećanjem rizika od frakture (videti odeljak 4.8).

Kod žena sa osteoporozom ili kod kojih postoji rizik za razvoj osteoporoze, neophodno je, kod započinjanja terapije odrediti mineralnu koštanu gustinu, a zatim je periodično kontrolisati u pravilnim vremenskim razmacima. Lečenje ili profilaksu osteoporoze treba započeti ukoliko je to potrebno i pažljivo pratiti efekte te terapije, u skladu sa lokalnim smernicama. Primena specifične terapije (npr. terapija bifosfonatima) može sprečiti dalji gubitak gustine koštane mase izazvan primenom anastrozola kod žena u postmenopauzi i treba je razmotriti (videti odeljak 4.8).

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega

Primena anastrozola nije ispitivana kod pacijentkinja sa karcinomom dojke koje imaju teško oštećenje funkcije bubrega. Izloženost anastrozolu nije povećana kod pacijentkinja sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GRF < 30 ml/min, videti odeljak 5.2). Kod pacijentkinja sa teškim oštećenjem bubrega, lek Aremed treba primenjivati sa oprezom (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena leka Aremed kod dece i adolescenata budući da nije ustanovljena bezbednost i efikasnost primene leka u ovoj grupi pacijenata (videti odeljak 5.1).

Lek Aremed ne bi trebalo koristiti kod dečaka sa nedostatkom hormona rasta kao dodatak terapiji hormonom rasta. U pivotalnoj kliničkoj studiji, nije dokazana efikasnost, niti je uspostavljena bezbednost (videti odeljak 5.1). Budući da anastrozol smanjuje vrednost estradiola, lek Aremed se ne sme koristiti kod devojčica sa nedostatkom hormona rasta kao dodatak terapiji hormonom rasta. Nisu dostupni dugoročni podaci o bezbednosti kod dece i adolescenata.

Preosetljivost na laktozu

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Anastrozol u *in vitro* uslovima inhibira enzime CYPs 1A2, 2C8/9 i 3A4. Kliničke studije sa antipirinom i varfarinom su pokazale da anastrozol u dozi od 1 mg nije značajno inhibirao metabolizam antipirina i R- i S-varfarina, ukazujući da je malo verovatno da će istovremena primena leka Aremed sa drugim lekovima dovesti do klinički značajnih interakcija lekova preko CYP enzima.

Enzimi koji posreduju u metabolizmu anastrozola nisu identifikovani. Cimetidin, slab, nespecifičan inhibitor CYP enzima, nije uticao na koncentraciju anastrozola u plazmi. Nije poznat uticaj jakih CYP inhibitora.

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

Kombinovanu terapiju anastrozola sa tamoksifenom ili lekovima koji sadrže estrogene treba izbegavati, jer mogu umanjiti farmakološko dejstvo anastrozola (videti odeljke 4.4 i 5.1).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni anastrozola kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Primena leka Aremed je kontraindikovana tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Nema dovoljno podataka o primeni anastrozola tokom dojenja. Primena anastrozola je kontraindikovana tokom dojenja (videti odeljak 4.3).

Plodnost

Uticaj anastrozola na plodnost kod ljudi nije ispitivan. Ispitivanja na životinjama ukazuju na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Aremed nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ipak, tokom lečenja anastrozolom su prijavljeni malaksalost i pospanost i treba biti oprezan prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama i dok takvi simptomi traju.

4.8. Neželjena dejstva

U sledećoj tabeli, navedena su neželjena dejstva iz kliničkih studija, postmarketinških studija ili spontanih prijava. Ukoliko nije posebno naznačeno, učestalost je dobijena na osnovu broja prijavljenih neželjenih događaja u velikoj fazi III studije sprovedene 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 klasama sistema organa (engl. *System Organ Class- SOC*). Učestalost je definisana na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$),

nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Najčešća prijavljena neželjena dejstva su glavobolja, naleti vrućine, mučnina, osip, artralgija, ukočenost zglobova, artritis i astenija.

Tabela 1. Neželjena dejstva prema učestalosti i klasama sistema organa

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	Anoreksija Hiperholesterolemija
	Povremeno	Hiperkalcemija (sa ili bez povećanja vrednosti paratiroidnog hormona)
Psihijatrijski poremećaji	Veoma često	Depresija
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Glavobolja
	Često	Somnolencija <i>Carpal Tunnel</i> sindrom* Senzorni poremećaji (uključujući paresteziju gubitak čula ukusa, poremećaj čula ukusa)
	Nepoznato	Oštećenje pamćenja
Poremećaji oka	Nepoznato	Suve oči
Vaskularni poremećaji	Veoma često	Naleti vrućine
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Mučnina
	Često	Dijareja Povraćanje
Hepatobiliarni poremećaji	Često	Povećane vrednosti alkalne fosfataze, alanin aminotransferase i aspartat aminotransferaze
	Povremeno	Povećane vrednosti gama-GT (GGT) i bilirubina Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Osip
	Često	Proređivanje kose (alopecija) Alergijske reakcije
	Povremeno	Urtikarija
	Retko	Multiformni eritem Anafilaktoidna reakcija Kutani vaskulitis (uključujući slučajeve <i>Henoch-Schönlein</i> purpure)**
	Veoma retko	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom Angioedem
	Nepoznato	Lihenoidna erupcija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Artalgija/ukočenost zglobova Artritis Osteoporoza
	Često	Bol u kostima Mijalgija
	Povremeno	Ukočenost zglobova prstiju “ <i>trigger finger</i> ”
	Nepoznato	Tendinitis Ruptura tetive
Poremećaji reproduktivnog sistema i 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 događaja 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 je prijavljivano često, uglavnom kod pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom dojke, tokom 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, nezavisno od uzroka, koji su zabeleženi kod pacijentkinja za vreme terapije i tokom 14 dana posle završetka lečenja. Medijana perioda praćenja (*follow-up*) iznosila je 68 meseci.

Tabela 2. Unapred određeni neželjeni događaji u ATAC studiji

Neželjeni događaji	Anastrozol (N=3092)	Tamoksifen (N=3094)
Naleti vrućine	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/ <i>Colles</i> -ov prelom	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Frakture ručnog zgloba/ <i>Colles</i> -ov prelom	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Frakture kičme	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Frakture 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	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Svaki venski tromboembolijski događaj	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Tromboembolije dubokih vena, uključujući emboliju pluća (engl. <i>pulmonary embolism</i> , PE)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ishemijski cerebrovaskularni događaji	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Karcinom endometrijuma	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Nakon medijane perioda praćenja (*follow-up*) od 68 meseci prijavljena je učestalost fraktura u grupi koja je uzimala anastrozol i to od 22 na 1000 pacijent-godina, odnosno 15 na 1000 pacijent-godina u grupi koja je uzimala tamoksifen. Stopa fraktura prilikom primene anastrozola sličana je stopi preloma kod populacije

odgovarajuće starosti žena u postmenopauzi. Incidenca osteoporoze je bila 10,5% kod pacijentkinja lečenih anastrozolum i 7,3% kod pacijentkinja lečenih tamoksifenom.

Nije utvrđeno da li je stopa fraktura i osteoporoze uočena u ATAC studiji kod pacijentkinja na terapiji anastrozolum, odraz zaštitnog efekta tamoksifena, specifični efekat anastrozola ili oboje.

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

4.9. Predoziranje

Postoji ograničeno kliničko iskustvo sa slučajnim predoziranjem. U ispitivanjima na laboratorijskim životinjama anastrozol je pokazao malu akutnu toksičnost. Klinička ispitivanja su sprovedena 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 koji su životno ugrožavajući. 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 kod svesnih pacijenata. 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: Endokrinološka terapija; inhibitori enzima aromataze

ATC šifra: L02BG03

Mehanizam delovanja i farmakodinamski efekti

Anastrozol je snažan 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. Estron se kasnije konvertuje u estradiol. Smanjivanje cirkulišuće koncentracije estradiola pokazalo je pozitivne efekte 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 zato nije potrebna.

Uznappedovali karcinom dojke

Prva linija terapije kod žena u postmenopauzi sa uznappedovalim 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 terapije za hormon-receptor pozitivan ili hormon-receptor nepoznat lokalno uznappedovali karcinom dojke ili karcinom dojke sa metastazom kod žena u postmenopauzi. Ukupno 1021 pacijentkinja je bilo randomizovano da primi 1 mg anastrozola jednom dnevno ili 20 mg tamoksifena jednom dnevno. Primarni parametri praćenja oba istraživanja bili su vreme do progresije tumora, stopa objektivnog tumorskog odgovora i bezbednost.

Što se tiče primarnih parametara praćenja, Studija 1033IL/0030 pokazala je da anastrozol ima statistički značajnu prednost nad tamoksifenom u pogledu vremena do progresije tumora (*Hazard ratio* (HR) 1,42; 95% interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) [1,11; 1,82]); medijana vremena do progresije bolesti je iznosila 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 praćenja govore u prilog rezultatima primarnih parametara praćenja efikasnosti. Zabeleženo je premalo smrtnih ishoda u obe studije da bi se izvukli zaključci o razlikama u ukupnom preživljavanju.

Druga linija terapije kod žena u menopauzi sa uznappedovalim karcinomom dojke

Anastrozol je bio ispitivan u dve kontrolisane kliničke studije (Studija 0004 i Studija 0005) kod žena u postmenopauzi sa uznappedovalim karcinomom dojke kod kojih je primećena progresija bolesti nakon terapije tamoksifenom i to uznappedovalog 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 preživljavanje su takođe izračunati. Nisu primećene značajne razlike u parametrima efikasnosti između terapijskih grupa u obe studije.

Adjuvantna terapija ranog invazivnog karcinoma dojke kod hormon-receptor pozitivnih pacijentkinja

U fazi III velike studije sprovedene kod 9366 žena u postmenopauzi sa operabilnim karcinomom dojke, koje su bile na terapiji tokom 5 godina (videti u nastavku), anastrozol je pokazao statističku superiornost u odnosu na tamoksifen u preživljavanju bez znakova oboljenja. Veća korist je primećena, mereno vremenom preživljavanja bez pojave bolesti, kod leka anastrozola u poređenju sa tamoksifenom za prospektivno određenu populaciju sa pozitivnim hormonskim receptorima.

Tabela 3. Završni parametri praćenja studije ATAC: analiza petogodišnje terapije

Parametri praćenja efikasnosti	Ukupan broj događaja (učestalost)			
	Populacija za lečenje		Status hormon-receptor pozitivnih tumora	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoksifen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoksifen (N=2598)
Preživljavanje bez znakova oboljenja^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
<i>Hazard ratio</i>	0,87		0,83	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,78 do 0,97		0,73 do 0,94	
p-vrednost	0,0127		0,0049	
Udaljeno preživljavanje bez znakova oboljenja^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)

<i>Hazard ratio</i>	0,94		0,93	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,83 do 1,06		0,80 do 1,07	
p-vrednost	0,2850		0,2838	
Vreme do pojave recidiva^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
<i>Hazard ratio</i>	0,79		0,74	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,70 do 0,90		0,64 do 0,87	
p-vrednost	0,0005		0,0002	
Vreme do pojave udaljenog recidiva^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
<i>Hazard ratio</i>	0,86		0,84	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,74 do 0,99		0,70 do 1,00	
p-vrednost	0,0427		0,0559	
Kontralateralni primarni karcinom dojke	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odnos verovatnoće	0,59		0,47	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,39 do 0,89		0,30 do 0,76	
p-vrednost	0,0131		0,0018	
Ukupno preživljavanje^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
<i>Hazard ratio</i>	0,97		0,97	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,85 do 1,12		0,83 do 1,14	
p-vrednost	0,7142		0,7339	

^a Preživljavanje bez znakova oboljenja uključuje sve slučajeve ponovne pojave događaja i definiše se kao prva pojava lokalnog ili regionalnog recidiva, novog kontralateralnog karcinoma dojke, recidiva na udaljenom mestu ili smrti (bilo kojeg uzroka).

^b Preživljavanje bez znakova bolesti na udaljenom mestu definiše se kao prva pojava recidiva na udaljenom mestu ili smrt (bilo kojeg uzroka).

^c Vreme do pojave recidiva definiše se kao prva pojava lokalnog ili regionalnog recidiva, kontralateralnog novog karcinoma dojke, recidiva na udaljenom mestu ili smrt zbog karcinoma dojke.

^d Vreme do pojave udaljenog recidiva definiše se kao prvo pojavljivanje udaljenog recidiva ili smrt zbog karcinoma dojke.

^e Broj (%) preminulih pacijentkinja.

Kombinacija anastrozola i tamoksifena nije pokazala korist u smislu efikasnosti u poređenju sa primenom tamoksifena, kod svih pacijenata kao i kod hormon-receptor pozitivne populacije. Ova terapijska grupa je bila isključena iz studije.

Sa ažuriranim vremenom praćenja medijane od 10 godina, poređenje dugotrajnih terapijskih efekata anastrozola u odnosu na tamoksifen je pokazalo konzistentnost sa prethodnim analizama.

Adjuvantna terapija ranog invazivnog karcinoma dojke kod hormon receptor pozitivnih pacijentkinja adjuvantno lečenih tamoksifenom

U ABCSG 8 (engl. *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group*) kliničkom ispitivanju faze III, sprovedenom kod 2579 žena u postmenopauzi sa ranim karcinomom dojke i pozitivnim hormonskim receptorima, koje su operisane sa ili bez primene radioterapije i bez primene hemioterapije (videti u nastavku), prevođenje na lečenje anastrozolom nakon dvogodišnjeg adjuvantnog lečenja tamoksifenom pokazalo se statistički superiornim u preživljavanju bez znakova bolesti u poređenju sa preživljavanjem bez znakova bolesti u grupi pacijentkinja koje su ostale na lečenju tamoksifenom nakon vremena praćenja medijane od 24 meseca.

Tabela 4. Sažetak rezultata i parametara praćenja studije ABCSG 8

Parametri praćenja efikasnosti	Ukupan broj događaja (učestalost)	
	Anastrozol (N=1297)	Tamoksifen (N=1282)
Preživljavanje bez znakova oboljenja	65 (5,0)	93 (7,3)
<i>Hazard ratio</i>	0,67	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,49 do 0,92	
p-vrednost	0,014	
Vreme do pojave recidiva	36 (2,8)	66 (5,1)
<i>Hazard ratio</i>	0,53	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,35 do 0,79	
p-vrednost	0,002	
Vreme do pojave udaljenih recidiva	22 (1,7)	41 (3,2)
<i>Hazard ratio</i>	0,52	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,31 do 0,88	
p-vrednost	0,015	
Novi kontralateralni karcinom dojke	7 (0,5)	15 (1,2)
Odnos verovatnoće	0,46	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,19 do 1,13	
p-vrednost	0,090	
Ukupno preživljavanje	43 (3,3)	45 (3,5)
<i>Hazard ratio</i>	0,96	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,63 do 1,46	
p-vrednost	0,840	

Rezultati još dve slične studije (GABG/ARNO 95 and ITA), gde su u jednoj od njih pacijentkinje bile operisane i primale hemioterapiju, kao i kombinovana analiza rezultata iz ABCSG 8 i GABG/ARNO 95 studija, potvrdili su prethodne podatke.

Bezbednosni profil anastrozola u ove tri studije bio je konzistentan sa već poznatim podacima o bezbednosti leka kod žena u postmenopauzi sa hormon-receptor pozitivnim ranim karcinomom dojke.

Mineralna koštana gustina

U ispitivanju faze III/IV (engl. *Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate, SABRE*), 234 žena u postmenopauzi sa hormon receptor pozitivnim ranim karcinomom dojke koje su planirane za terapiju anastrozolom u dozi od 1 mg/dnevno, klasifikovane su u grupe sa malim, umerenim i velikim rizikom prema njihovom postojećem riziku od fraktura. Primarni parametar praćenja efikasnosti je bila analiza gustine koštane mase lumbalnog dela kičme koristeći skeniranje pomoću DEXA uređaja. Sve pacijentkinje su uzimale terapiju zajedno sa vitaminom D i kalcijumom. Pacijentkinje u grupi sa malim rizikom su uzimale samo lek anastrozol (N=42), one u grupi sa umerenim rizikom su randomizovane na one koje uzimaju anastrozol sa risendronatom 35 mg jednom nedeljno (N=77) i na one koje uzimaju anastrozol sa placebom (N=77), a one u grupi sa velikim rizikom su uzimale anastrozol sa risendronatom 35 mg jednom nedeljno (N=38). Primarni parametar praćenja je bio promena od početnog stanja u gustini koštane mase lumbalnog dela kičme posle 12 meseci.

12-mesečna glavna analiza je pokazala da pacijenti koji već imaju umeren do veliki rizik od fraktura nisu imali smanjenje gustine svoje koštane mase (procenjeno na osnovu gustine koštane mase lumbalnog dela kičme koristeći skeniranje pomoću DEXA uređaja) kada su uzimali anastrozol u dozi od 1 mg/dnevno u kombinaciji sa risendronatom 35 mg jednom nedeljno.

Pored toga, smanjenje u gustini koštane mase koje nije statistički značajno je viđeno u grupi sa malim rizikom koji uzimaju samo anastrozol u dozi od 1 mg/dnevno. Ovi rezultati su potvrđeni u sekundarnoj varijabli efikasnosti, promeni u ukupnoj gustini koštane mase kuka posle 12 meseci lečenja u odnosu na početne vrednosti.

Ova studija pruža dokaze da upotreba bisfosfonata treba da bude razmatrana kod terapije mogućeg gubitka gustine koštane mase kod žena u postmenopauzi sa ranim karcinomom dojke koje su planirane za terapiju anastrozolom.

Pedijatrijska populacija

Primena anastrozola nije indikovana za lečenje dece i adolescenata. Efikasnost ovog leka nije dokazana u ispitivanjima kod ove populacije pacijenata (videti u nastavku). Broj lečene dece je bio previše ograničen da bi se izveli bilo kakvi pouzdani zaključci o bezbednosti. Nema dostupnih podataka o mogućim dugoročnim efektima primene anastrozola kod dece i adolescenata (videti odeljak 5.3).

Evropska Agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja anastrozola u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije niskog rasta koji je posledica nedostatka hormona rasta (engl. *growth hormone deficiency*, GHD), testotoksikoze, ginekomastije i *McCune-Albright* sindroma (videti odeljak 4.2).

Nizak rast usled nedostatka hormona rasta (NHR)

Sprovedena je randomizovana, dvostruko-slepa, multicentrična studija kod 52 dečaka u pubertetu (uzrasta od 11 zaključno sa 16 godina) sa nedostatkom hormona rasta, koji su lečeni anastrozolom u dozi od 1 mg dnevno u trajanju od 12 do 36 meseci ili placebom u kombinaciji sa hormonom rasta. Samo 14 ispitanika koji su uzimali anastrozol su bili u studiji svih 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 (engl. *standard deviation score* - rezultat standardne devijacije) i brzinu rasta. Konačni podaci o visini nisu dostupni. Broj lečene dece je bio veoma ograničen da bi se izvukli pouzdani zaključci o bezbednosti leka, ali je zabeleženo povećanje stope preloma i trend smanjenja gustine koštane mase u grupi koja je uzimala anastrozol u odnosu na placebo.

Testotoksikoza

U otvorenoj, nekomparativnoj, multicentričnoj studiji učestvovalo je 14 pacijenata muškog pola (uzrasta od 2 do 9 godina) sa porodičnim prevremenim pubertetom takođe poznatim kao testotoksikoza, koji su lečeni kombinacijom anastrozola i bikalutamida. Primarni cilj je bio da se proceni efikasnost i bezbednost ove kombinovane terapije tokom 12 meseci. Trinaest od 14 pacijenata je bilo 12 meseci na ovoj kombinovanoj terapiji (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.

Studije ginekomastije

Studija 0006 je bila randomizovana, dvostruko slepa, multicentrična studija sa 82 dečaka u pubertetu (uzrasta od 11 godina zaključno sa 18 godina) sa ginekomastijom, sa trajanjem dužim od 12 meseci, koji su lečeni anastrozolom u dozi od 1 mg/dnevno ili placebom jednom dnevno do 6 meseci. Nije zabeležena značajna razlika u broju pacijenata koji su imali 50% ili veće smanjenje u ukupnoj veličini dojke posle 6 meseci terapije anastrozolom ili placebom.

Studija 0001 je bilo otvoreno, višedozno, farmakokinetičko ispitivanje anastrozola u dozi od 1 mg/dan sa 36 dečaka u pubertetu sa ginekomastijom sa trajanjem od manje od 12 meseci. Sekundarni ciljevi su bili da se proceni udeo pacijenata koji imaju smanjenje u izračunatom obimu ginekomastije obe dojke od najmanje 50% računajući od prvog dana studije i posle 6 meseci studije, u odnosu na početni obim, kao i tolerancija i bezbednost pacijenata. Zabeleženo je smanjenje u ukupnom obimu dojki od 50% i više kod 56% dečaka (20/36) nakon 6 meseci.

Studija McCune-Albright sindroma

Studija 0046 je bila internacionalna, multicentrična, otvorena istraživačka studija sa anastrozolom kod 28 devojčica (uzrasta od 2 do 10 godina) sa *McCune-Albright* sindromom (MAS). Primarni cilj je bio da se proceni bezbednost i efikasnost primene anastrozola u dozi od 1 mg dnevno, kod pacijentkinja sa MAS. Efikasnost ispitivane terapije je procenjivana na osnovu udela pacijentkinja koje ispunjavaju definisane kriterijume u pogledu vaginalnog krvarenja, starosti kostiju i brzine rasta.

Nije zabeležena statistički značajna promena u učestalosti dana vaginalnog krvarenja tokom terapije. Nije bilo klinički značajnih promena *Tanner* stadijuma, srednjeg volumena jajnika ili srednjeg volumena materice. Takođe, nije zapaženo statistički značajno povećanje stepena starenja kostiju tokom terapije u odnosu na stepen starenja kostiju pre početka terapije. Stopa rasta (u cm/godini starenja) bila je značajno smanjena ($p < 0,05$) u periodu pre terapije od nultog (0) meseca do 12-og meseca, kao i u periodu pre početka terapije do drugih 6 meseci (od 7-og meseca do 12-og meseca).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Resorpcija anastrozola je brza i maksimalna koncentracija u plazmi se obično dostiže tokom dva sata nakon oralne primene (kada je lek unet natašte). 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 tableta anastrozola jednom dnevno. Približno 90 do 95% ravnotežne koncentracije anastrozola u plazmi („*steady-state*“) se dostiže nakon 7 dnevnih doza i akumulira 3 do 4 puta. Nema dokaza o zavisnosti farmakokinetičkih parametara anastrozola od vremena ili od doze.

Životno doba žena u postmenopauzi ne utiče na farmakokinetiku anastrozola.

Distribucija

Samo 40% anastrozola vezano je za proteine plazme.

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 primene. Metabolizam anastrozola uključuje N-dealkilaciju, hidroksilaciju i glukuronidaciju. Metaboliti se primarno izlučuju urinom. Triazol, glavni metabolit u plazmi, ne inhibira enzim aromatazu.

Oštećena funkcija bubrega ili jetre

Klirens anastrozola (CL/F) nakon oralne primene je bio otprilike 30% manji kod dobrovoljaca sa stabilnom cirozom jetre u poređenju sa kontrolnom grupom (Studija 1033IL/0014). Međutim, koncentracije anastrozola u plazmi kod ispitanika sa cirozom jetre bile su 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 funkcije jetre.

U Studiji 1033IL/0018, klirens anastrozola (CL/F), nakon oralne primene, 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. Koncentracije anastrozola u plazmi, zabeležene tokom dugoročnih studija efikasnosti kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega, bile su slične koncentracijama zabeleženim kod pacijenata bez ovih poremećaja. Kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije bubrega, anastrozol treba primeniti sa oprezom (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Kod dečaka sa pubertetskom 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 manji kod devojčica (uzrasta 3 – 10 godina) nego kod starijih dečaka i izloženost leku je bila veća. Kod devojčica, anastrozol je bio široko distribuiran i sporo eliminisan.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Akutna toksičnost

U studijama na životinjama toksičnost je primećena samo pri velikim dozama. Kod ispitivanja akutne toksičnosti na glodarima, medijana letalne doze anastrozola je bila veća od 100 mg/kg/dan kod oralne primene i veća od 50 mg/kg/dan kod intraperitonealne primene. U jednoj studiji akutne toksičnosti na psima medijana letalne doze kod oralne primene, bila je veća od 45 mg/kg/dan.

Hronična toksičnost

U studijama na životinjama neželjeni efekti su primećeni samo pri primeni velikih doza. Ispitivanja toksičnosti nakon ponovljenih doza sprovedena su na pacovima i psima. U ispitivanjima toksičnosti nisu utvrđene doze bez efekta anastrozola, ali oni efekti koji su uočeni pri malim (1 mg/kg/dan) i srednjim dozama (pas 3 mg/kg/dan; pacov 5 mg/kg/dan) povezani su ili sa farmakološkim dejstvom ili sa enzim-indukujućim osobinama anastrozola i nisu bili praćeni značajnim toksičnim i degenerativnim promenama.

Mutagenost

Genetska toksikološka ispitivanja pokazuju da anastrozol nije mutagen niti klastogen.

Reproduktivna toksičnost

U studiji 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 ($\pm$ 14,7) nanograma/ml nakon primenjene doze od 50 mg/l, a 165 ($\pm$ 90) nanograma/ml nakon doze od 400 mg/l. Indeksi parenja su bili smanjeni u obe grupe, dok je smanjenje plodnosti bilo očigledno samo za dozu od 400 mg/l. Smanjenje je bilo prolaznog karaktera i svi parametri parenja i plodnosti su bili slični onima u kontrolnoj grupi, nakon perioda oporavka od 9 nedelja bez terapije.

Oralna primena anastrozola u dozi od 1 mg/kg/dan kod ženki pacova dovela je do povećanja učestalosti neplodnosti, a primena ovog leka u dozi od 0,02 mg/kg/dan do povećanja 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 u dozama do 1 mg/kg/dan i kunića u dozama do 0,2 mg/kg/dan, nije dovela do teratogenog efekta. 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 okot. Nije bilo neželjenih efekata na ponašanje ili reproduktivnu sposobnost prve generacije potomstva ženki kod kojih je primenjivan anastrozol.

Karcinogenost

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

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 anastrozolum.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete:

Laktoza, monohidrat;
Skrob, kukuruzni;
Celuloza, mikrokristalna;
Natrijum-skrobglikolat (tip A);
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Povidon K30;
Magnezijum-stearat;
Talk.

Obloga film tablete:
Hipromeloza;
Makrogol 400;
Titan-dioksid (E171);
Talk.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/Aluminijumski 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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 003988612 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.08.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 27.07.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2026.