

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Arimidex[®], 1 mg, film tablete

INN: anastrozol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 1 mg anastrozola.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 93 mg laktoze, monohidrat (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne film tablete bele boje, koje na jednoj strani imaju utisnuto „A”, a na drugoj „Adx1”.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Arimidex 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

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

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

Posebne grupe pacijenata

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena leka Arimidex kod dece i adolescenata usled nedovoljnih podataka o bezbednosti i efikasnosti (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se menjati dozu kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, lek Arimidex treba primenjivati sa oprezom (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se menjati dozu kod pacijenata sa blagim oblicima oboljenja jetre. Kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre, lek Arimidex treba primenjivati sa oprezom (videti odeljak 4.4).

Način primene

Arimidex, film tablete se uzimaju oralno.

4.3. Kontraindikacije

Primena leka Arimidex je kontraindikovana u sledećim slučajevima:

- Trudnoća i dojenje
- Poznata preosetljivost 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 Arimidex ne treba primenjivati kod žena u premenopauzi. Menopauza mora biti potvrđena biohemijski (luteinizirajući hormon (LH), folikulostimulirajući hormon (FSH), i/ili nivoi estradiola) kod svake pacijentkinje kod koje postoji sumnja o postojanju menopauze. Ne postoje podaci koji bi podržali primenu leka Arimidex sa LHRH analogima.

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

Efekat na mineralnu koštanu gustinu

Kako lek Arimidex smanjuje nivo cirkulišućeg estrogena to može dovesti do smanjenja mineralne koštane gustine sa mogućim porastom rizika od frakture (videti odeljak 4.8).

Kod žena sa osteoporozom ili sa rizikom od osteoporoze, neophodno je, kod započinjanja terapije odrediti mineralnu koštanu gustinu, 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 specifične terapije npr. bisfosfonata može da spreči dalji gubitak u gustini koštane mase uzrokovan anastrozalom kod postmenopausalnih žena (videti odeljak 4.8).

Oštećenje funkcije jetre

Lek Arimidex nije ispitivan kod pacijenatkinja sa karcinomom dojke koje imaju umereno ili teško oštećenje jetre. Izloženost anastrozolu može biti povećana kod pacijentkinja sa oštećenjem jetre (videti odeljak 5.2). Treba biti oprezan kada se Arimidex primenjuje kod pacijentkinja sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2). Lečenje treba da bude zasnovano na proceni odnosa koristi i rizika za svakog pojedinačnog pacijenta.

Oštećenje funkcije bubrega

Lek Arimidex nije ispitivan kod pacijentkinja sa karcinomom dojke koje imaju teško oštećenje funkcije bubrega. Izloženost anastrozolu nije povećana kod pacijentkinja sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije <30 mL/min, videti odeljak 5.2); kod pacijentkinja sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, primena leka Arimidex zahteva oprez (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primena leka Arimidex kod dece i adolescenata, budući da, efikasnost i bezbednost leka nisu ustanovljeni u ovoj grupi pacijenata (videti odeljak 5.1).

Lek Arimidex ne treba koristiti kod dečaka sa deficijencijom hormona rasta koji su na terapiji hormonom rasta. U pivotalnoj kliničkoj studiji, nije pokazana efikasnost niti je uspostavljena bezbednost (videti odeljak 5.1). Budući da anastrozol snižava nivo estradiola, lek Arimidex se ne sme koristiti kod devojčica sa deficijencijom hormona rasta koje su na terapiji hormonom rasta. Nisu dostupni dugoročni podaci o bezbednosti kod dece i adolescenata.

Preosetljivost na laktozu

Arimidex tablete sadrže laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Anastrozol *in vitro* inhibira CYP 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 primena leka Arimidex sa drugim lekovima dovodi do klinički značajnih interakcija lekova preko CYP enzima.

Enzimi koji posreduju u metabolizmu anastrozola nisu identifikovani. Cimetidin, slab, nespecifični inhibitor CYP enzima, nije uticao na koncentraciju anastrozola. Efekat snažnih CYP inhibitora nije poznat.

Pregledom baze podataka o bezbednosti primene leka u kliničkim ispitivanjima, nisu konstatovane klinički značajne interakcije kod pacijentkinja koje su uzimale lek Arimidex sa drugim, u praksi često propisivanim lekovima. Nisu zabeležene klinički značajne interakcije sa bisfosfonatima (videti odeljak 5.1).

Tokom primene leka Arimidex ne treba uporedo davati tamoksifen ili lekove koji sadrže estrogene jer oni poništavaju njegovo farmakološko dejstvo (videti odeljke 4.4 i 5.1).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje podaci o primeni leka Arimidex kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Primena leka Arimidex je kontraindikovana tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Ne postoje podaci o primeni leka Arimidex tokom laktacije. Primena leka Arimidex je kontraindikovana tokom dojenja (videti odeljak 4.3).

Plodnost

Uticao leka Arimidex na plodnost kod ljudi nije ispitivan. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Arimidex nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i 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 vozilima.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeća tabela prikazuje neželjene reakcije iz kliničkih studija, posmarketinških studija ili spontanih prijava. Osim ako nije navedeno, sledeće kategorije učestalosti su izračunate iz broja neželjenih reakcija zabeleženih u velikoj fazi III studije koja je sprovedena kod 9366 postmenopauzних žena sa operabilnim karcinomom dojke koje su adjuvantno lečene u trajanju od 5 godina (engl. *the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC] study*).

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 $< 1/1000$) i veoma retko ($< 1/10000$). Najčešća prijavljena neželjena dejstva su glavobolja, crvenilo lica, mučnina, osip, artralgiya, 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)
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Glavobolja
	Često	Somnolencija <i>Carpal Tunnel</i> sindrom* Senzorni poremećaji (uključujući paresteziju, gubitak čula ukusa i poremećaj (perverziju) ukusa)
Vaskularni poremećaji	Veoma često	Naleti vrućine
Gastrointestinalni sistem	Veoma često	Mučnina
	Često	Dijareja Povraćanje
Hepatobilijarni poremećaji	Često	Povećanje vrednosti alkalne fosfataze, alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze u serumu
	Povremeno	Povećanje vrednosti 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
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Artralgiya/ ukočenost zglobova Artritis Osteoporoza
	Često	Bolovi u kostima Mialgiya
	Povremeno	Savijeni prst

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Često	Suvoća vagine Vaginalno krvarenje ***
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Astenija

*Sindrom karpalnog tunela je prijavljen kod pacijentkinja koje su primale lek Arimidex, u kliničkim studijama, u većem broju u poređenju sa pacijentkinjama koje su primale tamoksifen. Međutim, većina ovih slučajeva se desila kod pacijentkinja sa identifikovanim faktorima rizika za nastanak ovog stanja.

** Kako kutani vaskulitis i *Henoch-Schonlein* pupura nisu primećeni tokom ATAC studije, učestalost pojave ovih događaja se može smatrati „retko“ ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$) bazirano na najlošijoj procenjenoj vrednosti.

***Vaginalno krvarenje javlja se povremeno, uglavnom kod pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom dojke u prvim nedeljama nakon prevođenja sa postojeće hormonalne terapije na terapiju lekom Arimidex. Ukoliko se krvarenje ne zaustavi spontano, neophodno je sprovesti dodatne dijagnostičke postupke.

U sledećoj tabeli predstavljena je učestalost prethodno definisanih neželjenih dejstava u ATAC studiji, posle medijane perioda praćenja od 68 meseci, nezavisno od uzroka, koji su zabeleženi kod pacijentkinja za vreme terapije i tokom 14 dana posle završetka lečenja.

Tabela 2. Unapred određena neželjena dejstva u ATAC studiji

Neželjeni događaji	Arimidex (N=3092)	Tamoksifen (N=3094)
Naleti vrućine	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Bolovi u zglobovima/ukočenost zglobova	1100(35,6%)	911 (29,4%)
Poremećaji raspoloženja	597 (19,3%)	554(17,9%)
Umor/Astenija	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Mučnina i povraćanje	393 (12,7%)	384(12,4%)
Prelomi (frakture)	315(10,2%)	209 (6,8%)
Kičme, kuka ili zgloba šake	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Frakture zgloba šake	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 pektoris	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%)
Vaginalni iscedak	109 (3,5%)	408(13,2%)
Tromboembolije vena	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Tromboembolije dubokih vena, uključujući emboliju pluća	48(1,6%)	74 (2,4%)
Cerebrovaskularna ishemija	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Karcinom endometrijuma	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Nakon medijane praćenja od 68 meseci, zabeležena stopa preloma u grupi koja je primala lek Arimidex iznosila je 22 na 1000 pacijent-godina, odnosno 15 na 1000 pacijent-godina u grupi koja je primala tamoksifen. Stopa preloma pri uzimanju leka Arimidex slična je stopi preloma u starosno usporedivoj populaciji žena u postmenopauzi. Incidenca osteoporozе iznosila je 10,5% kod pacijentkinja koje su primale lek Arimidex, a 7,3% kod pacijentkinja koje su primale tamoksifen.

Nije utvrđeno da li je stopa preloma i osteoporozе, uočena u ATAC studiji u grupi pacijentkinja koje su uzimale Arimidex, odraz zaštitnog efekta tamoksifena, specifični efekat leka Arimidex 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

Malo je dostupnih kliničkih podataka o predoziranju anastrozolum. Ispitivanja na laboratorijskim životinjama pokazala su da je reč o jedinjenju male toksičnosti. Klinička ispitivanja sprovedena su sa različitim dozama anastrozola: jednokratne doze do najviše 60 mg, primenjivane su kod zdravih muškaraca, dobrovoljaca, a pojedinačne doze do najviše 10 mg/dan dobijale su svakodnevno pacijentkinje sa uznapredovalim karcinomom dojke; ove doze su se dobro podnosile. Do sada nije ustanovljena pojedinačna doza leka Arimidex koja izaziva simptome opasne po život. Ne postoji specifični antidot, pa je terapija predoziranja isključivo simptomatska.

U lečenju predoziranja, treba ispitati mogućnost mešovito trovanja. Opšte terapijske mere podrazumevaju provocirano povraćanje kod svesnih pacijenata. Zbog malog vezivanja leka Arimidex za proteine plazme dijaliza može biti od pomoći. Treba preduzeti opšte suportivne mere, uključujući učestalo praćenje vitalnih znakova i pažljivo praćenje pacijenata.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: inhibitori enzima aromataze

ATC šifra: L02BG03

Mehanizam delovanja i farmakodinamski efekti

Arimidex je snažan i visoko selektivan nesteroidni inhibitor aromataze. Kod žena u postmenopauzi estradiol gotovo isključivo nastaje konverzijom androstendiona u perifernim tkivima, a nju katališe enzimski kompleks aromataza. Primarni produkt je estron, koji se zatim prevodi u estradiol. Smanjenje sadržaja estradiola u cirkulaciji pokazalo se prognostički i terapijski veoma značajnim u žena sa uznapredovalim karcinomom dojke. Pouzdanim i specifičnim analitičkim tehnikama dokazano je da Arimidex, primenjen u dozi od 1 mg dnevno, smanjuje koncentracije cirkulišućeg estradiola za više od 80%.

Arimidex ne ispoljava druge progesteronske, androgene ili estrogene efekte.

Dnevne doze leka Arimidex, jačine do 10 mg, nisu uticale na sekreciju kortizona ili aldosterona, neposredno pre ili nakon stimulacije sa ACTH. Stoga nema potrebe za nadoknadom kortikosteroidnih hormona.

Klinička efikasnost i bezbednost

Uznappedovali karcinom dojke

Prva linija terapije kod postmenopauzalnih žena sa uznappedovalim karcinomom dojke.

Dve dvostruko slepe, kontrolisane kliničke studije sličnog dizajna (1033IL/0030 studija i studija 1033IL/0027) su sprovedene kako bi se procenila efikasnost leka Arimidex u poređenju sa tamoksifenom kao prvom linijom terapije za hormon receptor-pozitivan ili hormon receptor-nepoznat lokalno uznappedovali ili metastatski karcinom dojke kod žena u postmenopauzi. Ukupno 1021 pacijentkinja je randomizovana da prima 1 mg leka Arimidex jednom dnevno ili 20 mg tamoksifena jednom dnevno. Primarni parametri praćenja ishoda za obe studije su bili vreme do progresije tumora, objektivna stopa odgovora tumora na lečenje i bezbednost primene.

Za primarne parametre praćenja, studija 1033IL/0030 je pokazala da Arimidex ima statistički značajnu prednost u odnosu na tamoksifen u vremenu do progresije tumora (*Hazard ratio* (HR) 1,42, 95% interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) [1,11; 1,82], medijana vremena do progresije 11,1 i 5,6 meseci za Arimidex i tamoksifen, $p = 0,006$), objektivne stope odgovora tumora na lečenje bile su slične za Arimidex i tamoksifen. Studija 1033IL/0027 je pokazala da su Arimidex i tamoksifen imali slične objektivne stope odgovora tumora na lečenje i vreme do progresije tumora. Rezultati sekundarnih parametara praćenja ishoda su podržavali rezultate primarnih parametara praćenja ishoda. Tokom studija je bilo nedovoljno smrtnih ishoda u obe grupe da bi se izveo zaključak o razlikama u ukupnom preživljavanju.

Druga linija terapije kod posmenopauzalnih žena sa uznappedovalim karcinomom dojke

Lek Arimidex je ispitivan u dve kontrolisane kliničke studije (Studija 0004 i Studija 0005) kod postmenopauzalnih žena sa uznappedovalim karcinomom dojke kod kojih je došlo do progresije bolesti nakon terapije tamoksifenom bilo za uznappedovali ili rani karcinom dojke. Ukupno 764 pacijentkinje je randomizovano da prima ili jednu dnevnu dozu od 1 mg ili 10 mg leka Arimidex ili megestrolacetat 40 mg četiri puta dnevno. Vreme do progresije i objektivne stopa odgovora tumora su bili primarni parametri praćenja ishoda. Stopa prolongirane stabilne bolesti (duže od 24 nedelje), stopa progresije i preživljavanja su takođe izračunati. U obe studije nije bilo značajnijih razlika između terapijskih grupa posmatrajući bilo koji od parametara efikasnosti.

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

U velikom kliničkom ispitivanju faze III, sprovedenom kod 9366 postmenopauzalnih žena sa operabilnim karcinomom dojke lečenih 5 godina (videti niže), lek Arimidex je pokazao statističku superiornost u odnosu na tamoksifen u preživljavanju bez znakova bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS). Veća korist je primećena, mereno vremenom preživljavanja bez pojave bolesti, kod leka Arimidex u poređenju sa tamoksifenom za prospektivno određenu populaciju sa pozitivnim hormonskim receptorima.

Tabela 3. Završni rezultati studije ATAC: analiza petogodišnjeg perioda lečenja

Parametri praćenja efikasnosti	Ukupan broj (učestalost)			
	Očekivano pozitivan hormonski status tumora		Sigurno utvrđen pozitivan hormonski status tumora	
	Arimidex (N=3125)	Tamoksifen (N=3116)	Arimidex (N=2618)	Tamoksifen (N=2598)
<i>Preživljavanje bez znakova bolesti^a</i>	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 - 0,97		0,73 - 0,94	
p-vrednost	0,0127		0,0049	
<i>Preživljavanje bez znakova bolesti</i>	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)

na udaljenom mestu^b				
<i>Hazard ratio</i>	0,94		0,93	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,83 - 1,06		0,80-1,07	
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 - 0,90		0,64 - 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 - 0,99		0,70-1,00	
p-vrednost	0,0427		0,0559	
Kontralateralni primarni karcinom dojke	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odnos šansi	0,59		0,47	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,39-0,89		0,30 - 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	0,85-1,12		0,83-1,14	
p-vrednost	0,7142		0,7339	

^aPreživljenje bez znakova bolesti uključuje sve slučajeve ponovnog izbijanja bolesti i definiše se kao prva pojava lokalnog ili regionalnog recidiva, novog kontralateralnog karcinoma dojke, recidiva na udaljenoj lokaciji ili smrti (bilo kojeg uzroka).

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

^cVreme 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.

^dVreme do pojave recidiva na udaljenom mestu definiše se kao prvo pojavljivanje udaljenog recidiva ili smrt zbog karcinoma dojke.

^eBroj (%) umrlih pacijentkinja.

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

Sa ažuriranom medijanom praćenja od 10 godina, poređenja dugotrajnih efekata leka Arimidex u odnosu na tamoksifen su pokazale 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 niže), uvođenje lečenja lekom Arimidex nakon dvogodišnjeg adjuvantnog lečenja tamoksifenom pokazalo se

statistički superiornim u preživljavanju bez znakova bolesti u odnosu na preživljavanje bez znakova bolesti u grupi pacijentkinja koje su ostale na lečenju tamoksifenom nakon medijane vremena praćenja od 24 meseca.

Tabela 4. Sažetak rezultata i ishoda studije ABCSG 8

Parametri praćenja efikasnosti	Ukupan broj (učestalost)	
	Arimidex	Tamoksifen
Preživljavanje bez znakova bolesti	65 (5,0)	93 (7,3)
<i>Hazard ratio</i>	0,67	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,49 - 0,92	
p-vrednost	0,014	
Vreme do pojave recidiva na bilo kojem mestu	36 (2,8)	66 (5,1)
<i>Hazard ratio</i>	0,53	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,35 - 0,79	
p-vrednost	0,002	
Vreme do pojave udaljenog recidiva	22 (1,7)	41 (3,2)
<i>Hazard ratio</i>	0,52	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,31 - 0,88	
p-vrednost	0,015	
Novi kontralateralni karcinom dojke	7 (0,5)	15 (1,2)
Odnos šansi	0,46	
p-vrednost	0,090	
Ukupno preživljavanje	43 (3,3)	45 (3,5)
<i>Hazard ratio</i>	0,96	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,63-1,46	
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 leka Arimidex u ove tri studije bio je konzistentna sa već poznatim podacima o podnošljivosti leka kod postmenopauzних žena sa hormon-receptor pozitivnim ranim karcinomom dojke.

Mineralna koštana gustina

U ispitivanju faze III/IV (engl. *Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate*), 234 postmenopauzних žena sa hormon receptor pozitivnim ranim karcinomom dojke koje su planirane za terapiju lekom Arimidex u dozi od 1 mg/dnevno, klasifikovane su u grupe sa niskim, umerenim i visokim rizikom prema njihovom postojećem riziku od fraktura. Primarni parametar 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 niskim rizikom su uzimale samo lek Arimidex (N=42), one u grupi sa umerenim rizikom su randomizovane na one koje uzimaju lek Arimidex sa risendronatom 35 mg jednom nedeljno (N=77) i na one koje uzimaju lek Arimidex sa placebom (N=77), a one u grupi sa visokim rizikom su uzimale lek Arimidex sa risendronatom 35 mg jednom nedeljno (N=38). Primarni parametar praćenja ishoda 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 umereno do visoki 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 lek Arimidex u dozi od 1 mg/dnevno u kombinaciji sa risendronatom 35 mg jednom nedeljno. Zatim, smanjenje u gustini koštane mase koje nije statistički značajno je viđeno u grupi sa niskim rizikom koji uzimaju samo lek Arimidex u dozi od 1 mg/dnevno. Ova saznanja se ogledaju u sekundarnoj efikasnosti varijable promene početnog stanja u ukupnoj gustini koštane mase kuka posle 12 meseci.

Ova studija pruža dokaze da upotreba bisfosfonata treba biti razmatrana kod terapije mogućeg gubitka gustine koštane mase kod postmenopauzних žena sa ranim karcinomom dojke koje su planirane za terapiju lekom Arimidex.

Pedijatrijska upotreba

Lek Arimidex nije indikovani za lečenje dece i adolescenata. Nije utvrđena efikasnost kod pedijatrijske populacije u studiji (videti dole). Broj lečene dece je bio previše ograničen da bi se izveli pouzdani zaključci o bezbednosti. Nisu dostupni podaci o mogućim dugoročnim efektima lečenja anastrozolom kod dece (videti takođe odeljak 5.3).

Evropska Agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Arimidex u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije niske rastom usled nedostatka hormona rasta, testotoksikoze, ginekomastije, i *McCune-Albright* sindroma (videti odeljak 4.2).

Nizak rast usled nedostatka hormona rasta (NHR)

Randomizovana, dvostruka slepa, multicentrična studija procenila je 52 dečaka u pubertetu (uzrasta od 11 zaključno sa 16 godina) sa NHR koji su lečeni od 12 do 36 meseci sa lekom Arimidex u dozi od 1 mg/dnevno ili placebo u kombinaciji sa hormonom rasta. Samo 14 pacijenata koji su uzimali anastrozol su bili u studiji svih 36 meseci.

Nije zabeležena statistički značajna razlika u odnosu na placebo za parametre vezane za rast – predviđena visina u odraslom dobu, visina, visina SDS (skor standardne devijacije) i brzina rasta. Konačni podaci o visini nisu bili dostupni. Dok je broj lečene dece bio previše ograničen da bi se izvukli pouzdani zaključci o bezbednosti, došlo se do podataka o povećanoj stopi preloma i trendu smanjenja gustine koštane mase u grupi koja je uzimala lek Arimidex u poređenju sa placebo.

Testotoksikoza

Otvorena, nekomparativna, multicentrična studija procenila je 14 muških pacijenata (uzrasta od 2-9 godina) sa porodičnim prevremenim pubertetom, takođe poznatim kao testotoksikoza, koji su lečeni kombinacijom leka Arimidex i bikalutamida. Primarni cilj je bio da se proceni efikasnost i bezbednost ove kombinacije tokom 12 meseci. Trinaest od 14 uključenih pacijenata je bilo 12 meseci na ovoj terapijskoj kombinaciji (jedan pacijent je odustao tokom praćenja). Nije bilo značajne razlike u stopi rasta posle 12 meseci terapije, u poređenju sa stopom rasta tokom 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 lekom Arimidex u dozi od 1 mg/dnevno ili placebo 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, kad se poredi grupa koja je uzimala lek Arimidex 1 mg i grupa koja je uzimala placebo.

Studija 0001 je bila otvorena, višedozna, farmakokinetička, sa lekom Arimidex u dozi od 1 mg/dnevno sa 36 dečaka u pubertetu sa ginekomastijom, sa trajanjem od manje od 12 meseci. Sekundarni ciljevi su bili da se proceni procenat 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.

McCune-Albright sindrom

Studija 0046 je bila internacionalna, multi-centrična, otvorena istraživačka studija sa lekom Arimidex kod 28 devojčica (uzrasta od 2 do 10 godina) sa *McCune-Albright* sindromom (MAS). Primarni cilj je bio procena bezbednosti i efikasnosti leka Arimidex u dozi od 1 mg/dnevno kod pacijenata sa MAS. Efikasnost terapije u studiji je zasnovana na procentu pacijenata koji su ispunili definisani kriterijum koji se tiče vaginalnog krvarenja, starosti kostiju i brzine rasta.

Nije zabeležena statistički značajna promena u učestalosti dana vaginalnih krvarenja tokom terapije. Nije bilo klinički značajnih promena vezanih za Tanner stadijume, kao niti u srednjem volumenu jajnika ili srednjem volumenu materice. Nije zabeležena statistički značajna promena u stopi porasta starenja kostiju u toku terapije u odnosu na početno stanje. Stopa rasta (u cm po godini) je bila značajno smanjena ($p < 0,05$) u periodu pre terapije od nultog (0) meseca do 12-og meseca i u periodu pre terapije do drugih šest meseci (od 7-og meseca do 12-og meseca).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Resorpcija anastrozola unetog peroralno, i natašte, relativno je brza. Maksimalne koncentracije leka postižu se u krvi posle približno 2 sata (kada je lek unet natašte). Prisustvo hrane neznatno smanjuje brzinu ali ne i obim resorpcije. Ne očekuje se da male promene u brzini resorpcije klinički značajno utiču na koncentracij u plazmi u stanju ravnoteže, tokom uzimanja leka Arimidex jednom na dan. Oko 90 do 95% koncentracije anastrozola u plazmi u stanju ravnoteže postiže se nakon 7 dnevnih doza, uz 3-4 puta veće nakupljanje. Nema dokaza o zavisnosti farmakokinetičkih parametara anastrozola od vremena ili od doze.

Životna dob žena u postmenopauzi ne utiče na farmakokinetiku anastrozola.

Distribucija

Približno 40% anastrozola vezano je za proteine plazme.

Eliminacija

Anastrozol se eliminiše sporo, sa poluvremenom eliminacije od 40 do 50 sati. Anastrozol se intenzivno metaboliše kod žena u postmenopauzi i manje od 10% unete doze izlučuje se tokom 72 sata od primene, nepromenjeno. Anastrozol se N-dealkilacijom, hidroksilacijom i glukuronidacijom prevodi u metabolite koji se izlučuju urinom. Glavni metabolit je triazol i on ne pokazuje farmakološku aktivnost (ne inhibira aromatazu).

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Klirens (CL/F) anastrozola nakon oralne primene leka je bio oko 30% niži kod dobrovoljaca sa stabilnom cirozom jetre u poređenju sa kontrolnom grupom (studija 1033IL/0014). Međutim, koncentracija anastrozola u plazmi kod dobrovoljaca sa cirozom jetre je bila u visini koncentracija viđenih kod zdravih pojedinaca u ostalim studijama. Koncentracije anastrozola u plazmi posmatrane tokom dugotrajnih studija efikasnosti kod pacijenata sa oštećenjem jetre su bile u visini koncentracije anastrozola u plazmi viđene kod pacijenata bez oštećenja funkcije jetre.

Klirens (CL/F) anastrozola nakon oralne primene leka nije promenjen kod dobrovoljaca sa teškom insuficijencijom bubrega (brzina glomerularne filtracije < 30 mL/min) u studiji 1033IL/0018, u skladu sa činjenicom da se anastrozol primarno eliminiše metabolizmom. Koncentracije anastrozola u plazmi posmatrane tokom dugotrajnih studija efikasnosti kod pacijenata sa oštećenjem bubrega su bile u visini koncentracije anastrozola u plazmi viđene kod pacijenata bez oštećenja bubrega. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, primena leka Arimidex treba da bude uz oprez (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Kod dečaka sa pubertetskom ginekomastijom (10 do 17 godina), anastrozol je bio brzo resorbovan, široko distribuiran i sporo eliminisan sa poluvremenom eliminacije od približno 2 dana. Klirens anastrozola je bio

niži kod devojčica (3 do 10 godina) nego kod starijih dečaka, a izloženost veća. Anastrozol kod devojčica 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 visokim dozama. U ispitivanjima akutne toksičnosti na glodarima srednja letalna doza anastrozola bila je veća od 100 mg/kg/dan kada je primenjivan oralno odnosno 50 mg/kg/dan ukoliko je primenjivan intraperitonealno. 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 viđeni samo pri primeni visokih doza leka. Ispitivanja su sprovedena na pacovima i psima. U ispitivanjima toksičnosti nisu ustanovljene doze bez efekta, ali efekti uočeni pri niskim (1 mg/kg/dan) i umerenim (3 mg/kg/dan kod pasa; 5 mg/kg/dan kod pacova) dozama odnosili su se ili na farmakološka dejstva anastrozola ili na njegovo delovanje na enzime i nisu bili praćeni značajnim toksičnim i degenerativnim promenama.

Mutagenost

Genetička toksikološka ispitivanja pokazuju da anastrozol nije mutagen niti klastogen.

Reproduktivna toksičnost

U studiji plodnosti muškim pacovima su peroralno davane doze od 50 ili od 400 mg/L anastrozola preko njihove vode za piće tokom 10 nedelja. Izmerene srednje koncentracije u plazmi su bile 44, 4 (\pm 14, 7) nanograma/mL i 165 (\pm 90) nanograma/mL. Bilo je negativnog uticaja na indekse parenja u obe grupe, dok je smanjenje plodnosti bilo očigledno samo kod doze od 400 mg/mL. Smanjenje je bilo prolaznog karaktera, kako su svi parametri parenja i plodnosti bili slični vrednostima u kontrolnoj grupi u periodu od sledećih 9 nedelja bez terapije.

Pri oralnim dozama od 1 mg/kg/dan anastrozola kod ženki pacova izazvana je visoka incidenca neplodnosti a pri dozama od 0,02 mg/kg/dan, povećan je broj preimplantacijskih gubitaka. Ovi efekti su ispoljeni u klinički relevantnim dozama. Efekti u humanoj populaciji ne mogu da se isključe. Ovi efekti su se odnosili na farmakologiju anastrozola, a izuzimanjem anastrozola u periodu od 5 nedelja vraćeno je u potpunosti prvobitno stanje.

Oralna primena anastrozola kod skotnih ženki pacova (1,0 mg/kg/dan) i kod kunića (0,2 mg/kg/dan), nije dovela do teratogenih efekata. Pojave poput uvećanja placente kod ženki pacova ili spontanih pobačaja kod kunića, bile su neposredni rezultat farmakodinamskih osobenosti anastrozola.

Preživljavanje okota gde su ženke dobijale doze anastrozola od 0,02 mg/kg/dan ili više doze (od 17. dana skotnosti do 22. dana posle porođaja) bilo je kompromitovano, što je za očekivati usled farmakološkog, antiestrogenog delovanja leka. Drugi efekti, vezani za ponašanje ili reproduktivnu sposobnost mladunaca, nisu zapaženi u prvoj generaciji potomaka ženki koje su primale anastrozol.

Karcinogenost

U životinja koje su tokom 2 godine dobijale najviše doze anastrozola (25 mg/kg/dan) zabeležena je povećana učestalost neoplazmi jetre i polipa uterusa u ženki, odnosno adenoma tireoidne žlezde kod mužjaka. Ove promene pojavile su se kod primene doza koja daju 100 puta veću izloženost od terapijskih doza koje se primenjuju kod ljudi i ne smatraju se klinički značajnim u lečenju pacijenata anastrozolum.

Dvogodišnja primena anastrozola kod miševa ukazala je na intenzivniju pojavu benignih tumora ovarijuma i izmenu uobičajene učestalosti javljanja limforetikularnih neoplazmi (manje histiocitnih sarkoma kod ženki i

veća smrtnost od limfoma). Ove se promene pripisuju specifičnom efektu inhibicije aromataze kod miševa i nisu klinički značajne u lečenju pacijenata anastrozolom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat
povidon
natrijum-skrobglikolat
magnezijum-stearat

Film tablete:

hipromeloza
makrogol 300
titan-dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je blister koji se sastoji iz PVC filma i aluminijumske folije. U jednom blisteru se nalazi 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija. U kartonskoj kutiji se nalazi 2 blistera sa po 14 tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENECA UK LIMITED BEOGRAD
Bulevar Vojvode Mišića 15 A, Beograd - Savski venac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04546-17-001

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

Datum prve dozvole: 14.07.1998.

Datum poslednje obnove dozvole: 27.08.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2018.