

Sažetak karakteristika lijeka

1. IME GOTOVOG LIJEKA

Aremed
1mg
Film tableta
anastrozol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka film tableta sadrži 1 mg anastrozola.
Ekscipijensi sa poznatim efektima:
Svaka film tableta sadrži 65mg laktoza monohidrata (vidjeti dio 4.4 Sažetka).
Listu svih ekscipijenasa možete vidjeti u odeljku 6.1 Sažetka.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Aremed film tablete su bijele, okrugle film tablete, prečnika oko 6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje uznapređovalog hormon-receptor pozitivnog uznapređovalog raka dojke kod postmenopauzalnih žena.

Adjuvantna terapija ranog invazivnog hormon-receptor pozitivnog raka dojke kod postmenopauzalnih žena.
Adjuvantna terapija ranog invazivnog hormon-receptor pozitivnog raka dojke kod postmenopauzalnih žena koje su 2 do 3 godine adjuvantno primale tamoksifen.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje:

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

Kod žena u menopauzi kod kojih je utvrđen rani invazivni hormon-receptor pozitivni rak dojke, preporučeno trajanje adjuvantne endokrine terapije je 5 godina.

Posebne populacije:

Pedijatrijska populacija:

Uslijed nepostojanja dovoljnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti lijeka (pogledajte dio 4.4 i 5.1 Sažetka) kod djece i adolescenata, primjena lijeka Aremed se ne preporučuje kod ove populacije.

Oštećenje bubrega:

Nije potrebno prilagođavanje doziranja kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. Kod pacijenata sa težim oštećenjem funkcije bubrega, primjena lijeka Aremed mora da se provodi uz dodatni oprez (pogledajte dio 4.4 i 5.2 Sažetka).

Oštećenje jetre:

Nije potrebno prilagođavanje doziranja kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetre. Potreban je dodatni oprez tokom upotrebe lijeka Aremed kod pacijenata sa umjerenim do teškim oštećenjem jetre (pogledajte dio 4.4 Sažetka).

Način primjene:

Lijek se uzima oralno.

4.3. Kontraindikacije

Aremed je kontraindikovano kod:

- žena koje su trudne ili doje
- pacijentkinja sa poznatom preosjetljivošću na anastrozol ili bilo koji od sastojaka lijeka, navedenih u odjeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Opšta upozorenja:

Aremed ne treba davati ženama koje nisu ušle u menopauzu. Menopauza treba da bude ustanovljena kroz bihemijske testove (preko nivoa lutenizirajućeg hormona [LH], folikul stimulirajućeg hormona [FSH] i/ili nivoa estradiola) kod svakog pacijenta kod koga postoji nedoumica oko menopauzalnog statusa. Nema podataka koji idu u prilog istovremenoj upotrebi lijeka Aremed i LHRH analoga.

Lijekove koji sadrže tamoksifen ili estrogene ne treba istovremeno primjenjivati sa Aremed film tabletama jer mogu da smanje njihovo farmakološko dejstvo (pogledate dio 4.5 i 5.1 Sažetka).

Efekti na gustinu minerala u kostima:

Kako Aremed snižava nivo estrogena u krvi, može dovesti do umanjenja gustine minerala u kostima sa mogućim posljedičnim porastom rizika od nastanka fraktura (vidjeti dio 4.8 Sažetka).

Kod žena sa osteoporozom ili sa rizikom od nastanka osteoporoze treba formalno procijeniti gustinu koštanog tkiva prije započinjanja terapije te u redovnim intervalima tokom trajanja terapije. Liječenje ili profilaksu osteoporoze treba započeti po potrebi i pažljivo pratiti. Korištenjem specifične terapije, npr. bisfosfonata, može se zaustaviti dalji gubitak minerala iz kostiju prouzrokovan terapijom Aremed-om kod žena u postmenopauzi, pa ovaj pristup treba razmotriti (vidjeti dio 4.8 Sažetka).

Oštećenje funkcije jetre:

Upotreba lijeka Aremed u liječenju raka dojke kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem jetre nije istraživana. Izloženost anastrozolu može biti povećana kod pacijentica sa oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2 Sažetka); primjena lijeka Aremed kod pacijenata sa umjerenim do teškim oštećenjem jetre mora biti provedena uz poseban oprez (vidjeti dio 4.2 Sažetka). Terapija mora da se bazira na procjeni odnosa korist-rizik za svakog pacijenta individualno.

Oštećenje funkcije bubrega:

Upotreba lijeka Aremed u liječenju raka dojke kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega nije istraživana. Pojačana izloženost anastrozolu pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega nije uočena (GRF < 30ml/min; vidjeti dio 5.2 Sažetka); primjena lijeka Aremed kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega mora biti provedena uz poseban oprez (vidjeti dio 4.2 Sažetka).

Pedijatrijska populacija:

Upotreba lijeka Aremed se ne preporučuje kod djece i adolescenata jer sigurnost i efikasnost lijeka nije ustanovljena u ovoj populaciji pacijenata (vidjeti dio 5.1 Sažetka).

Aremed ne treba koristiti kod dječaka sa nedostatkom hormona rasta uz dodatak terapije hormona rasta. U pivot kliničkim studijama, efikasnost nije demonstrirana a sigurnost nije ustanovljena (vidjeti dio 5.1 Sažetka). S obzirom da anastrozol redukuje nivoe estrogena, Aremed se ne smije davati djevojčicama sa nedostatkom hormona rasta uz dodatak terapije hormona rasta. Podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene lijeka kod djece i adolescenata nisu dostupni.

Preosjetljivost na laktozu:

Lijek Aremed sadrži laktozu. Pacijenti koji boluju od rijetkog nasljednog problema nepodnošljivosti galaktoze, Lapp-laktaza nedostatka ili loše resorpciju glukoze-galaktoze ne bi trebali da uzimaju ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Anastrozol inhibira CYP 1A2, CYP 2C8/9 i CYP 3A4 u in vitro uslovima. Kliničke studije sa antipirinom i varfarinom ukazuju na to da anastrozol u dozi od 1mg nije značajno inhibirao metabolizam antipirina i R- i S-varfarina, što indicira da istovremena primjena lijeka Aremed sa drugim lijekovima predstavlja malu vjerovatnoću za ispoljavanje klinički značajnih interakcija u kojima ulogu medijatora imaju CYP enzimi.

Enzimi koji metabolišu anastrozol nisu identifikovani. Cimetidin, slabi nespecifični inhibitor CYP enzima, nije imao uticaja na nivoe anastrozola u plazmi. Efekat potentnih CYP inhibitora nije poznat.

Uvid u bazu podataka o kliničkim studijama bezbjednosti nije pružio dokaze o klinički značajnoj interakciji kod pacijenata koji su istovremeno sa lijekom Aremed uzimali i druge često propisivane lijekove. Nema klinički značajnih interakcija sa bisfosfonatima (vidjeti dio 5.1 Sažetka).

Lijekove koji sadrže tamoksifen ili estrogen bazirane preparate ne treba istovremeno davati sa Aremed film tabletama jer umanjuju njihovo farmakološko dejstvo (vidjeti dio 4.4 i 5.1 Sažetka).

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća:

Nema podataka o upotrebi lijeka Aremed kod žena u trudnoći. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3 Sažetka). Aremed je kontraindikovano tokom trudnoće (vidjeti dio 4.3 Sažetka).

Dojenje:

Nema podataka o upotrebi lijeka Aremed kod žena koje doje novorođenče. Aremed je kontraindikovano tokom dojenja (vidjeti dio 4.3 Sažetka).

Fertilitet:

Efekti upotrebe lijeka Aremed na fertilitet kod ljudi nisu bili predmet proučavanja. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3 Sažetka).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Aremed nema nikakvog ili ostvaruje zanemariv uticaj na sposobnost pacijenata da upravljaju vozilom ili rukuju mašinama. Međutim, prijavljivani su astenija i pospanost kod primjene Aremed film tableta. Prema tome, neophodan je oprez prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama dok ovakvi simptomi traju.

4.8. Neželjena dejstva

Sljedeća neželjena dejstva, prikazana u tabeli ispod, su zabilježena tokom kliničkih studija, post-marketingških studija kao i kroz spontane prijave. Osim gdje to nije naznačeno učestalost je procijenjena na osnovu broja neželjenih reakcija prijavljenih tokom provođenja velike studije faze III koja je obuhvatila 9.366 žena u menopauzi sa operativnim rakom dojke kojima je tokom pet godina davana adjuvantna terapija (anastrozol, tamoksifen, sami ili u kombinaciji [ATAC studija]).

Niže navedena neželjena dejstva su klasifikovana prema učestalosti i klasi organskih sistema. Grupe učestalosti se definišu prema sljedećoj konvenciji:

- Veoma često ($\geq 1/10$);
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$);
- Manje često ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$);
- Rijetko ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1.000$);
- Veoma rijetko ($< 1/10.000$);

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva su glavobolja, talasi vrućine, mučnina, osip, artralgija, ukočenost zglobova, artritis i astenija.

Tabela 1- Neželjene reakcije po organskim sistemima i učestalosti pojavljivanja

Organski sistem	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Metabolizam i poremećaji ishrane	Često	Anoreksija, Hiperholesterolemija
	Manje često	Hiperkalcemija (sa ili bez povišenih vrijednosti paratiroidnog hormona)
Psihijatrijski poremećaji	Veoma često	Depresija
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Glavobolja
	Često	Somnolencija, Sindrom karpalnog tunela *, Poremećaji osjeta uključujući paresteziju, gubitak osjećaja ili promjena okusa
Vaskularni poremećaji	Veoma često	Talasi vrućine
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Mučnina
	Često	Dijareja, Povraćanje
Hepatobilijarni poremećaji	Često	Povišene vrijednosti alkalne fosfataze, alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze
	Manje često	Povišene vrijednosti gama-GT i bilirubina, Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Osip
	Često	Opadanje kose (alopecija), Alergijske reakcije

	Manje često	Urtikarija
	Rijetko	Eritema multiforme, Anafilaktoidne reakcije, Kutanozni vaskulitis (uključujući i poneke prijave Henoch-Schölein purpura) **
	Veoma rijetko	Stivens-Džosnon sindrom, Angioedem
Musluloskeletni i poremećaji vezivnog tkiva	Veoma često	Artralgijska / ukočenost zglobova, Artritis, Osteoporoza
	Često	Bol u kostima, Mijalgija
	Manje često	'Trigger finger'
Poremećaji reproduktivnog sistema i grudi	Često	Vaginalna nelagodnost, Vaginalno krvarenje ***
Opšti poremećaji i promjene na mjestu primjene lijeka	Veoma često	Astenija

*Pojava Sindroma Karpalnog Tunela je u kliničkoj studiji češće zabilježena kod pacijenata koji su uzimali Aremed u odnosu na pacijente koji su tokom kliničkog ispitivanja uzimali tamoksifen. Međutim, većina ovih neželjenih reakcija je zabilježena kod pacijenata kod kojih se mogu identifikovati faktori rizika za pojavu ovog stanja.

**S obzirom da kutanozni vaskulitis i Henoch-Schönlein purpura nisu primjećeni u ATAC studiji, može se smatrati da je kategorija frekventnosti za ove pojave Rijetko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$) na osnovu najgore vijednosti koja se javljala u momentu evaluacije.

***Vaginalno krvarenje je često bilo prijavljivano, u najvećem broju slučajeva kod pacijenata sa uznapredovalim rakom dojke u prvih nekoliko sedmica nakon prelaska sa postojeće hormonalne terapije na terapiju lijekom Aremed. Ukoliko krvarenje potraje, treba izvršiti dalju evaluaciju.

Tabela niže prikazuje učestalost prethodno definisanih neželjenih dejstava u ATAC (*Anastrozole, Tamoksifen Alone or in Combination* - Anastrozol, samo tamoksifen ili u kombinaciji) studiji, bez obzira na uzročnost, prijavljenu kod pacijenata koji su dobijali studijsku terapiju i do 14 dana nakon prekida studijske terapije tokom 68 mjeseci.

Tabela 2 - Unaprijed definisani neželjeni efekti u ATAC Studiji

Neželjena dejstva	Aremed (N=3092)	Tamoksifen (N=3094)
Talasi vrućine	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Bol/ukočenost zglobova	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Promjene raspoloženja	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Umor/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, Colle-ova fraktura	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Frakture ručnog zgloba, Colle-ove frakture	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%)
Ishemijske kardiovaskularne bolesti	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina pectoris	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Infarkt miokarda	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Poremećaji koronarnih arterija	25 (0,8%)	23 (0,7%)

Ishemija miokarda	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Vaginalni sekret	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Bilo koji venski tromboembolijski događaj	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Tromboembolijski događaji dubokih vena, uključujući plućnu emboliju (PE)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ishemijski cerebrovaskularni događaji	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Rak endometrijuma	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Stope fraktura od 22 na 1000 pacijent-godina i 15 na 1000 pacijent-godina uočene su kod grupa pacijenata na anastrozolu odnosno na tamoksifenu respektivno, nakon medijane praćenja od 68 mjeseci. Uočene stope fraktura za anastrozol slične su rasponu prijavljenom kod postmenopauzalnih populacija istih starosnih grupa. Incidenca osteoporoze bila je 10,5% kod pacijentkinja liječenih lijekom anastrozol i 7,3% kod pacijentkinja liječenih tamoksifenom.

Nije utvrđeno da li stope fraktura i osteoporoze nađene u ATAC studiji kod pacijenata koji su uzimali anastrozol reflektuju zaštitno dejstvo tamoksifena, specifično dejstvo anastrozola, ili i jedno i drugo.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Kliničko iskustvo sa slučajnim predoziranjeom je ograničeno. U studijama na životinjama, anastrozol je pokazao nisku akutnu toksičnost. Izvedena su klinička ispitivanja sa različitim dozama anastrozola, do 60 mg u pojedinačnoj dozi, koje su davane zdravim muškim volonterima i dozama do 10 mg dnevno, koje su davane postmenopauzalnim ženama sa uznapredovalim rakom dojke; ove doze su dobro podnošene. Pojedinačna doza anastrozola koja dovodi do pojave životno-ugrožavajućih simptoma nije utvrđena. Nema specifičnog antidota za predoziranje, a liječenje treba da bude simptomatsko.

Kod liječenja predoziranja mora da se uzme u obzir mogućnost da je uzeto više tableta. Povraćanje može da se izazove samo ako je pacijent svjestan i orijentisan. Dijaliza može da bude od pomoći jer se anastrozol, slabo vezuje za proteine. Indikovane su i mjere opšte podrške, uključujući često praćenje vitalnih znakova i pažljivo nadgledanje pacijenta.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori enzima
ATC kod: L02BG03

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički efekti:

Aremed je potentan i visoko selektivan nesteroidni inhibitor aromataze. Kod postmenopauzalnih žena, estradiol se proizvodi primarno putem konverzije androstenediona do estrona preko enzimskog kompleksa aromataze u perifernim tkivima. Estron se zatim konvertuje u estradiol. Pokazalo se da smanjenje nivoa cirkulišućeg estradiola ima korisno dejstvo kod žena sa kancerom dojke.

Kod postmenopauzalnih žena, Aremed je, u dnevnoj dozi od 1 mg, dovodio do supresije estradiola veće od 80%, što je utvrđeno visoko osjetljivim metodama analize.

Aremed nema bilo kakva progestogena, androgena ili estrogena dejstva.

Dnevne doze Aremed film tableta do 10 mg nemaju bilo kakvo dejstvo na sekreciju kortizola ili aldosterona, mjerene prije ili poslije standardnog ACTH testa opterećenja. Prema tome, nije potrebna nadoknada koritikosteroida.

Klinička efikasnost i sigurnost:

Uznapredovali rak dojke:

Terapija prvog izbora kod žena u menopauzi sa uznapredovalim rakom dojke:

Dvije dvostruko slijepe, kontrolisane kliničke studije sličnog dizajna (Studija 1033IL/0030 i Studija 1033IL/0027) su provedene sa ciljem da se procijeni efikasnost anastrozola u poređenju sa tamoksifenom kao terapije prvog izbora za hormon-receptor pozitivni ili hormon-receptor nepoznati lokalno uznapredovali ili metastatski rak dojke kod žena u menopauzi. Ukupno 1021 pacijent je randomizovan kako bi primao 1mg anastrozola jednom dnevno ili 20mg tamoksifena jednom dnevno. Primarni pokazatelji u obje studije su bili vrijeme do napredovanja tumora, objektivni odgovor tumora i sigurnost.

Za primarne pokazatelje, Studija 1033IL/0030 je pokazala da anastrozol demonstrira statistički značajnu prednost u odnosu na tamoksifen u pogledu vremena do napredovanja tumora (Odnos rizika (HR) 1,42, 95% interval pouzdanosti (CI) [1,11; 1,82], srednje vrijeme do napredovanja 11,1 i 5,6 mjeseci za anastrozol i tamoksifen respektivno, (p=0,006); nivoi objektivnog odgovora tumora su bili slični kao i vrijeme do napredovanja tumora. Rezultati sekundarnih pokazatelja su podržavali navedene rezultate primarnih pokazatelja efikasnosti. Premali broj smrtnih ishoda je zabilježen u terapijskim grupama u obje studije da bi se mogli izvući zaključci o razlici u opštoj stopi preživljavanja.

Terapija drugog izbora kod žena u menopauzi sa uznapredovalim rakom dojke:

Anastrozol je proučavan u dvije kontrolisane kliničke studije (Studija 0004 i Studija 0005) na ženama u menopauzi sa uznapredovalim rakom dojke kod kojih je bolest napredovala nakon terapije tamoksifenom bilo da je u pitanju bio rani stadijum bilo uznapredovali oblik raka dojke. Ukupno 764 pacijenta su randomizovana kako bi primili ili jednu dnevnu dozu od 1mg anastrozola ili jednu dnevnu dozu od 10 mg anastrozola ili četiri puta dnevno po 40mg megestrol acetata. Vrijeme do napredovanja i stopa objektivnog odgovora su bili primarni pokazatelji efikasnosti. Stopa produženja (više od 24 sedmice) stabilnosti oboljenja, stopa napredovanja i stopa preživljavanja su također računati. U objema studijama nije uočena značajna razlika između terapijskih protokola u pogledu bilo kojeg od parametara efikasnosti.

Adjuvantna terapija ranog invazivnog raka dojke kod hormon-receptor pozitivnih pacijenata

U velikoj studiji faze III, izvedenoj kod 9366 žena u menopauzi sa operabilnim rakom dojke, liječenih 5 godina (vidjeti ispod), pokazalo se da anastrozol ima statistički bolje rezultate za preživljavanje bez oboljenja u poređenju sa tamoksifenom. Uočena je mnogo veća korist anastrozola u odnosu na tamoksifen za preživljavanje bez oboljenja kod prospektivno definisane populacije sa pozitivnim hormon-receptorima.

Tabela 3 - ATAC Studija, sažetak efikasnosti: analiza završene 5-ogodišnje terapije

Ciljevi efikasnosti	Broj događaja (učestalost)			
	Populacija sa namjerom za liječenje		Status tumora sa pozitivnim hormon-receptorima	
	Aremed (N=3125)	Tamoksifen (N=3116)	Aremed (N=2618)	Tamoksifen (N=2598)
Preživljavanje bez oboljenja^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Stepen rizika	0,87		0,83	
2-strani 95% CI	0,78 do 0,97		0,73 do 0,94	
p-vrijednost	0,0127		0,0049	
Preživljavanje bez metastaza^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Stepen rizika	0,94		0,93	
2-strani 95% CI	0,83 do 1,06		0,80 do 1,07	
p-vrijednost	0,2850		0,2838	

Ciljevi efikasnosti	Broj događaja (učestalost)			
	Populacija sa namjerom za liječenje		Status tumora sa pozitivnim hormon-receptorima	
	Aremed (N=3125)	Tamoksifen (N=3116)	Aremed (N=2618)	Tamoksifen (N=2598)
Vrijeme do ponovnog javljanja oboljenja^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Stepen rizika	0,79		0,74	
2-strani 95% CI	0,70 do 0,90		0,64 do 0,87	
p-vrijednost	0,0005		0,0002	
Vrijeme do pojave metastaza^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Stepen rizika	0,86		0,84	
2-strani 95% CI	0,74 do 0,99		0,70 do 1,00	
p-vrijednost	0,0427		0,0559	
Primarni kontralateralni rak dojke	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Stepen vjerovatnoće	0,59		0,47	
2-strani 95% CI	0,39 do 0,89		0,30 do 0,76	
p-vrijednost	0,0131		0,0018	
Ukupno preživljavanje^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Stepen rizika	0,97		0,97	
2-strani 95% CI	0,85 do 1,12		0,83 do 1,14	
p-vrijednost	0,7142		0,7339	
<p>^a Preživljavanje bez oboljenja uključuje sve povratne događaje i definiše se kao prvo javljanje loko-regionalnog povratka oboljenja, kontralateralni novi kancer dojke, metastaze ili smrt (bilo kojeg uzroka).</p> <p>^b Preživljavanje bez metastaza definisano je kao prvo javljanje metastaza ili smrt (bilo kojeg uzroka).</p> <p>^c Vrijeme do ponovnog javljanja oboljenja definiše se kao prvo javljanje loko-regionalnog povratka oboljenja, kontralateralni novi kancer dojke, metastaze ili smrt uzrokovana kancerom dojke.</p> <p>^d Vrijeme do javljanja metastaza definisano je kao prvo javljanje metastaza ili smrt uzrokovana kancerom dojke.</p> <p>^e Broj (%) pacijenata koji je umro.</p>				

Kombinacija anastrozola i tamoksifena nije pokazala bilo kakvu korist u pogledu efikasnosti u poređenju sa tamoksifenom kod svih pacijenata kao i kod hormon-receptor pozitivne populacije. Ova linija terapije je isključena iz studije.

Sa obnovljenim follow-up analizama nakon medijane od 10 godina, dugoročno poređenje efekata terapije anastrozolom u odnosu na tamoksifen bilo je konzistentno sa prethodnim analizama.

Adjuvantna terapija tumora dojke ranog stadijuma kod pacijenata koji dobijaju tamoksifen kao adjuvantnu terapiju

U studiji faze III ABCSG 8 (Austrian Breast and Colorectal Study Group 8), provedenoj nad 2579 žena u menopauzi sa hormon-receptor pozitivnim rakom dojke koje su operisane, sa ili bez terapije zračenjem i bez hemoterapije (vidjeti ispod), prelazak na anastrozol nakon 2 godine adjuvantnog liječenja tamoksifenom pokazao se statistički superiornijim za preživljavanje bez oboljenja u poređenju sa ostatkom populacije na tamoksifenu, nakon medijane praćenja od 24 mjeseca.

Tabela 4 - Sažetak parametara i rezultata ABCSG 8 Studije

Ciljevi efikasnosti	Broj događaja (učestalost)
---------------------	----------------------------

	Anastrozol (N=1297)	Tamoksifen (N=1282)
Preživljavanje bez oboljenja	65 (5,0)	93 (7,3)
Stepen rizika	0,67	
2-strani 95% CI	0,49 do 0,92	
p-vrijednost	0,014	
Vrijeme do bilo kakvog ponovnog javljanja oboljenja	36 (2,8)	66 (5,1)
Stepen rizika	0,53	
2-strani 95% CI	0,35 do 0,79	
p-vrijednost	0,002	
Vrijeme do javljanja udaljenih metastaza	22 (1,7)	41 (3,2)
Stepen rizika	0,52	
2-strani 95% CI	0,31 do 0,88	
p-vrijednost	0,015	
Novi kontralateralni kancer dojke	7 (0,5)	15 (1,2)
Stepen vjerovatnoće	0,46	
2-strani 95% CI	0,19 do 1,13	
p-vrijednost	0,090	
Ukupno preživljavanje	43 (3,3)	45 (3,5)
Stepen rizika	0,96	
2-strani 95% CI	0,63 do 1,46	
p-vrijednost	0,840	

Dvije slične studije prelaska sa tamoksifena na anastrozol (GABG/ARNO 95 i ITA), u jednoj od kojih su pacijenti imali operaciju i primali hemoterapiju, kao i kombinovana analiza ABCSG 8 i GABG/ARNO 95, potvrdile su ove rezultate.

Bezbjednosni profil Aremed-a u ove tri studije poklapao se sa poznatim bezbjednosnim profilom, utvrđenim kod postmenopausalnih žena sa ranim hormon-receptor pozitivnim rakom dojke.

Gustina minerala u kostima (Bone Mineral Denstiy - BMD):

U studiji faze III/IV (Studija Anastrozola sa Bisfosfonat Risedronatom [SABRE]), 234 žene u menopauzi sa hormon-receptor pozitivnim ranim rakom dojke planiranim za terapiju anastrozolum 1mg/dan su podijeljene u grupe sa malim, srednjim i visokim rizikom prema postojećem riziku od pojave preloma usljed krhkosti kostiju. Primarni parametar efikasnosti je bila analiza gustine koštane mase u lumbalnom dijelu kičme korištenjem DEXA skeniranja. Svi pacijenti su dobijali terapiju sa vitaminom D i kalcijumom. Pacijenti u grupi niskog rizika su dobijali samo anastrozol (N=42), oni u grupi srednjeg rizika su dobijali anastrozol plus risedronat 35mg jednom sedmično (N=77) ili anastrozol plus placebo (N=77) i oni u grupi sa visokim rizikom su dobijali anastrozol plus risedronat 35mg jednom sedmično (N=38). Primarni kriterijum je bila promjena od uspostavljene osnovne vrijednosti gustine koštane mase u 12 mjeseci.

12-omjesečna analiza je pokazala da pacijenti koji su već bili u grupama sa srednjim i visokim rizikom od nastanka preloma usljed krhkosti kostiju nisu demonstrirali umanjeње gustine koštane mase (mjereno u lumbalnom dijelu kičme DEXA skeniranjem) kada su uz 1 anastroz1mg/dan uzimali i risedronat 35mg jednom sedmično.

Dodatno, statistički beznačajno umanjeње BMD je uočeno u grupi sa niskim rizikom koja je dobijala samo anastrozol 1mg/dan. Ovi rezultati su preslikani i na sekundarni parametar efikasnosti, promjenu od osnovne vrijednosti ukupne BMD kuka u 12 mjeseci.

Ova studija je pružila dokaz da korištenje bisfosfonata može biti razmatrano u terapiji mogućeg gubitka gustine minerala u kostima kod žena u menopauzi sa ranim rakom dojke koje će biti liječene anastrozolum.

Pedijatrijska populacija

Anastrozol nije indikovano za upotrebu kod djece i adolescenata. Efikasnost nije ustanovljena u proučavanoj pedijatrijskoj populaciji (vidjeti niže). Broj djece koja su primala terapiju je bio previše ograničen da bi bilo moguće izvući pouzdane zaključke o bezbjednosti. Nema dostupnih podataka o potencijalnoj dugoročnoj efektivnosti primjene anastrozola kod djece i adolescenata (vidjeti dio 5.3 Sažetka).

Evropska Agencija za lijekove se odrekla obaveze da dostavi rezultate studija sa anastrozolum u jednom ili više sub-setova pedijatrijske populacije niskog rasta prouzrokovanog nedostatkom hormona rasta (Growth Hormone Deficiency - GHD), testotoksikoze, ginekomastije i McCune-Albright sindroma (vidjeti dio 4.2 Sažetka).

Pedijatrijska populacija niskog rasta prouzrokovanog GHD-om

Randomizovana, dvostruko slijepa, multicentrična studija je evaluirala 52 dječaka u pubertetu (starosti 11 do 16 godina inkluzivno) sa GHD-om koji su liječeni 12 do 36 mjeseci sa anastrozolum 1mg/dan ili placebom u kombinaciji sa hormonom rasta. Samo je 14 pacijenata na anastrozolu završilo ciklus od 36 mjeseci.

Nije uočena statistički značajna razlika u odnosu na populaciju koja je dobijala placebo u pogledu parametara očekivane odrasle visine, visine, SDS visine (standard deviation score) i brzine rasta. Konačni podaci o rastu nisu bili dostupni. Iako je broj djece kojima je davana terapija bio veoma ograničen da bi se omogućilo postavljanje pouzdanih zaključaka u pogledu bezbjednosti, uočena je povećana pojava preloma i trend redukovanja mineralne gustine kostiju kod pacijenata koji su primali anastrozol u odnosu na one koji su primali placebo.

Testotoksicizam:

Otvorena, ne-komparativna, multicentrična studija je evaluirala 14 muških pacijenata (starosti od 2 do 9 godina) kod kojih se familijarno samo kod muškaraca javljao prerani pubertet, također poznat i kao testotoksikoza, koji su liječeni anastrozolum i bikalutamidom. Primarni cilj je bio da se procijeni efikasnost i sigurnost ove kombinacije kao terapijskog režima tokom 12 mjeseci. Trinaest od ukupno 14 uključenih pacijenata je prošlo kompletan ciklus od 12 mjeseci kombinovane terapije (jedan pacijent nije uključen u follow-up). Nije uočena značajna razlika u stopi rasta nakon 12 mjeseci terapije u odnosu na stopu rasta tokom 6 mjeseci prije uključivanja u studiju.

Studije ginekomastije:

Studija 0006 sa trajanjem dužim od 12 mjeseci, bila je randomizovana, dvostruko slijepa, multicentrična studija koja je uključila 82 dječaka u pubertetu (starosti od 11 do 18 godina inkluzivno) sa ginekomastijom, koji su u periodu većem od 12 mjeseci liječeni anastrozolum 1mg/dan ili 6 mjeseci liječeni placebom. Nije uočena značajnija razlika u broju pacijenata sa redukovanim ukupnim volumenom grudi od 50 ili više procenata nakon 6 mjeseci terapije anastrozolum u odnosu na grupu koja je dobijala placebo.

Studija 0001 je bila otvorena, multidozna farmakokinetička studija upotrebe anastrozola 1mg/dan kod 36 dječaka u pubertetu sa ginekomastijom koja je trajala kraće od 12 mjeseci. Sekundarni cilj studije bio je da se procijeni odnos pacijenata sa redukcijom u poređenju na polazni broj pacijenata u izračunatom volumenu ginekomastije obje dojke kombinovano od najmanje 50% između dana 1 i nakon 6 mjeseci studijske terapije, kao i podnošljivost kod pacijenata i bezbjednost. Umanjenje od 50% ili više u ukupnom volumenu grudi je uočeno kod 56% (20/36) dječaka nakon 6 mjeseci.

Studija McCune-Albright Sindroma:

Studija 0046 je bila internacionalna, multi-centrična, otvorena istraživačka studija anastrozola na 28 djevojčica (starosti 2 do ≤ 10 godina) sa McCune-Albright sindromom (MAS). Primarni cilj je bio da se evaluiira sigurnost i efikasnost upotrebe anastrozola 1mg/dan kod pacijenata sa MAS-om. Efikasnost studijskog tretmana je bazirana na proporciji pacijenata koji su ispunjavali unaprijed zadate kriterijume u odnosu na vaginalno krvarenje, starost kostiju i brzinu rasta.

Nije uočena statistički značajna promjena u učestalosti dana vaginalnog krvarenja tokom terapije. Nisu uočene klinički značajne promjene u polnoj zrelosti po Tanner-u, srednjem ovarijalnom volumenu ili srednjem uterinom volumenu. Nije bilo statistički značajne promjene u odnosu povećanja starosti kosti tokom liječenja

u odnosu na početak. Brzina rasta (u cm/godinu) bila je značajno smanjena ($p < 0,05$) u odnosu na stanje prije liječenja kroz period od 0 mjeseci do 12-tog mjeseca liječenja, kao i od prije početka liječenja do drugih 6 mjeseci (mjesec 7 do mjesec 12).

5.2. Farmakokinetički podaci

Apsorpcija:

Apsorpcija anastrozola je brza, i maksimalni nivoi u plazmi se obično postižu dva sata nakon uzimanja doze (na prazan stomak). Hrana veoma malo umanjuje brzinu apsorpcije ali nema značajniji uticaj. Malo umanjenje brzine apsorpcije ne ostvaruje klinički značajne efekte na ravnotežne nivoe lijeka u krvnoj plazmi tokom jednodnevnog doziranja Aremed film tableta. Približno 90 do 95% ravnotežne koncentracije Aremed-a se postiže nakon 7 dnevnih doza, dok je akumulacija 3- do 4-struka.

Farmakokinetika lijeka Aremed ne zavisi od starosti žena u menopauzi.

Distribucija:

Samo oko 40% Aremed-a se vezuje za proteine plazme.

Eliminacija:

Anastrozol se eliminiše polako, sa poluvremenom eliminacije iz plazme od 40 do 50 sati. Kod postmenopausalnih žena, anastrozol se gotovo u potpunosti metaboliše sa manje od 10% doze izlučene u urinu u nepromjenjenom obliku unutar 72 sata od unošenja doze u organizam. Anastrozol se metaboliše N-dealkilacijom, hidroksilacijom i glukuronidacijom. Metaboliti se eliminišu ponajprije mokraćom. Triazol, glavni metabolit u plazmi i urinu, ne inhibira aromatazu.

Oštećenje jetre i bubrega:

Klirens (CL/F) anastrozola, nakon oralne primjene, je za oko 30% niži kod dobrovoljaca sa stabilnom cirozom jetre nego u kontrolnoj grupi (ispitivanje 1033IL/0014). Međutim, koncentracija anastrozola u plazmi kod osoba s cirozom jetre je unutar raspona koncentracija kod zdravih dobrovoljaca potvrđenih u drugim ispitivanjima. Koncentracije anastrozola u plazmi uočene tokom dugoročne primjene anastrozola kod bolesnika s oštećenjem jetre bile su unutar raspona koncentracije anastrozola u plazmi kod bolesnika bez oštećenja jetre.

Klirens (CL/F) anastrozola nakon oralne primjene lijeka nije promijenjen u dobrovoljaca s teškim oštećenjem bubrega (GFR <30 ml/min) u ispitivanju 1033IL/0018, što je u skladu s činjenicom da se anastrozol eliminira prvenstveno kroz metabolizam. Koncentracije u plazmi mjerene tokom dugoročne primjene kod bolesnika s oštećenjem bubrega bile su unutar raspona koncentracija u plazmi kod bolesnika bez oštećenja bubrega. Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, anastrozol se mora primjenjivati uz oprez (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4. Sažetka).

Pedijatrijska populacija:

Kod dječaka sa pubertetskom ginekomastijom (starosti 10 - 17 godina), anastrozol se brzo apsorbuje, široko distribuira i sporo eliminiše sa poluživotom eliminacije od oko 2 dana. Klirens anastrozola je bio niži kod djevojčica (starosti 3 - 10 godina) nego kod starijih dječaka a izloženost lijeku veća. Anastrozol se kod djevojčica široko distribuira i sporo eliminiše.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Pretklinički podaci zasnovani na konvencionalnim studijama farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala te reproduktivne toksičnosti za indikovanu populaciju, ne upućuju na bilo kakve posebne opasnosti za ljude.

Akutna toksičnost:

U studijama akutne toksičnosti kod glodara, medijana letalne doze anastrozola bila je veća od 100 mg/kg/dan datih oralno i veća od 50 mg/kg/dan datih intraperitonealno. U oralnoj akutnoj studiji toksičnosti kod pasa, medijana letalne doze bila je veća od 45 mg/kg/dan.

Hronična toksičnost:

U studijama na životinjama toksični efekti su primjećeni jedino pri visokim dozama. Studije toksičnosti sa višestrukim doziranjem radene su na pacovima i psima. U studijama toksičnosti nisu utvrđene koncentracije anastrozola bez ikakvog dejstva, ali ona dejstva koja su uočena pri niskom doziranju (1 mg/kg/dan) i

srednjem doziranju (pas 3 mg/kg/dan; pacov 5 mg/kg/dan) bila su povezana ili sa farmakološkim ili enzim-indukujućim svojstvima anastrozola i nisu bila praćena značajnim toksičnim ili degenerativnim promjenama.

Mutagenost:

Genetske toksikološke studije sa anastrozalom pokazuju da nije ni mutagen ni klastogen.

Reproduktivna toksičnost:

U reproduktivnoj studiji na mužjacima pacova, davane su oralne doze od 50 ili 400mg/l anastrozola kroz vodu za piće tokom 10 sedmica. Izmjerena je srednja koncentracija u plazmi od 44,4 (\pm 14,7) ng/ml i 165 (\pm 90) ng/ml respektivno. Učestalost parenja je bila smanjena u obje dozne grupe, dok je redukovan fertilitet primijećen samo u grupi sa dozom od 400mg/l. Redukovan fertilitet je bio prolaznog karaktera, obzirom da su svi parametri parenja i fertiliteta bili slični onima u kontrolnoj grupi nakon perioda od 9 sedmica po prestanku davanja supstance.

Oralna primjena anastrozola na ženkama pacova dovela je do visoke incidence infertiliteta pri doziranju 1 mg/kg/dan i povećala pred-implantacioni gubitak pri 0,02 mg/kg/dan. Ova dejstva javljala su se pri klinički relevantnim dozama. Ne može se isključiti dejstvo na ljude.

Ova dejstva bila su povezana sa farmakologijom smjese i potpuno su se povukla nakon 5 sedmica od prekidanja davanja lijeka.

Oralna primjena anastrozola na trudne ženke pacova i zečeva nije izazvala bilo kakva teratogena dejstva sa dozama do 1,0 odnosno 0,2 mg/kg/dan. Ona dejstva koja su uočena (uvećanje placente kod pacova i neuspjele trudnoće kod zečeva) povezane su sa farmakologijom smjese.

Preživljavanje legla kod pacova koji su dobijali 0,02 mg/kg/dan i više anastrozola (od 17. dana trudnoće do 22. dana nakon okota) bilo je ugroženo. Ova dejstva povezana su sa farmakološkim dejstvima smjese pri okotu. Nije bilo neželjenih dejstava na ponašanje ni na reproduktivnost prve generacije potomaka, koja se mogu pripisati liječenju majke anastrozalom.

Karcinogenost

Dvogodišnja studija onkogenosti na pacovima dovela je do povećanja incidence neoplazmi jetre i stromalnih polipa materice kod ženki, kao i adenoma tireoideje kod mužjaka pri visokim dozama (25 mg/kg/dan). Ove promjene javile su se pri dozama koje predstavljaju 100 puta veću izloženost u odnosu na onu koja se javlja kod primjene terapijskih doza kod ljudi, i smatraju se klinički irelevantnim za liječenje pacijenata anastrozalom.

Dvogodišnja studija onkogenosti na miševima dovela je do indukcije benignih tumora jajnika i poremećaj incidence limforetikularnih neoplazmi (manji broj histiocitnih sarkoma kod ženki i veći broj smrti usljed limfoma). Ove promjene smatraju se specifičnim dejstvima inhibicije aromataze kod miševa i klinički irelevantnim za liječenje pacijenata anastrozalom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenasa

Laktoza, monohidrat; skrob, kukuruzni; povidon; celuloza, mikrokristalna; natrijum-skrob, glikolat; Silicijum-dioksid, koloidni; magnezijum-stearat; talk; hipromeloza; Makrogol; titanijum-dioksid.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 5 godina.

Ne upotrebljavati lijek nakon isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati van domašaja djece.

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

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

PVC blister/aluminijumska folija:

28 tableta (2x14)

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju lijeka

Neiskorišteni lijek i materijal za bacanje treba odlagati u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje samo uz ljekarski recept

7. PROIZVOĐAČ LIJEKA

Administrativno sjedište

REMEDICA Ltd, Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Kipar

Proizvođač gotovog lijeka

REMEDICA Ltd, Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, 3056 Limassol, Kipar

8. NOSILAC DOZVOLE

FARMALOGIST ALLBIX d.o.o. Bijeljina, Stefana Dečanskog 258 76300 Bijeljina

9. BROJ I DATUM DOZVOLE:

Aremed 1mgx28, film tableta: 04-07.3-2-3447/23 od 07.05.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07.05.2024.godine