

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Anastraze 1mg  
filmom obložena tableta

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 1 mg anastrozola.  
Pomoćna supstanca: 65.78 mg laktoze u svakoj filmom obloženoj tableti.

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Anastraze 1mg su filmom obložene bijele, okrugle, obostrano ispupčene (bikonveksne) tablete sa utisnutim znakom "A1" na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

- Liječenje uznapređovalog karcinoma dojke kod žena u postmenopauzi s pozitivnim hormonskim receptorima.
- Dopunsko liječenje kod žena u postmenopauzi sa hormon pozitivnim - receptorima kod ranog invazivnog karcinoma dojke.
- Dopunsko liječenje kod žena u postmenopauzi sa hormon pozitivnim - receptorima kod ranog karcinoma dojke koje su već dobijale dopunsko liječenje sa tamoksifenom tokom 2 do 3 godine.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena doza anastrozola za odrasle uključujući starije pacijente je 1 filmom obložena tableta Anastraze 1mg jedan put dnevno.

Za žene u postmenopauzi kod ranog invazivnog karcinoma dojke sa pozitivnim hormonskim receptorima preporučeno trajanje dopunskog endokrinog liječenja je 5 godina.

##### *Posebne skupine pacijenata*

##### *Pedijatrijska populacija*

Primjena anastrozola kod djece i adolescenata se ne preporučuje zbog nedovoljno podataka o sigurnosti i efikasnosti (pogledati dio 4.4 i 5.1).

##### *Pacijenti sa oštećenom bubrežnom funkcijom*

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije anastrozol treba primjenjivati s oprezom (pogledati dio 4.4. i 5.2.).

##### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre*

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetre. Kod pacijenata sa umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre savjetuje se oprez (pogledati dio 4.4.).

##### Način primjene

Anastrozol se uzima peroralno.

### 4.3 Kontraindikacije

Anastraze 1mg je kontraindikovana kod:

- trudnica ili dojilja
- pacijentica sa poznatom preosjetljivošću na anastrozol ili bilo koji drugi pomoćni sastojak lijeka.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

#### Opšte napomene

Anastrozol se ne bi trebao primjenjivati kod žena prije menopauze. Menopauzu treba ustanoviti biohemijski (razine luteinizirajućeg hormona (LH), folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i/ili estradiola) kod svake pacijentice kod koje menopauzalni status nije sa sigurnošću utvrđen. Nema podataka koji bi podržali primjenu anastrozola i analoga LHRH.

Istovremena primjena tamoksifena ili terapija koje sadrže estrogen sa anastrozolum treba se izbjegavati jer može umanjiti njegovo farmakološko dejstvo (pogledati dio 4.5. i 5.1).

#### Učinci na gustoću kostiju

S obzirom da Anastraze 1mg snižava vrijednosti endogenog estrogena, to može da prouzrokuje smanjenje gustine kostiju uz moguće posljedično povećanje rizika od fraktura kostiju (pogledati dio 4.8.).

Žene koje imaju osteoporozu ili su u riziku od osteoporoze, trebale bi da se podvrgnu testu gustine kostiju na početku liječenja i poslije u redovnim vremenskim razmacima. Liječenje ili profilaksu osteoporoze treba početi ako se smatra potrebnom i pažljivo kontrolisati. Primjena posebnih terapija, npr. bisfosfonatima može zaustaviti dalji gubitak gustoće kostiju uzrokovan anastrozolum kod postmenopauzalnih žena i može se razmotriti (pogledati dio 4.8.).

#### Oštećenje jetre

Nije ispitivana primjena anastrozola kod pacijenata sa rakom dojke sa umjerenim do teškim oštećenjem jetre. Izloženost anastrozolu može se povećati kod ispitanika sa oštećenjem jetre (pogledati dio 5.2); potreban je oprez kod primjene anastrozola kod pacijenata sa umjerenim i teškim oštećenjem jetre (pogledati dio 4.2). Liječenje se treba zasnivati na procjeni odnosa koristi i rizika za svakog pacijenta posebno.

#### Oštećenje bubrega

Anastrozol nije ispitivan kod pacijenata sa rakom dojke sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Izloženost anastrozolu nije povećana kod ispitanika sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GRF < 30 ml/min, pogledati dio 5.2); potreban je oprez kod primjene anastrozola kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (pogledati dio 4.2).

#### Pedijatrijska populacija

Anastraze 1mg se ne preporučuje za liječenje djece, jer sigurnost i efikasnost nije potvrđena kod ove grupe pacijenata (pogledati dio 5.1).

Anastrozol se ne bi trebao primjenjivati kod dječaka sa deficijencijom hormona rasta uz liječenje hormonom rasta. U središnjem kliničkom ispitivanju nije dokazana efikasnost, a sigurnost nije utvrđena (pogledati dio 5.1). Pošto anastrozol smanjuje vrijednosti estradiola, anastrozol se ne smije primjenjivati kod djevojčica sa deficijencijom hormona rasta uz terapiju hormonom rasta. Podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene kod djece i adolescenata nisu dostupni.

Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem intolerancije galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoza-galaktoze ne bi trebali da koriste Anastraze 1mg.

### 4.5 Interakcije sa drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Anastrozol inhibira citohrom CYP 1A2, 2C8/9 i 3A4 *in vitro*. Klinička ispitivanja sa antipirinom i varfarinom

pokazala su da anastrozol u dozi od 1mg ne inhibira metabolizam antipirina i R- i S- varfarina u značajnoj mjeri, što ukazuje da istovremena primjena anastrozola sa drugim medicinskim proizvodima ne dovodi do značajnih interakcija posredstvom CYP enzima.

Posrednički enzimi koji utiču na metabolizam anastrozola nisu identificirani. Cimetidin, slab i nespecifični inhibitor CYP enzima, nije uticao na koncentracije anastrozola u plazmi. Učinak snažnih inhibitora CYP enzima nije poznat.

Pregled rezultata kliničkih ispitivanja nije potvrdio klinički značajne interakcije kod pacijenata koji su liječeni anastrozolum i koji su uz to primali druge često propisivane lijekove.

Nisu utvrđene klinički značajne interakcije sa bisfosfonatima (pogledati dio 5.1).

Treba izbjegavati istovremenu primjenu tamoksifena ili lijekova koji sadrže estrogen sa anastrozolum, jer oni poništavaju njegovo farmakološko dejstvo (pogledati dio 4.4 i 5.1).

#### **4.6 Trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka o upotrebi anastrozola kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale toksičnost po reprodukciju (pogledati dio 5.3). Anastrozol je kontraindikovano kod trudnica (pogledati dio 4.3).

##### Dojenje

Nema podataka o primjeni anastrozola tokom dojenja. Anastrozol je kontraindikovano kod dojilja (pogledati dio 4.3).

##### Plodnost

Učinci anastrozola na plodnost kod ljudi nisu istraženi. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (pogledati dio 5.3.).

#### **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama**

Anastrozol ima mali ili zanemariv uticaj na sposobnost vožnje i upravljanja mašinama. Međutim, astenija i uspavanost su se uočili tokom liječenja sa Anastraze 1mg, tako da bi trebao da postoji oprez za vrijeme vožnje i upravljanja mašinama dok traju ovi simptomi.

#### **4.8 Neželjena dejstva**

Sljedeća lista prikazuje neželjena dejstva iz kliničkih ispitivanja, post-marketinških istraživanja ili spontanih izvještaja. Ako nije drugačije navedeno, učestalost pojavljivanja je izračunata iz broja neželjenih dejstava prijavljenih u velikom kliničkom ispitivanju faze III kod 9366 žena u postmenopauzi s operabilnim rakom dojke koje su pet godina uzimale adjuvantnu terapiju (anastrozol, tamoksifen pojedinačno ili u kombinaciji; [ATAC] ispitivanje).

Neželjena dejstva su klasificirana prema učestalosti i organskim sistemima (SOC). Učestalost se definira po sljedećoj skali: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ), vrlo rijetko ( $<1/10\ 000$ ).

Najčešća prijavljena neželjena dejstva bila su glavobolja, navale vrućine, mučnina, osip, artralgiya, ukočenost zglobova, artritis i astenija.

##### Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: anoreksija

hiperkolesterolemija

Manje često: hiperkalcemija (sa ili bez povećanja paratiroidnih hormona)

##### Poremećaji nervnog sistema

Vrlo često: glavobolja

Često: pospanost  
sindrom karpalnog kanala\*

#### Vaskularni poremećaji

Vrlo često: navale vrućine

#### Poremećaji probavnog sistema

Vrlo često: mučnina  
Često: proljev  
povraćanje

#### Poremećaji jetre i žuči

Često: Povišene vrijednosti alkalne alanin aminotrasferaze i aspartat aminotrasferaze  
Manje često: Povišene vrijednosti gama-GT i bilirubina,  
hepatitis

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo često: osip  
Često: opadanje kose (alopecija)  
alergijske reakcije  
Manje često: urtikarija  
Rijetko: Erythema multiforme  
anafilaktoidna reakcija  
kožni vaskulitis (uključujući i neke prijave Henoch-Schonleinove purpura)\*\*  
Vrlo rijetko: Stevens-Johnsonov sindrom  
Angioedem

#### Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Vrlo često: artralgija/ukočenost zglobova artritis  
osteoporoza  
Često: bol u kostima  
bol u mišićima  
Manje često: stenozirajući tendosinovitis

#### Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke

Često: suhoća rodnice  
vaginalno krvarenje\*\*\*

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: astenija

\* Sindrom karpalnog kanala je kod pacijenata koji su primali anastrozol u kliničkim ispitivanjima bio učestaliji nego kod onih koji su uzimali tamoksifen. Međutim, većina tih događaja dogodila se kod bolesnika s postojećim faktorima rizika za razvoj ovog stanja.

\*\* S obzirom na to da kožni vaskulitis i Henoch-Schönleinova purpura nisu zabilježeni u ATAC ispitivanju, može se reći da je učestalost tih događaja je bila rijetka ( $\geq 0,01\%$  i  $<0,1\%$ ) na osnovu najlošije vrijednosti tačke procjene.

\*\*\* Vaginalno krvarenje se često prijavljuje, obično kod bolesnica s uznapredovalim rakom dojke tokom prvih nekoliko sedmica nakon prelaza s ranije hormonske terapije na anastrozol. Ako se krvarenje nastavi mora se razmotriti opravdanost daljnje terapije.

Tablica u nastavku prikazuje učestalost prethodno utvrđenih neželjenih dejstava u ATAC ispitivanju nakon praćenja od 68 mjeseci, bez obzira na uzroke, koja su zabilježena tokom uzimanja lijeka i do 14 dana nakon prestanka terapije.

Tablica 1 ATAC ispitivanje prethodno utvrđena neželjena dejstva

Neželjena dejstva	Anastrozol (N=3092)	Tamoksifen (N=3094)
Crvenilo u licu	1104 (35.7%)	1264 (40.9%)
Bol u zglobovima/ukočenost	1100 (35.6%)	911 (29.4%)
Poremećaji raspoloženja	597 (19.3%)	554 (17.9%)
Astenija	575 (18.6%)	544 (17.6%)
Mučnina i povraćanje	393 (12.7%)	384 (12.4%)
Frakture (prelomi)	315 (10.2%)	209 (6.8%)
Prelomi kičme, kuka ili ručnog zgloba/Colleove frakture	133 (4.3%)	91 (2.9%)
Prelom ručnog zgloba/Colleove frakture	67 (2.2%)	50 (1.6%)
Prelom kičme	43 (1.4%)	22 (0.7%)
Prelom 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%)
Bolest koronarnih arterija	25 (0.8%)	23 (0.7%)
Ishemija miokarda	22 (0.7%)	14 (0.5%)
Vaginalni iscjedak	109 (3.5%)	408 (13.2%)
Bilo kakav venski tromboembolijski događaj (ukupno)	87 (2.8%)	140 (4.5%)
Duboki venski tromboembolijski događaj uključujući emboliju pluća	48 (1.6%)	74 (2.4%)
Ishemijski cerebrovaskularni događaji	62 (2.0%)	88 (2.8%)
Karcinom endometrija	4 (0.2%)	13 (0.6%)

Stopa preloma od 22 na 1000 pacijenata/godina odnosno 15 na 1000 pacijenata/godina uočena je u grupi sa anastrozolom i u grupi sa tamoksifenom, nakon srednjeg praćenja od 68 mjeseci. Stopa preloma uočena za anastrozol je slična referentnom omjeru koji se izvijestio kod žena u postmenopauzi podudarnih godina. Incidenca osteoporoze je bila 10,5% kod pacijenata liječenih sa anastrozolom i 7,3% kod pacijenata liječenih sa tamoksifenom.

Nije određeno da li je stopa preloma i osteoporoze uočena u sadržaju ATAC studije kod pacijenata liječenih sa anastrozolom odraz protektivnog dejstva tamoksifena, specifičnog dejstva anastrozola ili oboje.

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava 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](http://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

Do danas postoji ograničeno kliničko iskustvo o slučajnom predoziranju. Kod studija na životinjama, anastrozol je pokazao nisku akutnu toksičnost.

U kliničkim studijama sa različitim doziranjem anastrozola kod zdravih muških dobrovoljaca kojima se davala pojedinačna doza do 60 mg i kod žena u postmenopauzi sa uznapredovalim karcinomom do 10 mg dnevno, ovakvo doziranje se dobro podnosilo. Pojedinačna doza anastrozola koja dovodi do životno ugrožavajućih simptoma, nije ustanovljena. Ne postoji specifični antidot i liječenje predoziranja je zbog toga simptomatsko.

U liječenju predoziranja, postoji mogućnosti da se razmotri nekoliko medicinskih produkata. Ako je pacijent svjestan, treba da se primjeni aktivni ugalj. Takođe, dijaliza može biti od koristi, s obzirom da se anastrozol ne veže u velikoj mjeri za proteine. Takođe su indikovane opšte suportivne mjere, uključujući čestu kontrolu i nadzor vitalnih znakova i pažljivo praćenje pacijenta.

### 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

#### 5.1 Farmakodinamske karakteristike

**Farmakoterapijska grupa:** inhibitor enzima

**ATC:** L02BG03

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički efekti

Anastrozol je potentan i visoko selektivan nesteroidni inhibitor aromataze. Kod žena u postmenopauzi, u perifernim tkivima estradiol se primarno proizvodi putem konverzije androstenediona u estron pomoću aromataza enzimskog kompleksa. Estron se na kraju pretvara u estradiol. Pokazalo se da smanjenje nivoa cirkulišućeg estradiola u plazmi ima blagotvoran učinak kod žena sa karcinomom dojke. Koristeći visoku senzitivnu oglednu metodu, pokazalo se kod žena u menopauzi da anastrozol u dnevnoj dozi od 1 mg smanjuje nivo estradiola za više od 80%.

Anastrozol nema progestogeno, androgeno ili estrogeno dejstvo.

Dnevne doze anastrozola do 10 mg nemaju dejstvo na stvaranje kortizola ili aldosterona, mjereno prije i poslije ACTH provokacijskog testa. Radi toga se tokom terapije sa anastrozalom ne zahtijeva dodatno liječenje sa kortikosteroidima.

#### Klinička efikasnost i sigurnost

#### *Uznapredovali karcinom dojke*

#### *Prva linija terapije kod žena u postmenopauzi s uznapredovalim karcinomom dojke*

Dva dvostruko slijepa, kontrolirana klinička ispitivanja sličnog dizajna (ispitivanje 1033IL/0030 i ispitivanje 1033IL/0027), su provedena kako bi se procijenila djelotvornost anastrozola u usporedbi s tamoksifenom kao prva linija terapije u lokalno uznapredovalom ili metastatskom karcinomom dojke kod žena u postmenopauzi s pozitivnim hormonskim receptorima ili nepoznatim receptorskim statusom. Ukupno 1021 pacijentica je randomizirano u grupu koja je primala 1mg anastrozola jednom dnevno odnosno u grupu koja je primala 20 mg tamoksifena jednom dnevno.

Primarni ishodi u oba ispitivanja su bili vrijeme do progresije tumora, stopa objektivnog tumorskog odgovora i sigurnost primjene.

Primarni ishodi ispitivanja 1033IL/0030 su pokazali da anastrozol ima statistički značajnu prednost u odnosu na tamoksifen u proteku vremena do progresije tumora (omjer rizika (HR) 1,42, 95% interval pouzdanosti (CI) [1,11, 1,82], medijan vremena do progresije 11,1 za anastrozol i 5,6 mjeseci za tamoksifen, P = 0,006); stopa objektivnog tumorskog odgovora je bila slična za anastrozol i tamoksifen.

Ispitivanje 1033IL/0027 je pokazalo da anastrozol i tamoksifen imaju slične stope objektivnog tumorskog odgovora i vrijeme do progresije tumora.

Rezultati iz sekundarnih ishoda su suportivni primarnim ishodima efikasnosti. Bilo je premalo smrtnih slučajeva tokom liječenja u oba ispitivanja da bi došli do pouzdanih zaključaka o razlikama u ukupnom preživljavanju.

*Druga linija terapije kod žena u postmenopauzi s uznapredovalim karcinomom dojke*

Učinak anastrozola se pratio u dva kontrolirana klinička ispitivanja (ispitivanje 0004 i ispitivanje 0005) kod žena u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke koje su imale progresiju bolesti nakon terapije tamoksifenom kod uznapredovalog raka dojke ili ranog stadija raka dojke. Ukupno 764 pacijentice su randomizirane u grupu koja je primala 1 mg ili 10 mg anastrozola jednom dnevno odnosno u grupu koja je primala 40 mg megestrol acetata četiri puta dnevno.

Vrijeme do progresije bolesti i stopa objektivnog odgovora na liječenje su bili varijable primarnih ishoda djelotvornosti. Stopa produljenja (više od 24 sedmice) stabilne bolesti, stopa progresije i preživljavanje su također izračunati. U oba ispitivanja nije bilo značajne razlike između tretmana s obzirom na bilo koji od parametara djelotvornosti.

*Adjuvantno liječenje ranog invazivnog karcinoma dojke s pozitivnim hormonskim receptorima*

U velikoj kliničkoj studiji faze III koja se provodila kod 9366 žena u postmenopauzi sa operabilnim karcinomom dojke liječenih tokom 5 godina (pogledati niže), anastrozol je pokazao da je statistički nadmoćniji nego tamoksifen u preživljavanju bez bolesti. Veća korisnost je uočena kod preživljavanja bez bolesti u korist anastrozola u poređenju sa tamoksifenom za predvidivo definisanu populaciju pozitivnu na hormonske receptore.

Tablica 2 Sažetak ishoda ATAC studije: završna analiza nakon 5-godišnjeg liječenja

Ishodi djelotvornosti	Broj događaja (učestalost)			
	Ukupno liječena populacija (ITT)		Status tumora s pozitivnim hormonskim receptorima	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoksifen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoksifen (N=2598)
Preživljavanje bez znakova bolesti <sup>a</sup>	575 (18.4)	651 (20.9)	424 (16.2)	497 (19.1)
Omjer rizika	0.87		0.83	
95%-tni interval pouzdanosti	0.78 - 0.97		0.73 - 0.94	
p -vrijednost	0.0127		0.0049	
Preživljavanje bez metastaza <sup>b</sup>	500 (16.0)	530 (17.0)	370 (14.1)	394 (15.2)
Omjer rizika	0.94		0.93	
95% -tni interval pouzdanosti	0.83 - 1.06		0.80 - 1.07	
p -vrijednost	0.2850		0.2838	
Vrijeme do povratka bolesti <sup>c</sup>	402 (12.9)	498 (16.0)	282 (10.8)	370 (14.2)
Omjer rizika	0.79		0.74	
95% -tni interval pouzdanosti	0.70 - 0.90		0.64 - 0.87	
p -vrijednost	0.0005		0.0002	
Vrijeme do javljanja udaljenih metastaza <sup>d</sup>	324 (10.4)	375 (12.0)	226 (8.6)	265 (10.2)

Omjer rizika	0.86		0.84	
95% -tni interval pouzdanosti	0.74 - 0.99		0.70 - 1.00	
p -vrijednost	0.0427		0.0559	
Javljanje primarnog tumora u kontralateralnoj dojci	35 (1.1)	59 (1.9)	26 (1.0)	54 (2.1)
Omjer vjerovatnosti	0.59		0.47	
95% -tni interval pouzdanosti	0.39 - 0.89		0.30 - 0.76	
p -vrijednost	0.0131		0.0018	
Krajnje/ukupno preživljavanje <sup>e</sup>	411 (13.2)	420 (13.5)	296 (11.3)	301 (11.6)
Omjer rizika	0.97		0.97	
95% -tni interval pouzdanosti	0.85 - 1.12		0.83 - 1.14	
p -vrijednost	0.7142		0.7339	

- Preživljavanje bez bolesti uključuje sve povratne događaje bolesti i definiše se kao vrijeme do prvog lokalnog povratka bolesti, prvog javljanja ili kontralateralnog karcinoma dojke, pojava udaljenih metastaza ili krajnje smrtni ishod (zbog bilo kog razloga).
- Preživljavanje bez metastaza se definiše kao vrijeme do prvog javljanja udaljenih metastaza ili krajnje smrtni ishod (zbog bilo kog razloga).
- Vrijeme do povratka bolesti se definiše kao vrijeme do prvog lokalnog povratka bolesti, prva pojava kontralateralnog karcinoma dojke, pojava udaljenih metastaza ili smrti zbog karcinoma dojke.
- Vrijeme do javljanja udaljenih metastaza se definiše kao vrijeme do prve pojave udaljenih metastaza ili smrti zbog karcinoma dojke.
- Broj (%) pacijenata koji su umrli.

Kombinacija anastrozola i tamoksifena nije pokazala bolju djelotvornost u poređenju sa tamoksifenom kod svih pacijentica, kao i kod pacijentica s pozitivnim hormonskim receptorima, stoga je ova linija liječenja isključena iz ispitivanja.

Nakon medijana od 10 godina, dugoročno poređenje učinka liječenja anastrozolom u odnosu na tamoksifen je potvrdilo rezultate prethodnih analiza.

Adjuvantno liječenje ranog invazivnog raka dojke s pozitivnim hormonskim receptorima kod pacijentica na adjuvantnom liječenju tamoksifenom

U III fazi kliničke studije (ABCSG 8) koja se provodila kod 2579 žena u postmenopauzi sa hormon - pozitivnim receptorima ranog karcinoma dojke koje su bile podvrgnute hirurškom zahvatu sa ili bez kasnije radioterapije, ali bez hemoterapije (pogledati niže), zamjena tamoksifena sa anastrozolom nakon 2-godišnjeg adjuvantnog liječenja sa tamoksifenom bila je statistički bolja u pogledu preživljavanja bez bolesti u poređenju sa terapijom sa tamoksifenom nakon medijana praćenja od 24 mjeseca.

Tablica 3 ABCSG 8 Sažetak ishoda i rezultata studije

Ishodi učinkovitosti studije	Broj događaja (učestalost)	
	Anastrozol (N=1297)	Tamoksifen (N=1282)
Preživljavanje bez bolesti	65 (5.0)	93 (7.3)
Omjer rizika	0.67	



95% -tni interval pouzdanosti	0.49 - 0.92	
p -vrijednost	0.014	
Vrijeme do bilo kakvog povratka bolesti	36 (2.8)	66 (5.1)
Omjer rizika	0.53	
95% -tni interval pouzdanosti	0.35 - 0.79	
p -vrijednost	0.002	
Vrijeme do pojave udaljenih metastaza	22 (1.7)	41(3.2)
Omjer rizika	0.52	
95% -tni interval pouzdanosti	0.31 - 0.88	
p-vrijednost	0.015	
Pojava primarnog tumora u kontralateralnoj dojci	7 (0.5)	15 (1.2)
Omjer vjerovatnosti	0.46	
95% -tni interval pouzdanosti	0.19 - 1.13	
p -vrijednost	0.090	
Krajnje/ukupno preživljavanje	43 (3.3)	45 (3.5)
Omjer rizika	0.96	
95% -tni interval pouzdanosti	0.63 - 1.46	
p -vrijednost	0.840	

Dva daljnja slična ispitivanja (GABG/ARNO 95 i ITA) u kojima su pacijentice bile operirane i primale kemoterapiju, kao i kombinirana analiza ispitivanja ABCSG 8 i GABG/ARNO 95, potvrđuju ove rezultate.

Sigurnost primjene anastrozola u ova tri ispitivanja je u skladu s poznatom sigurnošću primjene kod žena u postmenopauzi s ranim stadijem karcinoma dojke s pozitivnim hormonskim receptorima.

#### Gustoća kostiju (BMD)

U kliničkom ispitivanju faze III/IV (ispitivanje anastrozola sa bisfosfonatom risedronatom - SABRE), 234 žene u postmenopauzi s karcinomom dojke u ranom stadiju koji je bio pozitivan na hormonske receptore podijeljene su u grupe s niskim, umjerenim i visokim rizikom za frakture. Liječene su anastrozolom 1 mg/dan. Primarni parametar djelotvornosti bila je analiza gustoće koštane mase lumbalnih kralježaka uz upotrebu DEXA skeniranja. Sve pacijentice su primale kalcij i vitamin D. Pacijentice u grupi niskog rizika primale su samo anastrozol (n=42), pacijentice u grupi umjerenog rizika randomizirane su da primaju anastrozol i risedronat 35 mg jednom sedmično (n=77) ili anastrozol i placebo (n=77), dok su pacijentice u grupi visokog rizika primale anastrozol i risedronat 35 mg jednom sedmično (n=38). Primarni ishod ispitivanja bio je promjena gustoće koštane mase lumbalnih kralježaka nakon 12 mjeseci liječenja.

Glavna 12-mjesečna analiza pokazala je da pacijentice s postojećim umjerenim do visokim rizikom za frakture ne pokazuju smanjenje koštane mase (procjenom gustoće koštane mase lumbalnih kralježaka uz upotrebu DEXA skeniranja) uzimanjem anastrozola 1mg dnevno u kombinaciji s risedronatom 35 mg jednom sedmično.

Pored toga, statistički neznačajno smanjenje BMD uočeno je u grupi niskog rizika koja je primala samo anastrozol 1 mg/dan. Ovi rezultati se vide u sekundarnoj varijabli djelotvornosti kao promjena u odnosu na polazne vrijednosti ukupne BMD kuka nakon 12 mjeseci.

Ispitivanje ukazuje da bi se bisfosfonati mogli koristiti u prevenciji mogućeg gubitka koštane mase kod žena u postmenopauzi s ranim karcinomom dojke koje se liječe anastrozolum.

#### Pedijatrijska populacija

Anastrozol nije indiciran za liječenje kod djece i adolescenata. Nije utvrđena djelotvornost lijeka u pedijatrijskoj populaciji (pogledati niže). Broj liječene djece je bio premalen da bi dao uvjerljive rezultate o sigurnosti primjene. Nema dostupnih podataka o rezultatima dugoročnog liječenja anastrozolum kod djece i adolescenata (pogledati dio 5.3.).

EMA (Evropska agencija za lijekove) se odrekla obaveze prilaganja rezultata ispitivanja anastrozola na jednoj ili nekoliko podgrupa pedijatrijske populacije - niskog rasta zbog nedostatka hormona rasta, testotoksikoze, ginekomastije i McCune-Albrightovog sindroma (pogledati dio 4.2.).

#### Niski rast zbog nedostatka hormona rasta

Randomiziranim, dvostruko slijepim, multicentričnim ispitivanjem promatrana su 52 dječaka u pubertetu (dobi od 11 - 16 godina uključivo) s nedostatkom hormona rasta liječenih 12 do 36 mjeseci anastrozolum 1 mg dnevno ili placebo u kombinaciji s hormonom rasta. Samo je 14 ispitanika završilo uzimanje anastrozola kroz 36 mjeseci.

Nije bilo statistički značajne razlike između placeba i parametara koji se odnose na rast ili predviđenu visinu za odrasle, visinu, SDS visine (eng. standard deviation score) i brzinu rasta.

Nisu dostupni rezultati postignute visine ispitanika. Iako je broj liječene djece bio premalen da bi dao vjerodostojne zaključke o sigurnosti, uočena je povećana stopa fraktura i smanjenje mineralne gustoće kostiju uz primjenu anastrozola u poređenju s placebo.

#### Testotoksikoza

Provedeno je otvoreno, neupoređeno, multicentrično ispitivanje na 14 muških bolesnika (u dobi od 2 do 9 godina) s nasljednim preuranjenim pubertetom (samo muški potomci), poznatim kao testotoksikoza. Pacijenti su liječeni anastrozolum i bicalutamidom u kombinaciji. Primarni cilj je bio odrediti djelotvornost i sigurnost ove kombinacije u razdoblju od 12 mjeseci. 13 od 14 bolesnika završilo je liječenje kombinacijom kroz 12 mjeseci (jedan bolesnik je izgubljen u periodu praćenja ispitivanja). Nije bilo značajne razlike u brzini rasta nakon 12 mjeseci liječenja u odnosu na brzinu rasta praćenu tokom 6 mjeseci prije početka ispitivanja.

#### Ispitivanje ginekomastije

Ispitivanje 0006 je randomizirano ispitivanje, dvostruko slijepo, multicentrično, na 82 dječaka u pubertetu (u dobi 11-18 godina uključivo) s ginekomastijom koja je trajala više od 12 mjeseci. Pacijenti su liječeni dozom od 1 mg anastrozola dnevno ili placebo do 6 mjeseci.

Nije primijećena značajna razlika u broju bolesnika koji su imali 50% ili veće smanjenje ukupnog volumena dojke nakon 6 mjeseci liječenja anastrozolum 1 mg ili placebo.

Ispitivanje 0001 je bilo otvoreno, više-dozno farmakokinetičko ispitivanje uzimanja anastrozola 1 mg dnevno u 36 dječaka u pubertetu s ginekomastijom u trajanju manjem od 12 mjeseci.

Sekundarni cilj ispitivanja je bio utvrditi udio bolesnika s najmanje 50%-tnim smanjenjem volumena obje dojke u odnosu na početnu vrijednost, u periodu između prvog dana i nakon 6 mjeseci liječenja, kao i podnošljivost i sigurnost primjene u bolesnika. Nakon 6 mjeseci u 56% (20/36) dječaka uočeno je smanjenje ukupnog volumena dojki za 50% ili više.

#### Ispitivanje u djevojčica s McCune-Albright sindromom

Ispitivanje 0046 je bilo internacionalno, multicentrično, otvoreno ispitivanje uzimanja anastrozola u 28 djevojčica (u dobi od 2 do 10 godina uključivo) s McCune-Albright sindromom (MAS). Glavni je cilj bio provjeriti sigurnost i djelotvornost anastrozola u dozi od 1 mg dnevno u bolesnica s MAS-om. Ispitivanje djelotvornosti liječenja se temeljilo na udjelu bolesnica koje su ispunjavale definirane kriterije koji su se odnosili na vaginalno krvarenje, starost kostiju i brzinu rasta.

Nije bilo statistički značajne promjene u učestalosti broja dana s vaginalnim krvarenjem tokom liječenja.

Nije bilo klinički značajnih promjena u spolnoj zrelosti prema Tanneru, srednjoj vrijednosti volumena ovarija ili srednjoj vrijednosti volumena uterusa. Nije bilo statistički značajne promjene u omjeru 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 razdoblje 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 Farmakokinetičke karakteristike

### Apsorpcija

Apsorpcija anastrozola je brza i vršak koncentracije u plazmi tipično se javlja nakon 2 sata od doziranja (u uslovima na tašte). Unos hrane blago smanjuje stopu apsorpcije, ali nema uticaj na veličinu apsorpcije. Ne očekuje se da će mala promjena brzine apsorpcije rezultirati klinički značajnim učinkom na koncentracije u plazmi u dinamičkoj ravnoteži (steady-state) tokom doziranja anastrozol tableta jedan put na dan. Prosječno 90% do 95% koncentracija anastrozola u stanju dinamičke ravnoteže (steady-state) se postiže nakon 7 dana, a akumulacija je trostruka do četverostruka. Nema podataka o vremenskoj ili doznoj zavisnosti farmakokinetičkih parametara anastrozola. Farmakokinetika anastrozola je neovisna o godinama kod žena u postmenopauzi.

### Distribucija

Samo 40% anastrozola se vezuje za protein plazme.

### Eliminacija

Anastrozol se sporo eliminira sa poluvremenom eliminacije u plazmi od 40 do 50 sati. Anastrozol se intenzivno metabolizira kod žena u postmenopauzi sa manje od 10% doze koja se izlučuje u nepromijenjenom obliku unutar 72 sata. Metabolizam anastrozola se odvija putem N-dealkilacije, hidroksilacije i glukuronidacije. Metaboliti se uglavnom izlučuju putem urina. Triazol, koji je glavni metabolit u plazmi, ne inhibira aromatazu.

### Oštećenje bubrega ili jetre

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 promatrane 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 kod dobrovoljaca s teškim oštećenjem bubrega (GFR  $< 30$  ml/min) u ispitivanju 1033IL/0018, što je u skladu s činjenicom da se anastrozol eliminira prvenstveno metaboliziranjem. Koncentracije u plazmi promatrane 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 s oprezom (pogledati dijelove 4.2. i 4.4.).

### Pedijatrijska populacija

Kod dječaka s pubertetskom ginekomastijom (10 do 17 godina), anastrozol je brzo apsorbiran i široko distribuiran, ali sporo eliminiran (poluživot eliminacije oko dva dana). Klirens anastrozola bio je niži kod djevojčica (3-10 godina) nego kod starijih dječaka i duža je izloženost lijeku. Anastrozol se kod djevojčica široko distribuira, ali sporo eliminira.

## 5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne potvrđuju posebnu opasnost za ljude na osnovu rezultata konvencionalnih ispitivanja o sigurnosti primjene, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenom potencijalu i reproduktivnoj toksičnosti za navedenu populaciju.

### Akutna toksičnost

Kod studija na životinjama, toksičnost se vidjela samo pri visokim dozama. U studijama akutne toksičnosti

u glodavaca, srednja letalna doza bila je veća od 100 mg/kg/dan ako je primjenjivana oralno, odnosno 50 mg/kg/dan ukoliko je primjenjivana intraperitonealno. U studijama akutne toksičnosti u pasa srednja letalna doza kod oralne primjene bila je veća od 45 mg/kg/dan.

#### Hronična toksičnost

U ispitivanjima na životinjama štetni učinci su uočeni samo kod primjene visokih doza. Istraživanja toksičnosti višestrukih doza ispitivana su u štakora i pasa. U istraživanjima toksičnosti anastrozola nisu ustanovljene doze bez učinka, no učinci uočeni pri niskim (1 mg/kg/dan) i srednjim (3 mg/kg/dan u psa; 5 mg/kg/dan u štakora) dozama povezani su ili s farmakološkim karakteristikama anastrozola ili s njegovim djelovanjem na enzime i nisu bili popraćeni značajnim toksičnim ili degenerativnim promjenama.

#### Mutagenost

Genetska toksikološka istraživanja pokazuju da anastrozol nije mutagen niti klastogen.

#### Reproduktivna toksičnost

U ispitivanju plodnosti muških mladunaca štakora odvojenih od majki davano je 50 ili 400 mg/l anastrozola oralno, u vodi za piće kroz 10 sedmica. Izmjerene prosječne koncentracije u plazmi bile su 44,4 ( $\pm 14,7$ ) ng/ml odnosno 165 ( $\pm 90$ ) ng/ml. U obje dozne grupe uočen je štetan utjecaj na indekse parenja, dok je evidentno smanjena plodnost uočena samo uz dozu od 400 mg/l. Smanjenje je bilo prolazno i svi su parametri plodnosti i parenja bili slični vrijednostima iz kontrolne grupe nakon 9 sedmica oporavka bez primjene lijeka.

Oralna primjena anastrozola kod ženki pacova proizvodila je visoku incidencu neplodnosti sa dozom od 1mg/kg/dan i povećan pre-implantacijski gubitak pri dozi od 0.02 mg/kg/dan. Ova dejstva se viđaju kod klinički primjenjivih, relevantnih doza. Učinak na ljude se ne može isključiti. Ovi učinci su bili povezani sa farmakologijom aktivnih sastojaka i u potpunosti su se povukli nakon 5 sedmica od prestanka terapije.

Oralna primjena anastrozola kod skotnih pacova i zečeva nije prouzrokovala teratogeni učinak pri dozama od 1.0 i 0.2 mg/kg/dan. Učinci koji su se uočili (uvećanje placente kod pacova i neuspjela trudnoća kod zečeva) su bili povezani sa farmakologijom aktivnih sastojaka.

Preživljavanje mladunčadi pacova koji su primali anastrozol od 0.2 mg/kg/dan i više (od dana 17 trudnoće do dana 22 nakon porođaja) je bilo kompromitovano. Ovi učinci su bili povezani sa farmakološkim dejstvom same aktivne supstance nakon porođaja. Nije bilo negativnih učinaka na ponašanje ili reproduktivne performanse prve generacije mladunaca koje bi se mogle povezati sa liječenjem majki anastrozolum.

#### Kancerogenost

Dvogodišnje istraživanje kancerogenosti na štakorima pokazalo je porast incidencije jetrenih neoplazmi i polipa maternice u ženki te tireoidnih adenoma u mužjaka samo kod primjene visokih doza anastrozola (25mg/kg/dan). Ove promjene pojave su se kod primjene doza 100 puta većih od terapijskih i nisu klinički značajne.

U dvogodišnjem istraživanju kancerogenosti na miševima zabilježena je indukcija benignih tumora jajnika te promjene u incidenciji limforetikularnih neoplazmi (manje histiocitnih sarkoma u ženki i porast smrtnosti od limfoma). Ove se promjene pripisuju specifičnom efektu inhibicije aromataze u miševa i nisu klinički značajne za liječenje bolesnika anastrozolum.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih supstanci**

*Jezero tablete:* laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, natrij skrob tipa glikolata A, magnezij stearat, bezvodna koloidalna silka, hidroksipropilceluloza

*Omot tablete:*

Opadri II bijeli sadrži: laktoza monohidrat, hipromeloza, makrogol 4000, titanijum dioksid E 171.

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nisu primjenljive.

## **6.3 Rok trajanja**

3 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

PVC/aluminijum blister

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

## **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara**

PVC/aluminijum blister:

Veličina pakovanja: 28 filmom obloženih tableta.

## **6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Bilo koji lijek ili otpadni materijal bi se trebao odložiti u skladu sa lokalnim preporukama.

## **6.7 Režim izdavanja**

Rp - Lijek se izdaje na ljekarski recept

## **7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

## **IME I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

## **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)**

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben, Njemačka

## **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Anastraze 1mg filmom obložena tableta, 28 filmom obloženih tableta u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-3326/22 od 10.11.2023.

## **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA**

10.11.2023.