

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Armotraz 1 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 1 mg anastrozola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 16 mg laktoze hidrata i 16 mg laktoze, bezvodne.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Armotraz 1 mg su bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Armotraz je indiciran za:

- Liječenje uznapredovalog raka dojke pozitivnih hormonskih receptora kod bolesnica u postmenopauzi.
- Adjuvantno liječenje bolesnica u postmenopauzi koje imaju invazivni rak dojke u ranoj fazi s pozitivnim hormonskim receptorima.
- Adjuvantno liječenje raka dojke u ranoj fazi s pozitivnim hormonskim receptorima kod bolesnica u postmenopauzi koje su primale adjuvantnu terapiju tamoksifenom dvije do tri godine.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Za rani stadij bolesti preporučeno trajanje adjuvantnog endokrinog liječenja je 5 godina.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena Armotraza za liječenje djece i adolescenata jer nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti u toj dobnoj skupini (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnica s blago do umjereno narušenom funkcijom bubrega ne preporučuje se prilagodba doze. U bolesnica s teško narušenom funkcijom bubrega, Armotraz se mora primjenjivati s posebnim oprezom (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnica s blago narušenom funkcijom jetre ne preporučuje se prilagodba doze. Oprez se preporučuje u bolesnica s umjereno do teško narušenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Armotraz se uzima kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Armotraz je kontraindiciran:

- u trudnica i dojilja
- u bolesnica s poznatom preosjetljivošću na anastrozol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Armotraz se ne smije primjenjivati kod žena u premenopauzi. Menopauzu je potrebno utvrditi biokemijski (luteinizirajući hormon [LH], folikulostimulirajući hormon [FSH], i/ili razine estradiola) u svake bolesnice u koje postoji dvojba u svezi s menopauzalnim statusom. Nema podataka koji bi poduprli primjenu anastrozola s LHRH analogima.

Liječenje tamoksifenom ili lijekovima koji sadrže estrogen ne smije se provoditi istodobno s Armotrazom jer bi se time moglo umanjiti njegovo farmakološko djelovanje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Utjecaj na mineralnu gustoću kostiju

S obzirom da Armotraz snižava razinu cirkulirajućeg estrogena, on može uzrokovati smanjenje mineralne gustoće kostiju, što za posljedicu može imati povećanje rizika od prijeloma (vidjeti dio 4.8.).

U žena s osteoporozom ili rizikom od osteoporoze, potrebno je na početku liječenja i u redovitim intervalima mjeriti gustoću kostiju. Liječenje ili profilaksu osteoporoze valja započeti na odgovarajući način te pažljivo pratiti. Primjenom specifičnih lijekova, npr. bisfosfonata, može se zaustaviti daljnje smanjenje mineralne gustoće kostiju uzrokovano

Armotrazom u žena u postmenopauzi, te stoga treba razmotriti njihovu upotrebu (vidjeti dio 4.8.).

Oštećenje funkcije jetre

Armotraz nije bio ispitivan u bolesnica s rakom dojke koje imaju umjerno ili teško oštećenje funkcije jetre. Izloženost anastrozolu može biti povećana u bolesnica s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2.); Armotraz se mora primjenjivati s oprezom u bolesnica s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2.). Liječenje je potrebno provoditi na temelju ocjene omjera koristi i rizika za svaku pojedinu bolesnicu.

Oštećenje funkcije bubrega

Armotraz nije bio ispitivan u bolesnica s rakom dojke koje imaju teško oštećenje funkcije bubrega. Izloženost anastrozolu nije povećana u bolesnica s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GRF<30 ml/min, vidjeti dio 5.2.); Armotraz se mora s oprezom primjenjivati u bolesnica s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

Primjena Armotraza se ne preporučuje kod djece i adolescenata jer sigurnost primjene i djelotvornost u toj dobnoj skupini još nije utvrđena (vidjeti dio 5.1.).

Armotraz se ne smije primjenjivati kao dodatak liječenju hormonima rasta kod dječaka s nedostatkom hormona rasta. U pivotalnoj kliničkoj studiji djelotvornost nije dokazana, a sigurnost primjene nije utvrđena (vidjeti dio 5.1.).

S obzirom da anastrozol smanjuje razinu estradiola, Armotraz se ne smije primjenjivati kod djevojčica s nedostatkom hormona rasta, kao dodatak liječenju hormonima rasta.

Dugoročni podaci o sigurnosti primjene kod djece i adolescenata nisu dostupni.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Anastrozol inhibira CYP enzime: 1A2, 2C8/9 i 3A4 *in vitro*. Klinička ispitivanja s antipirinom i varfarinom su pokazala da anastrozol u dozi od 1 mg nije značajno inhibirao metabolizam antipirina i R- i S-varfarina, što ukazuje da pri istodobnoj primjeni Armotraza s drugim lijekovima nisu vjerojatne klinički značajne interakcije posredovane citokromom P450.

Metabolizam anastrozola posredovan enzimima nije bio utvrđen. Cimetidin, slabi, nespecifični inhibitor CYP enzima, nije imao utjecaj na plazmatske koncentracije anastrozola. Utjecaj snažnih inhibitora CYP-a nije poznat.

Pregledom baza podataka o sigurnosti primjene lijeka u kliničkim ispitivanjima nisu uočeni dokazi klinički značajnih interakcija u bolesnica koje su uz anastrozol uzimale i druge uobičajeno propisivane lijekove.

Nisu utvrđene klinički značajne interakcije pri istodobnoj uporabi s bisfosfonatima (vidjeti dio 5.1.).

Lijekovi koji sadrže tamoksifen ili estrogen se ne smiju uzimati istodobno s Armotrazom, jer bi se time poništilo njegovo farmakološko djelovanje (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni Armotraza u trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Armotraz je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3.).

Dojenje

Nema podataka o primjeni Armotraza tijekom dojenja. Armotraz je kontraindiciran u dojlja (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost

Učinci Armotraza na plodnost u ljudi nisu istraživani. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Armotraz ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada sa strojevima. Ipak, prilikom primjene anastrozola prijavljena je nuspojava astenije i somnolencije, te je potreban oprez pri upravljanju motornim vozilima ili strojevima ukoliko se jave navedene nuspojave.

4.8. Nuspojave

Sljedeća tablica predstavlja nuspojave iz kliničkih studija, studija nakon stavljanja lijeka u promet i spontaniz izvješća. Ukoliko nije drugačije navedeno, sljedeće kategorije učestalosti nuspojave su izračunate iz broja štetnih događaja prijavljenih u velikom ispitivanju faze III provedenom na 9366 bolesnica u postmenopauzi s operabilnim rakom dojke koje su adjuvantno liječene u trajanju od 5 godina (eng. *the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC] study*):

Nuspojave su klasificirane prema učestalosti i organskim sustavima (eng. *System Organ Class, SOC*). Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Najčešće prijavljivane nuspojave su bile glavobolja, naleti vrućine, mučnina, osip, artralgijska, ukočenost zglobova, artritis i astenija.

Tablica 1: Nuspojave prema organskim sustavima i učestalosti

Klasifikacije organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Anoreksija Hiperkolesterolemija
	Manje često	Hiperkalcemija (sa ili bez povišene razine paratireoidnog hormona)
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja
	Često	Somnolencija Sindrom karpalnog kanala* Poremećaji osjeta (uključujući paresteziju, gubitak osjeta okusa, promjene osjeta okusa)
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	Naleti vrućine
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina
	Često	Proljev Povraćanje
Poremećaji jetre i žuči	Često	Porast alkalne fosfataze, alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze
	Manje često	Porast gama-GT i bilirubina Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Osip
	Često	Prorjeđivanje kose (alopecija) Alergijske reakcije
	Manje često	Urtikarija
	Rijetko	Eritema multiforme Anafilaktoidna reakcija Kožni vaskulitis (uključujući pojedina izvješća o Henoch-Schönlein purpuri)**
	Vrlo rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom Angioedem

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Artralgija/ukočenost zglobova Artritis Osteoporoza
	Često	Bolovi u kostima Mialgija
	Manje često	Škljocajući prst (“trigger finger”)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Suhoća rodnice Krvarenje iz rodnice***
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Astenija

*Izvešća o sindromu karpalnog kanala su u većem broju bila prijavljena kod bolesnica koje su u kliničkim ispitivanjima dobivale anastrozol, u odnosu na one koje su dobivale tamoksifen. Ipak, u većini slučajeva se radilo o bolesnicama koje su imale uočljive faktore rizika za razvoj ovog stanja.

**S obzirom da kožni vaskulitis i Henoch-Schönlein purpura nisu bile primijećene u studiji ATAC, kategorija učestalosti za ove događaje se može smatrati kao „rijetka“ ($\geq 0,01\%$ i $<0,1\%$) temeljeno na najlošijoj procijenjenoj vrijednosti.

*** Opisane su česte pojave krvarenja iz rodnice, uglavnom u bolesnica s uznapredovalim rakom dojke tijekom prvih nekoliko tjedana nakon prelaska s postojećega hormonskog liječenja na liječenje anastrozolum. Ako se krvarenje nastavi, potrebne su daljnje pretrage.

Donja tablica prikazuje podatke o učestalosti unaprijed određenih štetnih događaja u ATAC kliničkom ispitivanju, neovisno o uzroku, prijavljenih kod bolesnica tijekom uzimanja trojne terapije, kao i tijekom 14 dana nakon prestanka uzimanja trojne terapije. Medijan perioda praćenja u ATAC studiji bio je 68 mjeseci.

Tablica 2: Unaprijed određeni štetni događaji u ATAC studiji

Štetni događaji	Anastrozol N=3092	Tamoksifen N=3094
Naleti vrućine	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Bolovi u zglobovima/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%)
Prijelomi kostiju	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Prijelomi kralježnice, kuka ili ručnog zgloba/ Colles prijelomi	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Prijelomi ručnog zgloba/Colles prijelomi	67 (2,2%)	50 (1,6%)

Prijelomi kralježnice	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Prijelomi kuka	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Katarakte	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Vaginalno krvarenje	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Ishemijska kardiovaskularna bolest	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%)
Venski tromboembolijski događaj, bilo koje vrste	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Duboka venska tromboza uključujući plućnu emboliju	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ishemijski cerebrovaskularni događaji	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Karcinom endometrija	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Nakon medijana praćenja od 68 mjeseci, stopa prijeloma u skupini koja je primala anastrozol bila je 22 slučaja na 1000 bolesnik-godina, odnosno 15 slučajeva na 1000 bolesnik-godina za skupinu koja je primala tamoksifen. Stopa prijeloma kod bolesnica na anastrozolu je slična stopi prijeloma u dobno usporedivoj populaciji žena u postmenopauzi. Incidencija osteoporoze bila je 10,5% kod bolesnica liječenih anastrozolum, te 7,3% kod bolesnica liječenih tamoksifenom.

Nije utvrđeno je li stopa prijeloma i osteoporoze uočena u ATAC studiji kod bolesnica na terapiji anastrozolum posljedica zaštitnog djelovanja tamoksifena, specifičnog djelovanja anastrozola ili oboje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Postoje ograničeni klinički podaci o slučajnim predoziranjima. U ispitivanjima na životinjama, anastrozol je pokazao nisku akutnu toksičnost. Provedena su klinička ispitivanja s različitim dozama anastrozola, sve do jednokratne doze od 60 mg na zdravim muškim dobrovoljcima te do 10 mg dnevno u bolesnica s uznapredovalim rakom dojke u postmenopauzi. Ispitanici su dobro podnosili navedene doze. Nije utvrđena pojedinačna doza anastrozola koja izaziva simptome opasne po život. Budući da nema specifičnog protuotrova, terapija kod predoziranja mora biti simptomatska.

Pri tretiranju predoziranja, treba uzeti u obzir mogućnost da je bolesnica istodobno uzela više lijekova. Povraćanje se može izazvati ako je bolesnica pri svijesti. Dijaliza bi mogla biti korisna jer se anastrozol ne veže u velikoj mjeri na proteine plazme. Indicirana je opća intenzivna njega, uključujući učestalo praćenje vitalnih znakova i pomno nadgledanje bolesnice.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Endokrina terapija, Inhibitori enzima aromataze

ATK oznaka: L02BG03

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Anastrozol je potentan i visoko selektivan nesteroidni inhibitor aromataze. Kod žena u postmenopauzi, estradiol se uglavnom sintetizira konverzijom androstendiona u estron preko kompleksa enzima aromataze u perifernim tkivima. Estron se naknadno pretvara u estradiol. Pokazalo se da smanjenje koncentracije estradiola u serumu ima povoljan učinak kod bolesnica s rakom dojke. Kod žena u postmenopauzi, korištenjem visoko osjetljive metode, utvrđeno je da dnevna doza anastrozola od 1 mg smanjuje koncentraciju estradiola preko 80%.

Anastrozol nema nikakvo progestageno, androgeno ili estrogeno djelovanje.

Dnevna doza anastrozola do 10 mg nema učinka na izlučivanje kortizola niti aldosterona, mjereno prije ili poslije standardnog testa opterećenja ACTH. Stoga nije potrebno dodatno uzimati nadomjestke kortikosteroida.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Uznapredovali rak dojke

Prva linija liječenja kod bolesnica u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke

Dva dvostruko slijepa, kontrolirana klinička ispitivanja sličnog dizajna (studija 1033IL/0030 i studija 1033IL/0027) su provedena s ciljem utvrđivanja djelotvornosti anastrozola u usporedbi s tamoksifenom u prvoj liniji liječenja lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka dojke s pozitivnim ili nepoznatim hormonskim receptorima u bolesnica u postmenopauzi. Ukupno je randomizirano 1021 bolesnica koje su dobivale 1 mg anastrozola jednom dnevno ili 20 mg tamoksifena jednom dnevno. Primarni ishodi za oba ispitivanja su bili: vrijeme do progresije tumora, objektivna stopa odgovora tumora na liječenje i sigurnost primjene.

Za primarni ishod, studija 1033IL/0030 je pokazala da je anastrozol statistički imao značajnu prednost pred tamoksifenom u vremenu do progresije tumora (Omjer rizika, engl. *Hazard ratio (HR)* 1,42, 95% interval pouzdanosti, engl. *Confidence Interval, (CI)* [1,11, 1,82], medijan vremena do progresije 11,1 mjesec za anastrozol i 5,6 mjeseci za tamoksifen, $p=0,006$); objektivne stope odgovora tumora na liječenje su bile slične za anastrozol i tamoksifen.

Studija 1033IL/0027 je pokazala da anastrozol i tamoksifen imaju slične objektivne stope

odgovora tumora na liječenje i vrijeme do progresije tumora. Rezultati sekundarnih ishoda su podupirali rezultate primarnih ishoda djelotvornosti. Broj smrtnih slučajeva u obje ispitivane skupine je bio premali da bi se moglo zaključiti o razlikama u ukupnom preživljenju.

Druga linija liječenja kod bolesnica u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke

Dva kontrolirana klinička ispitivanja (studija 004 i studija 005) su provedena na bolesnicama u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke koje su imale progresiju bolesti nakon liječenja ili uznapredovalog ili ranog raka dojke tamoksifenom. Ukupno je randomizirano 764 bolesnica koje su dobivale anastrozol u jednokratnoj dnevnoj dozi od 1 mg ili 10 mg ili megestrolacetat 40 mg četiri puta dnevno. Primarne varijable djelotvornosti su bile vrijeme do progresije i objektivne stope odgovora. Također je mjerena stopa produljenja stabilne bolesti (više od 24 tjedna), stopa progresije bolesti i preživljenje. U obje studije nije bilo značajnih razlika između ispitivanih skupina u pogledu bilo kojeg od parametara djelotvornosti.

Adjuvantno liječenje ranog invazivnog raka dojke u bolesnica s pozitivnim hormonskim receptorima

U velikom kliničkom ispitivanju faze III, provedenom na 9366 bolesnica u postmenopauzi s operabilnim rakom dojke liječenih pet godina (vidjeti niže), anastrozol se pokazao statistički superiorniji od tamoksifena u preživljenju bez znakova bolesti. Veća razlika u preživljenju bez znakova bolesti, u korist anastrozola, bila je primijećena kod prospektivno definirane populacije koja je imala karcinom dojke s pozitivnim hormonskim receptorima.

Tablica 3: Sažetak ishoda ATAC studije: analiza nakon 5 godina liječenja

Ishod djelotvornosti	Broj događaja (učestalost)			
	Ukupno ispitivana populacija		Tumori s pozitivnim hormonskim receptorima	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoksifen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoksifen (N=2598)
Preživljenje bez znakova bolesti^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Omjer rizika	0,87		0,83	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,78 do 0,97		0,73 do 0,94	
p-vrijednost	0,0127		0,0049	
Preživljenje bez znakova bolesti na udaljenom mjestu^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Omjer rizika	0,94		0,93	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,83 do 1,06		0,80 do 1,07	
p-vrijednost	0,2850		0,2838	
Vrijeme do pojave	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)

recidiva^c				
Omjer rizika	0,79		0,74	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,70 do 0,90		0,64 do 0,87	
p-vrijednost	0,0005		0,0002	
Vrijeme do pojave udaljenog recidiva^d				
	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Omjer rizika	0,86		0,84	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	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)
Omjer vjerojatnosti (Odds Ratio)	0,59		0,47	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,39 do 0,89		0,30 do 0,76	
p-vrijednost	0,0131		0,0018	
Ukupno preživljenje^e				
	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Omjer rizika	0,97		0,97	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,85 do 1,12		0,83 do 1,14	
p-vrijednost	0,7142		0,7339	

^a – Preživljenje bez znakova bolesti uključuje sve slučajeve ponovnog izbijanja bolesti i definira se kao prva pojava lokalnog ili regionalnog recidiva, novog kontralateralnog raka dojke, recidiva na udaljenoj lokaciji ili smrti (bez obzira na uzrok).

^b – Preživljenje bez znakova bolesti na udaljenom mjestu definira se kao prva pojava recidiva na udaljenome mjestu ili smrti (bez obzira na uzrok).

^c – Vrijeme do pojave recidiva definira se kao prva pojava lokalnog ili regionalnog recidiva, novog kontralateralnog raka dojke, recidiva na udaljenom mjestu ili smrti od raka dojke.

^d – Vrijeme do pojave recidiva na udaljenom mjestu definira se kao prvo pojavljivanje udaljenog recidiva ili smrti od raka dojke.

^e Broj (postotak) bolesnica koje su umrle.

Kombinacija anastrozola i tamoksifena nije pokazala nikakve koristi glede djelotvornosti u odnosu na primjenu samog tamoksifena u svih bolesnica, kao i u populaciji s pozitivnim hormonskim receptorima. Ovaj krak liječenja je isključen iz studije.

S ažuriranim medijanom praćenja od 10 godina, usporedbe dugotrajnih učinaka anastrozola u

odnosu na tamoksifen su pokazale konzistentnost s prethodnim analizama.

Adjuvantno liječenje ranog invazivnog raka dojke u bolesnica s pozitivnim hormonskim receptorima adjuvantno liječenih tamoksifenom

U ABCSG 8 (engl. *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group*) kliničkom ispitivanju faze III, provedenom na 2579 bolesnica u postmenopauzi s ranim rakom dojke i pozitivnim hormonskim receptorima, koje su operirane s ili bez primjene radioterapije i bez primjene kemoterapije (vidjeti niže), uvođenje liječenja anastrozomom nakon dvogodišnjeg adjuvantnog liječenja tamoksifenom pokazalo se statistički superiornim u preživljenju bez znakova bolesti u odnosu na preživljenje bez znakova bolesti u skupini bolesnica koje su ostale na liječenju tamoksifenom nakon medijana praćenja od 24 mjeseca.

Tablica 4: Sažetak rezultata i ishoda studije ABCSG 8

Ishodi djelotvornosti	Broj slučajeva (učestalost)	
	Anastrozol (N=1297)	Tamoksifen (N=1282)
Preživljenje bez znakova bolesti	65 (5,0)	93 (7,3)
Omjer rizika	0,67	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,49 do 0,92	
p-vrijednost	0,014	
Vrijeme do pojave recidiva na bilo kojem mjestu	36 (2,8)	66 (5,1)
Omjer rizika	0,53	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,35 do 0,79	
p-vrijednost	0,002	
Vrijeme do pojave udaljenog recidiva	22 (1,7)	41 (3,2)
Omjer rizika	0,52	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,31 do 0,88	
p-vrijednost	0,015	
Novi kontralateralni rak dojke	7 (0,5)	15 (1,2)
Omjer vjerojatnosti (Odds Ratio)	0,46	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,19 do 1,13	
p-vrijednost	0,090	
Ukupno preživljenje	43 (3,3)	45 (3,5)
Omjer rizika	0,96	

Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,63 do 1,46
p-vrijednost	0,840

Nadalje, ovakve rezultate potvrdile su i dvije slične studije (GABG/ARNO 95 – *German Adjuvant Breast Cancer Group Arimidex Nolvadex* i ITA - *Italian Tamoxifen Anastrozole*), kod kojih su bolesnice bile operirane i pod kemoterapijom, kao i kombinirana analiza studija GABG/ARNO 95 i ABCSG 8.

Sigurnosni profil terapije anastrozolum u tri spomenute studije odgovara već utvrđenom sigurnosnom profilu kod bolesnica u postmenopauzi s ranim rakom dojke i s pozitivnim hormonskim receptorima.

Mineralna gustoća kostiju

U ispitivanju SABRE (engl. *Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate*) faze III/IV, 234 bolesnice u postmenopauzi s ranim rakom dojke i pozitivnim hormonskim receptorima liječene su anastrozolum u dozi od 1 mg dnevno, a bile su podijeljene u skupine niskog, umjerenog i visokog rizika prema postojećem riziku od nastanka prijeloma.

Primarni parametar učinkovitosti bila je koštana gustoća lumbalne kralješnice koja je mjerena denzitometrijom (DEXA).

Sve bolesnice uzimale su vitamin D i kalcij. Bolesnice u skupini niskog rizika dobivale su samo anastrozol (N=42). Bolesnice u skupini umjerenog rizika dobivale su ili anastrozol s 35 mg risedronata jednom tjedno (N=77) ili anastrozol s placebom (N=77). Bolesnice u skupini visokog rizika dobivale su anastrozol s 35 mg risedronata jednom tjedno (N=38). Primarni ishod studije bila je promjena koštane gustoće lumbalne kralješnice nakon 12 mjeseci liječenja u odnosu na početne vrijednosti.

Rezultati analize nakon 12 mjeseci pokazali su da kod bolesnica s utvrđenim umjerenim do visokim rizikom od prijeloma nije došlo do smanjenja mineralne gustoće kostiju (koje je određivano mjerenjem koštane gustoće lumbalne kralješnice denzitometrijom) kada su bolesnice liječene anastrozolum 1 mg dnevno u kombinaciji s risedronatom 35 mg jednom tjedno.

Ujedno, u skupini bolesnica niskog rizika, liječenoj samo anastrozolum 1 mg jednom dnevno, došlo je do smanjenja mineralne gustoće kostiju koje nije statistički značajno.

Ovakvi rezultati potvrđeni su u sekundarnoj varijabli djelotvornosti, promjeni mineralne gustoće kuka nakon 12 mjeseci liječenja u odnosu na početne vrijednosti.

Ova studija dokazuje da kod žena u postmenopauzi s ranim rakom dojke kod kojih je planirano liječenje anastrozolum, treba razmotriti liječenje mogućeg gubitka mineralne gustoće kostiju bisfosfonatima.

Pedijatrijska populacija

Anastrozol nije indiciran za liječenje djece i adolescenata. U studijama provedenim na pedijatrijskoj populaciji nije bila potvrđena njegova djelotvornost (vidjeti tekst niže). Broj liječene djece nije bio dostatan za donošenje pouzdanih zaključaka o sigurnosti primjene. Nisu dostupni podaci o potencijalnim dugoročnim učincima anastrozola kod djece i adolescenata (vidjeti također i dio 5.3.).

Europska Agencija za lijekove (eng. *European Medicines Agency, EMA*) prihvatila je izuzeće obveze podnošenja rezultata studija na anastrozolu u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije: kod djece smanjenog rasta zbog nedostatka hormona rasta, testotoksikoze, ginekomastije i McCune-Albrightovog sindroma (vidjeti dio 4.2.).

Smanjeni rast zbog nedostatka hormona rasta

U randomiziranom, dvostruko slijepom multicentričnom ispitivanju praćena su 52 dječaka u pubertetu (u dobi 11-16 god.) s nedostatkom hormona rasta, koji su liječeni anastrozolom 1 mg/dan ili placebo, u kombinaciji s hormonom rasta u trajanju od 12-36 mjeseci. Samo 14 ispitanika na anastrozolu je završilo period praćenja od 36 mjeseci.

Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na placebo u parametrima rasta: predviđenoj visini u odrasloj dobi, visini, vrijednostima standardnih devijacija (SDS) visina i brzini rasta. Konačni podaci o visini nisu bili dostupni.

Iako je broj liječene djece bio nedostatan za izvođenje pouzdanih zaključaka o sigurnosti primjene lijeka, uočeno je povećanje incidencije fraktura i trend smanjenja mineralne gustoće kostiju u skupini na anastrozolu u odnosu na placebo skupinu.

Testotoksikoza

U otvorenom, ne-komparativnom, multicentričnom ispitivanju praćeno je 14 muških bolesnika (u dobi od 2-9 god.), oboljelih od nasljedne bolesti koja zahvaća dječake koji ulaze u preuranjeni pubertet, stanja poznatog i pod nazivom testotoksikoza, liječenih kombinacijom anastrozola i bikalutamida.

Primarni cilj studije bila je procjena djelotvornosti i sigurnosti primjene ove kombinirane terapije kroz 12 mjeseci. Trinaest od ukupno 14 uključenih bolesnika je završilo 12-mjesečno kombinirano liječenje (jedan bolesnik nije bio dostupan za "follow-up").

Nije uočena značajna razlika u rastu nakon 12 mjeseci liječenja, u odnosu na stopu rasta tijekom 6 mjeseci prije uključivanja u studiju.

Studije na dječacima s ginekomastijom

Ispitivanje 0006 je randomizirano, dvostruko-slijepo, multicentrično ispitivanje provedeno na 82 dječaka u pubertetu (uključeni dječaci u dobi od 11-18 god.) s ginekomastijom koja je trajala dulje od 12 mjeseci. Dječaci su liječeni anastrozolom 1 mg dnevno ili placebo u trajanju do 6 mjeseci.

Nije uočena značajna razlika u broju bolesnika koji su imali smanjenje volumena dojki od 50% ili više nakon 6 mjeseci liječenja, između skupine koja je dobivala 1 mg anastrozola i skupine koja je dobivala placebo.

Ispitivanje 0001 je otvoreno farmakokinetičko ispitivanje s višestrukim doziranjem (engl. *multiple-dose*), u kojem je anastrozol primjenjivan u dozi 1 mg/dan kod 36 dječaka u pubertetu s ginekomastijom u trajanju manjem od 12 mjeseci. Sekundarni ciljevi studije bili su evaluacija udjela bolesnika s redukcijom izračunatog volumena ginekomastije obiju dojki od najmanje 50% nakon 6 mjeseci liječenja u odnosu na prvi dan liječenja, te podnošljivost i sigurnost primjene anastrozola.

Primijećeno je smanjenje ukupnog volumena dojki od 50% ili više u 56% (20/36) dječaka nakon 6 mjeseci.

Ispitivanje na djevojčicama s McCune-Albright sindromom

Ispitivanje 0046 je otvoreno, međunarodno, multicentrično ispitivanje u kojem je anastrozol

primjenjivan kod 28 djevojčica (u dobi od 2 do \leq 10 godina) s McCune–Albright sindromom (MAS).

Primarni cilj ispitivanja je bio određivanje sigurnosti primjene i djelotvornosti anastrozola 1 mg/dnevno u bolesnica s MAS-om. Djelotvornost liječenja je temeljena na udjelu bolesnica koje zadovoljavaju kriterije koji se odnose na vaginalno krvarenje, koštanu dob i brzinu rasta.

Nije primijećena statistički značajna promjena učestalosti dana s vaginalnim krvarenjem tijekom liječenja. Nisu zabilježene klinički značajne promjene razvoja na Tannerovoj ljestvici, kao niti u srednjem volumenu jajnika ili srednjem volumenu maternice. Nisu primijećene statistički značajne promjene u stopi povećanja koštane dobi za vrijeme liječenja u usporedbi s početnim vrijednostima.

Brzina rasta (izražena u cm/godina) se značajno smanjila ($p < 0,05$) u razdoblju od nultog do dvanaestog mjeseca liječenja u odnosu na razdoblje prije liječenja, kao i u razdoblju od sedmog do dvanaestog mjeseca liječenja u odnosu na razdoblje prije liječenja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija anastrozola je brza i maksimalna koncentracija u plazmi obično nastupa unutar dva sata od uzimanja lijeka (natašte). Hrana malo smanjuje brzinu, ali ne i stupanj apsorpcije. Nije za očekivati da će mala razlika u brzini apsorpcije dovesti do klinički značajnog utjecaja na plazmatsku koncentraciju lijeka u stanju dinamičke ravnoteže kod doziranja anastrozola jednom dnevno. Nakon sedmodnevne terapije, postiže se otprilike 90% do 95% ravnotežne koncentracije anastrozola u plazmi, uz 3-4 puta veće nakupljanje. Ne postoje dokazi o ovisnosti farmakokinetičkih parametara anastrozola o vremenu ili dozi.

Farmakokinetika anastrozola u žena u postmenopauzi ne ovisi o dobi.

Distribucija

Samo 40% anastrozola vezano je na proteine plazme.

Eliminacija

Anastrozol se uklanja sporo i poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 40 do 50 sati. Anastrozol se kod žena u postmenopauzi velikim dijelom metabolizira, pri čemu se unutar 72 sata od primjene manje od 10% uzete doze izluči mokraćom u nepromijenjenom obliku. Anastrozol se metabolizira N-dealkilacijom, hidroksilacijom i glukuronidacijom. Metaboliti se izlučuju uglavnom urinom. Glavni metabolit u plazmi, triazol, ne inhibira aromatazu.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Vidljivi klirens (CL/F) anastrozola uzetog oralno je bio otprilike 30% niži u dobrovoljaca s postojanom cirozom jetre, nego u kontrolnoj skupni (studija 1033IL/0014).

Međutim, plazmatske koncentracije anastrozola u dobrovoljaca s cirozom jetre su se kretale u rasponu vrijednosti zabilježenih u zdravih dobrovoljaca u drugim studijama. Koncentracije anastrozola u plazmi primijećene tijekom dugotrajnih ispitivanja učinkovitosti u bolesnika s oštećenjem jetre su se kretale u rasponu vrijednosti zabilježenih u bolesnika bez oštećenja jetre.

Vidljivi klirens (CL/F) anastrozola uzetog oralno nije se razlikovao u dobrovoljaca s teškim oštećenjem bubrega (GRF<30 ml/min) u studiji 1033IL/0018, što je u skladu s činjenicom da se anastrozol primarno eliminira metabolizmom.

Koncentracije anastrozola u plazmi primijećene tijekom dugotrajnih ispitivanja djelotvornosti u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega su se kretale u rasponu vrijednosti zabilježenih u bolesnika bez oštećenja bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, anastrozol se mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Pedijatrijska populacija

U dječaka u pubertetu s ginekomastijom (u dobi 10-17 godina), anastrozol se brzo apsorbirao, opsežno distribuirao i sporo eliminirao s poluvremenom od otprilike 2 dana.

Klirens anastrozola je bio niži u djevojčica (u dobi 3-10 godina) nego u starijih dječaka, a izloženost anastrozolu viša.

Anastrozol se u djevojčica opsežno distribuirao i sporo eliminirao.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne toksičnosti u populaciji kojoj je lijek namijenjen.

Ispitivanja akutne toksičnosti

U studijama na životinjama, toksičnost je primijećena samo pri visokim dozama. U studijama akutne toksičnosti u glodavaca srednja letalna doza anastrozola bila je veća od 100 mg/kg/dan kada je primjenjivan oralno, odnosno veća od 50 mg/kg/dan ukoliko je primjenjivan intraperitonealno. U jednoj studiji akutne toksičnosti u pasa medijan letalne doze kod oralne primjene, bio je veći od 45 mg/kg/dan.

Ispitivanja kronične toksičnosti

U studijama na životinjama, štetni učinci su primijećeni samo pri visokim dozama. Ispitivanja toksičnosti višekratnih doza provedena su na štakorima i psima. U ispitivanjima toksičnosti nisu ustanovljene doze bez učinka, no učinci uočeni pri niskim (1 mg/kg/dan) i umjerenim (psi 3 mg/kg/dan; štakori 5 mg/kg/dan) dozama odnosili su se ili na farmakološka obilježja anastrozola ili na njegovo djelovanje na enzime i nisu bili praćeni značajnim toksičnim i degenerativnim promjenama.

Ispitivanja mutagenosti

Genetička toksikološka ispitivanja nisu pokazala da je anastrozol mutagen ili klastogen.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti

U studiji fertiliteta muška mladunčad štakora je dobivala 50 ili 400 mg/l anastrozola u vodi za piće tijekom 10 tjedana. Izmjerene srednje vrijednosti koncentracija anastrozola u plazmi iznosile su 44,4 (\pm 14,7) ng/ml, odnosno 165 (\pm 90) ng/ml.

Nepovoljan indeks parenja zabilježen je u obje skupine, dok je smanjenje plodnosti

primijećeno samo u skupini sa 400 mg/l anastrozola.

Smanjenje je bilo privremeno te su nakon 9-tjednog razdoblja bez terapije svi parametri praćenja parenja i plodnosti bili slični vrijednostima izmjerenim u kontrolnoj skupini.

Oralna primjena anastrozola ženka štakora izazvala je visoku incidenciju neplodnosti u dozama od 1 mg/kg/dan i povećanje preimplantacijskog gubitka zametaka u dozama od 0,02 mg/kg/dan. Ti učinci primijećeni su kod primjene klinički relevantnih doza. Ne može se isključiti učinak na ljude. Ovi učinci su povezani s farmakologijom anastrozola te su potpuno nestali pet tjedana nakon prestanka primjene anastrozola.

Oralna primjena u dozama od 1 mg/kg/dan odnosno 0,2 mg/kg/dan kod gravidnih ženki štakora odnosno kunića nije izazvala nikakve teratogene učinke. Uočeni učinci (povećanje posteljice u štakora i pobačaji u kunića) posljedica su farmakoloških učinaka lijeka.

Kod primjene anastrozola u dozi od 0,02 mg/kg/dan i više u ženki štakora (od 17. dana graviditeta do 22. dana poslije okota) zabilježeno je smanjenje preživljenja mladunčadi. Ti su učinci povezani s farmakološkim učincima anastrozola na porođaj. Kod prve generacije mladunčadi od ispitivanih ženki štakora liječenih anastrozolom nisu se pokazali štetni učinci niti na ponašanje niti na reproduktivnu sposobnost.

Ispitivanja kancerogenosti

Dvogodišnja studija kancerogenosti na štakorima pokazala je povećanu incidenciju jetrenih tumora i polipa maternice u ženki te tireoidnih adenoma u mužjaka, ali samo kod primjene visokih doza (25 mg/kg/dan). Ti učinci primijećeni su samo u dozama koje su 100 puta veće od terapijskih doza za ljude, te nisu klinički značajni u liječenju bolesnika anastrozolom.

Dvogodišnja studija kancerogenosti na miševima pokazala je stimuliranje stvaranja dobroćudnih tumora jajnika i promjene u incidenciji limforetikularnih neoplazmi (rjeđi histiocitni sarkomi kod ženki i porast smrtnosti kod limfoma). Te promjene se pripisuju specifičnom učinku inhibicije aromataze u miševa i nisu klinički značajne u liječenju bolesnika anastrozolom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

laktoza hidrat

laktoza, bezvodna

natrijev škroboglikolat, vrsta A

celuloza, mikrokristalična

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

Ovojnica:

titanijev dioksid (E171)

makrogol

hipromeloza (E464)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) filmom obloženih tableta u Al/PVC blister pakiranju.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o., Radnička cesta 47, 10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-440035073

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20.05.2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18.06.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Lipanj 2018.