

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Aremed 1 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Aremed tableta sadržava 1 mg anastrozola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

jedna filmom obložena tableta sadrži 65 mg laktoza hidrata (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, okrugla, filmom obložena tableta promjera približno 6,6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Aremed je indiciran za:

- liječenje uznapređovalog raka dojke pozitivnih hormonskih receptora u postmenopauzalnih bolesnica.
- adjuvantno liječenje postmenopauzalnih bolesnica s ranim stadijem invazivnog raka dojke pozitivnih-hormonskih receptora.
- adjuvantno liječenje postmenopauzalnih bolesnica s ranim stadijem invazivnog raka dojke pozitivnih-hormonskih receptora koje su prethodno tijekom 2 do 3 godine adjuvantno liječene tamoksifenom

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza Aremeda za odrasle, uključujući i starije, 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 Aremeda za liječenje djece i adolescenata, obzirom da nema dovoljno podataka o njegovoj sigurnosti primjene i djelotvornosti u toj dobnoj skupini (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnica s teško oštećenom bubrežnom funkcijom, primjena anastrozola mora se pažljivo nadzirati (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.)

Oštećenje funkcije jetre

H A L M E D

12 - 09 - 2025

ODOBRENO

Ne preporučuje se prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre potreban je oprez (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Aremed se uzima kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Aremed je kontraindiciran u:

- trudnica i dojilja
- bolesnika s poznatom preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Anastrozol se ne smije koristiti u predmenopauzalnih žena. Menopauzu treba biokemijski potvrditi (razine luteinizirajućeg hormona [LH], folikul stimulirajućeg hormona [FSH] i/ili razine estradiola) u svake bolesnice kod koje postoji sumnja u postojanje menopauzalnog statusa. Nema podataka o korištenju anastrozola i LHRH analoga.

Istodobna primjena tamoksifena ili preparata koji sadržavaju estrogen s anastrozolom mora se izbjegavati jer to može umanjiti njegovo farmakološko djelovanje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Utjecaj na mineralnu gustoću kostiju

Kako anastrozol snižava razinu cirkulirajućeg estrogena, njegova upotreba može uzrokovati smanjenje mineralne gustoće kostiju s mogućim posljedičnim povećanim rizikom od prijeloma (vidjeti dio 4.8.).

Ženama s osteoporozom ili izraženim rizikom od nastanka osteoporoze mora se izmjeriti mineralna gustoća kostiju na početku liječenja, te u redovitim razmacima tijekom liječenja. Liječenje ili profilaksu osteoporoze mora se započeti prema potrebi i pažljivo pratiti. Korištenje specifičnih lijekova, npr. bisfosfonata, može zaustaviti daljnji gubitak koštane mase uzrokovane korištenjem anastrozola u žena u postmenopauzi (vidjeti dio 4.8.).

Oštećenje funkcije jetre

Primjena anastrozola nije ispitivana u bolesnica s rakom dojke koje imaju umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre. Izloženost anastrozolu može biti povećana u bolesnica s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2.).

Anastrozol se u bolesnica s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2.). Liječenje se mora temeljiti na procjeni omjera koristi i rizika za svaku pojedinu bolesnicu.

Oštećenje funkcije bubrega

Primjena anastrozola nije ispitivana u bolesnica s rakom dojke koje imaju teško oštećenje funkcije bubrega. Izloženost anastrozolu nije povećana u osoba s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GRF <30 ml/min, vidjeti dio 5.2.). U bolesnica s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, anastrozol treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

Anastrozol se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata jer sigurnost i djelotvornost anastrozola nije utvrđena za ovu skupinu bolesnika (vidjeti dio 5.1.).

Anastrozol se ne smije koristiti u dječaka s nedostatkom hormona rasta uz terapiju hormonom rasta. U kliničkom ispitivanju, djelotvornost i sigurnost primjene nisu dokazane (vidjeti dio 5.1.).

Budući da anastrozol smanjuje razinu estradiola, anastrozol se ne smije koristiti u djevojaka s nedostatkom hormona rasta kao dodatak liječenju hormonima rasta. Podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene u djece i adolescenata nisu dostupni.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, 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 Aremeda s drugim lijekovima nisu vjerojatne klinički značajne interakcije posredovane citokromom P450.

Metabolizam anastrozola posredovan enzimima nije bio utvrđen. Cimetidin, slab i nespecifični inhibitor CYP enzima, nije utjecao na koncentracije anastrozola u plazmi. Utjecaj snažnih inhibitora CYP enzima 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 ostale lijekove koji se uobičajeno propisuju.

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

Lijekovi koji sadrže tamoksifen ili estrogen ne smiju se uzimati istodobno s anastrozolom 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 anastrozola u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Anastrozol je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Dojenje

Nema podataka o primjeni anastrozola tijekom dojenja. Anastrozol je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost

Učinci anastrozola na plodnost u ljudi nisu istraživani. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Anastrozol ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Ipak, pri uzimanju anastrozola opisane su pojave astenije i somnolencije pa se preporuča oprez pri upravljanju motornim vozilima ili strojevima ako se uoče navedene pojave.

4.8. Nuspojave

Sljedeća tablica prikazuje nuspojave iz kliničkih ispitivanja, post-marketingških istraživanja i spontanih izvješća. Ako nije drugačije određeno, sljedeće kategorije učestalosti nuspojava su izračunate iz broja

nuspojava prijavljenih u velikom kliničkom istraživanju faze III na 9366 žena u postmenopauzi s operabilnim rakom dojke koje su pet godina uzimale adjuvantnu terapiju (engl. *the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination, [ATAC] study*).

Nuspojave su klasificirane prema učestalosti i organskim sustavima (SOC). Učestalost je definirana kao: 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 ($<1/10\ 000$).

Najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja, navale vrućine, mučnina, osip, artralgiya, ukočenost zglobova, artritis i astenija.

Tablica 1: Nuspojava prema organskim sustavima i učestalosti

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	anoreksija hiperkolesterolemija
	Manje često	hiperkalcemija (s ili bez povišene razine paratireoidnog hormona)
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	depresija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja
	Često	somnolencija sindrom karpalnog kanala* poremećaji osjeta (uključujući parestezije, gubitak osjeta okusa, promjene osjeta okusa)
	Nepoznato	Poremećaj pamćenja
Poremećaji oka	Nepoznato	Suho oko
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 anafilaktoidne reakcije kožni vaskulitis (uključujući i neke prijava Henoch-Schonleinove purpure)**
	Vrlo rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom angioedem
	Nepoznato	Lihenoidna erupcija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	artralgija/ukočenost zglobova artritis osteoporoza
	Često	bolovi u kostima mijalgija
	Manje često	škljocavi prst ("trigger finger")
	Nepoznato	Tendinitis Ruptura tetive
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	suhoća rodnice krvarenje iz rodnice ***
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	astenija

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

**Kožni vaskulitis i Henoch-Schönleinova purpura nije zabilježena u ATAC ispitivanju, učestalost tih događaja je bila rijetka ($\geq 0,01\%$ i $<0,1\%$) temeljeno na najlošijoj vrijednosti točke procjene.

***Krvarenje iz rodnice je zabilježeno često, uglavnom u bolesnica s uznapredovalim oblikom karcinoma dojke tijekom prvih nekoliko tjedana nakon prelaska s postojeće hormonske terapije na liječenje s anastrozolum. Ukoliko krvarenje ustraje, treba pomicati na daljnju evaluaciju.

Budući da Aremed smanjuje razine estrogena u cirkulaciji, on može uzrokovati smanjenje mineralne gustoće kostiju, što kod pojedinih bolesnica povećava rizik od prijeloma (vidjeti dio 4.4.).

Tablica u nastavku prikazuje učestalost unaprijed određenih nuspojava ATAC ispitivanja, bez obzira na uzročnost, zabilježenih kod bolesnica tijekom uzimanja trojne terapije, kao i tijekom 14 dana nakon prestanka uzimanja trojne terapije. Medijan perioda praćenja u ATAC ispitivanju bio je 68 mjeseci.

Tablica 2: Unaprijed određeni štetni događaji u ATAC studiji

Nuspojave	Anastrozol (N=3092)	Tamoksifen (N=3094)
Valovi vrućine (valunzi)	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)

Bolovi i 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	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Prijelomi kralježnice, kuka ili ručnoga zgloba/ Colles prijelomi	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Prijelomi ručnoga 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%)
Bilo koji venski tromboembolijski događaj	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Duboki venski tromboembolijski događaji, 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, zabilježena stopa prijeloma u skupini liječenoj anastrozolom iznosila je 22 na 1000 bolesnik-godina, odnosno 15 na 1000 bolesnik-godina u skupini koja je liječena tamoksifenom, Zapažena stopa prijeloma za anastrozol slična je stopi prijeloma u dobno usporedivoj populaciji žena u postmenopauzi.

Incidencija osteoporoze iznosila je 10,5% u bolesnica koje su se liječile anastrozolom, a 7,3% u bolesnica koje su uzimale tamoksifen.

Nije utvrđeno odražavaju li stope prijeloma i osteoporoze koje su uočene u ATAC studiji u bolesnica na liječenju anastrozolom, zaštitni učinak tamoksifena, specifičan učinak 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Kliničko je iskustvo sa slučajnim predoziranjem ograničeno. U ispitivanjima na životinjama anastrozol je pokazao nisku akutnu toksičnost.

Provedena su klinička ispitivanja s različitim dozama anastrozola, do 60 mg u jednokratnoj dozi koja je dana zdravim muškarcima dobrovoljcima te do 10 mg dnevno ženama u postmenopauzi s uznapredovalim karcinomom dojke. Navedene doze su se dobro podnosile. Nije utvrđena jednokratna doza anastrozola koja bi mogla rezultirati simptomima opasnim po život.

Ne postoji specifičan antidot u slučaju predoziranja i liječenje mora biti simptomatsko.

U liječenju predoziranja treba uzeti u obzir mogućnost da je bolesnica uzela više lijekova. Ako je bolesnica pri svijesti, može se inducirati povraćanje. Također može pomoći i dijaliza jer se anastrozol ne veže za proteine plazme. Indicirana je opća intenzivna njega, uključujući stalno praćenje vitalnih funkcija i pomno promatranje bolesnice.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija; inhibitori enzima
ATK oznaka: L02BG03

Mehanizam djelovanja i farmakodinamičku učinci

Aremed je jak i visoko selektivan nesteroidni inhibitor aromataze. U žena u postmenopauzi estradiol se stvara prvenstveno tijekom pretvorbe androstendiona u estron preko kompleksa enzima aromataze u perifernom tkivu. Estron se naknadno pretvara u estradiol. Pokazalo se da smanjenje razine estradiola u cirkulaciji stvara povoljan učinak u žena s karcinomom dojke. Vrlo osjetljivom metodom mjerenja pokazalo se da anastrozol u dnevnoj dozi od 1 mg smanjuje koncentraciju estradiola za više od 80% u žena u postmenopauzi.

Anastrozol nema progestageno, androgeno ili estrogeno djelovanje.

Dnevne doze anastrozola do 10 mg nemaju učinka na sekreciju kortizola ili aldosterona, mjereno prije ili nakon standardnog ispitivanja provokacije adrenokortikotropnog hormona (ACTH). Stoga nisu potrebni nadomjesci kortikosteroida.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Uznappedredovali rak dojke

Prva linija terapije u žena u postmenopauzi s uznapredovalim rakom 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 uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke u žena u postmenopauzi s pozitivnim hormonskim receptorima ili nepoznatim receptorskim statusom.

Ukupno 1021 bolesnica je randomizirano u skupinu koja je primala 1 mg anastrozola jednom dnevno ili u skupinu koja je primala 20 mg tamoksifena jednom dnevno. Primarni ishodi u oba ispitivanja su bili vrijeme do progresije tumora, objektivna stopa tumorskog odgovora i sigurnost primjene.

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

Ispitivanje 1033IL/0027 je pokazalo da anastrozol i tamoksifen imaju slične objektivne stope tumorskog odgovora i vrijeme do progresije tumora. Rezultati iz sekundarnih ishoda su suportivni primarnim ishodima djelotvornosti. Bilo je premalo smrtnih slučajeva tijekom liječenja u oba ispitivanja da bi došli do pouzdanih zaključaka o razlikama u ukupnom preživljenju.

Druga linija terapije kod žena u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke

Učinak anastrozola se pratio u dva kontrolirana klinička ispitivanja (ispitivanje 0004 i ispitivanje 0005) u 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 bolesnica je randomizirano u skupinu koja je primala 1 mg ili 10 mg anastrozola jednom dnevno ili u skupinu koja je primala 40 mg megestrolacetata četiri puta dnevno. Vrijeme do progresije bolesti i objektivna stopa odgovora na liječenje su bili varijable primarnih ishoda djelotvornosti. Stopa produljenja stabilne bolesti (više od 24 tjedna), stopa progresije i preživljenje su također izračunati. U oba ispitivanja nije bilo značajne razlike između tretmana s obzirom na bilo koji od parametara djelotvornosti.

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

U velikom kliničkom ispitivanju faze III, provedenom u 9366 postmenopauzalnih žena s operabilnim rakom dojke liječenih 5 godina (vidjeti niže), anastrozol je pokazao statističku superiornost u odnosu na tamoksifen u preživljavanju bez znakova bolesti. Veća magnituda koristi glede preživljavanja bez bolesti opažena je u korist anastrozola u odnosu na tamoksifen za prospektivno određenu populaciju s pozitivnih hormonskim receptorima.

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

Ishodi 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	0,78-0,97		0,73-0,94	
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	0,83-1,06		0,80-1,07	
p-vrijednost	0,2850		0,2838	
Vrijeme do pojave recidiva^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Omjer rizika	0,79		0,74	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,70-0,90		0,64-0,87	
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	0,74-0,99		0,70-1,00	
p-vrijednost	0,0427		0,0559	
Kontralateralni primarni rak dojke	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odnos vjerojatnosti (Odds Ratio)	0,59		0,47	
Dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0,39-0,89		0,30-0,76	

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	0,85-1,12		0,83-1,14	
p-vrijednost	0,7142		0,7339	

^aPreživljenje 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 (bilo kojeg uzroka)

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

^cVrijeme do pojave recidiva definira se kao prva pojava lokalnog ili regionalnog recidiva, kontralateralnog novog raka dojke, recidiva na udaljenom mjestu ili smrt zbog raka dojke.

^dVrijeme do pojave recidiva na udaljenom mjestu definira se kao prvo pojavljivanje udaljenog recidiva ili smrt zbog raka dojke.

^eBroj (%) 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 žena 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 anastrozolom 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

Ishod 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	7 (0,5)	15 (1,2)

dojke		
odnos vjerojatnosti (<i>Odds Ratio</i>)	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 ABCSG 8 i GABG/ARNO 95.

Sigurnosni profil anastrozola u ova tri ispitivanja bio je u skladu s poznatom sigurnošću primjene utvrđenom kod postmenopauzalnih žena s ranim rakom dojke i s pozitivnim hormonskim receptorima.

Mineralna gustoća kostiju

U ispitivanju faze III/IV SABRE (engl. *Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate*), 234 žene u postmenopauzi s ranim rakom dojke i pozitivnim hormonskim receptorima liječene su anastrozolom 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 kralježnice 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 plus 35 mg risedronata jednom tjedno (N=77) ili anastrozol plus placebo (N=77). Bolesnice u skupini visokog rizika dobivale su anastrozol plus 35 mg risedronata jednom tjedno (N=38). Primarni ishod studije bila je promjena koštane gustoće lumbalne kralježnice 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 kralježnice denzitometrijom) kada su bolesnice liječene anastrozolom 1 mg dnevno u kombinaciji s risedronatom 35 mg jednom tjedno.

Ujedno, u skupini bolesnica niskog rizika, liječenoj samo anastrozolom 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 anastrozolom, treba razmotriti liječenje mogućeg gubitka mineralne gustoće kostiju bisfosfonatima.

Pedijatrijska populacija

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

Europska Agencija za lijekove (engl. *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

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 anastrozom 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, standardnu devijaciju visine (eng. *standard deviation score*, SDS) 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 prijeloma i smanjenje mineralne gustoće kostiju uz primjenu anastrozola u usporedbi s placebo.

Testotoksikoza

Provedeno je otvoreno, neusporedno, multicentrično ispitivanje na 14 muških bolesnika (u dobi od 2 do 9 godina) s nasljednim preuranjenim pubertetom (samo muški potomci), poznatim kao testotoksikoza liječenih anastrozom i bicalutamidom u kombinaciji. Primarni je cilj 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 tijekom 6 mjeseci prije početka ispitivanja.

Ispitivanje na dječacima s ginekomastijom

Ispitivanje 0006 je randomizirano, dvostruko slijepo, multicentrično ispitivanje na 82 dječaka u pubertetu (u dobi od 11 do 18 godina uključivo) s ginekomastijom koja je trajala više od 12 mjeseci. Bolesnici 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 anastrozom 1 mg ili placebo.

Ispitivanje 0001 je bilo otvoreno, farmakokinetičko ispitivanje s višestrukim doziranjem 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 uočeno je vidljivo smanjenje volumena dojki u 56% (20/36) ispitanika.

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 učestalosti broja dana s vaginalnim krvarenjem tijekom 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 tijekom liječenja u odnosu na početak. Brzina rasta (cm/godina) 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. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Anastrozol se apsorbira brzo i maksimalne koncentracije u plazmi se obično postižu unutar dva sata nakon primjene (pod uvjetima gladovanja). Hrana može u maloj mjeri smanjiti brzinu, ali ne i stupanj apsorpcije. Ne očekuje se da će mala promjena brzine apsorpcije rezultirati klinički značajnim učinkom na plazmatske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže tijekom doziranja anastrozol tableta jedanput dnevno. Oko 90-95% plazmatskih koncentracija anastrozola u stanju dinamičke ravnoteže postiže se nakon 7 dnevnih doza, uz 3-4 puta veće nakupljanje. Nema dokaza da farmakokinetički parametri anastrozola ovise o vremenu ili dozi.

Farmakokinetika anastrozola nije ovisna o dobi žena u postmenopauzi.

Distribucija

Samo 40% anastrozola se veže na proteine plazme.

Eliminacija

Anastrozol se izlučuje sporo uz poluvrijeme eliminacije iz plazme od 40 do 50 sati. Anastrozol se u velikoj mjeri metabolizira u žena u postmenopauzi, s tim da se manje od 10% doze izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku unutar 72 sata od primjene.

Metabolizam anastrozola se odvija putem N-dealkilacije, hidroksilacije i glukuronidacije. Metaboliti se prvenstveno izlučuju putem urina. Triazol, glavni metabolit u plazmi, ne inhibira aromatazu.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Vidljivi klirens (CL/F) anastrozola uzetog peroralno je bio otprilike 30% niži u dobrovoljaca s postojanom cirozom jetre, nego u kontrolnoj skupini (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 dogotrajnih 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 peroralno 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

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

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 i razvojne toksičnosti.

Akutna toksičnost

U ispitivanjima na životinjama, toksičnost je primijećena samo pri visokim dozama. U ispitivanjima akutne toksičnosti u glodavaca, srednja letalna doza anastrozola je bila veća od 100 mg/kg/dan kod oralne primjene te veća od 50 mg/kg/dan intraperitonealnim putem. U ispitivanjima akutne toksičnosti nakon oralne primjene u pasa utvrđena je srednja letalna doza veća od 45 mg/kg/dan.

Kronična toksičnost

U ispitivanjima na životinjama nuspojave su primijećene samo kod primjene visokih doza. U ispitivanjima toksičnosti višekratnih doza korišteni su štakori i psi. Za anastrozol nisu u ispitivanjima toksičnosti utvrđene razine bez učinka, ali su učinci koji su zapaženi uz niske doze (1mg/kg/dan) i srednje doze (pas 3 mg/kg/dan; štakor 5 mg/kg/dan) bili u vezi bilo s farmakološkim svojstvima anastrozola, bilo s njegovim svojstvima induciranja enzima, te nisu bili popraćeni signifikantnim toksičnim ili degenerativnim promjenama.

Mutagenost

Ispitivanja genetske toksikologije s anastrozolum su pokazala da nije mutagen ili 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 tjedana. Izmjerene prosječne koncentracije u plazmi bile su 44,4 ($\pm 14,7$) ng/ml odnosno 165 (± 90) ng/ml. U obje dozne skupine uočen je štetan utjecaj na pokazatelje parenja, dok je evidentno smanjena plodnost uočena samo uz dozu od 400 mg/l. Smanjenje je bilo privremeno i svi su parametri plodnosti bili slični vrijednostima iz kontrolne skupine nakon 9-tjednog perioda bez primjene lijeka.

Oralna primjena anastrozola u dozi od 1 mg/kg/dan uzrokovala je visoku incidenciju infertiliteta kod ženki štakora, a primjena anastrozola u dozi od 0,02 mg/kg/dan povećala je preimplantacijske gubitke zametaka. Ovi učinci su se pojavili kod primjene klinički relevantnih doza. Učinak na ljude se ne može isključiti. Ovi učinci su bili povezani s farmakološkim učinkom anastrozola i potpuno su se povukli 5 tjedana nakon prestanka primjene anastrozola.

Oralna primjena anastrozola kod skotnih ženki štakora (1,0 mg/kg/dan) i kod kunića (0,2 mg/kg/dan), nije dovela do teratogenih učinaka. Zapaženi učinci (povećanje posteljice u štakora i pobačaji u kunića) posljedica su farmakoloških učinaka lijeka.

Kod primjene anastrozola, u dozama od 0,02 mg/kg/dan i viših, u ženki štakora (od 17. dana graviditeta do 22. dana poslije okota), zabilježeno je smanjenje preživljenja mladunčadi. Takvi učinci pripisuju se farmakološkom djelovanju lijeka na porod.

Nisu zabilježeni štetni učinci na ponašanje ili reprodukciju prve generacije mladunčadi ženki liječenih anastrozolum.

Kancerogenost

Nakon provedenog dvogodišnjeg ispitivanja kancerogenosti na štakorima utvrđeno je povećanje učestalosti pojave jetrenih tumora i uterusnih stromalnih polipa u ženki te tiroidnih adenoma u mužjaka samo pri visokim dozama (25 mg/kg/dan). Ove promjene pojavile su se kod primjene doza 100 puta većih od terapijskih doza u ljudi i ne smatraju se klinički značajnim u liječenju bolesnika anastrozolum.

Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti na miševima zabilježena je indukcija benignih tumora jajnika i promjenama u incidenciji limforetikularnih neoplazmi (manje histiocitičnih sarkoma i porast smrtnosti kod limfoma). Smatra se da su te promjene učinci inhibicije aromataze u miševa, i nisu klinički značajne u liječenju bolesnika anastrozolum.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

povidon

HALMED

12 - 09 - 2025

ODOBRENO

celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat, vrsta A
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
talk

Ovojnica tablete:
hipromeloza
makrogol
titanijev dioksid (E171)
talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 (2x14) tableta u blisteru (PVC/Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-515382101

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. lipnja 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 06.ožujka 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10. srpnja 2025.

H A L M E D
12 - 09 - 2025
ODOBRENO