

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Astralis 1 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg anastrozola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 93,0 mg laktoza hidrata, vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Astralis 1 mg su bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, promjera 6.0 - 6.2 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Astralis je indiciran za:

- Liječenje uznapredovalog raka dojke pozitivnih hormonskih receptora u postmenopauzalnih bolesnica.
- Adjuvantno liječenje postmenopauzalnih bolesnica s ranim stadijem invazivnog raka dojke pozitivnih hormonskih receptora.
- Adjuvantno liječenje ranog invazivnog raka dojke postmenopauzalnih bolesnica s pozitivnim hormonskim receptorima koje su prethodno tijekom 2 do 3 godine adjuvantno liječene tamoksifenom.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena doza Astralisa 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 Astralisa 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*

U bolesnica s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze. U bolesnica s teškim oštećenjem funkcije bubrega, Astralis se mora primjenjivati s posebnim oprezom (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

### Oštećenje funkcije jetre

U bolesnica s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze. U žena s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre, Astralis treba primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.4.).

### Način primjene

Astralis se uzima kroz usta.

## **4.3. Kontraindikacije**

Trudnoća i dojenje

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Općenito

Astralis se ne smije primjenjivati kod žena u predmenopauzi. 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 Astralisom jer bi se time moglo umanjiti njegovo farmakološko djelovanje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

### Utjecaj na mineralnu gustoću kostiju

S obzirom da Astralis 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 Astralisom u žena u postmenopauzi, stoga treba razmotriti njihovu upotrebu (vidjeti dio 4.8.).

### Oštećenje funkcije jetre

Anastrozol nije bio ispitivan u bolesnica s rakom dojke koje imaju umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre. Izloženost anastrozolu može biti povećana u bolesnica s oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2.). Astralis 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

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

### Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena Astralisa kod djece i adolescenata jer u toj dobnoj skupini još nije utvrđena njegova sigurnost primjene i djelotvornost (vidjeti dio 5.1.).

Astralis 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, Astralis 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.

#### Ostalo

Astralis 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 manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

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

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 Astralisa 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 ostale lijekove koji se uobičajeno propisuju.

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

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka o primjeni anastrozola u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Astralis je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3.).

##### Dojenje

Nema podataka o primjeni anastrozola tijekom dojenja. Astralis je kontraindiciran u dojilja (vidjeti dio 4.3.).

##### Plodnost

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

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Astralis ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili strojevima. Ipak, pri uzimanju Astralisa opisana je pojava astenije i somnolencije pa se preporučuje oprez pri upravljanju motornim vozilima ili strojevima ako se uoče navedeni simptomi.

#### **4.8. Nuspojave**

Slijedeća tablica prikazuje nuspojave iz kliničkih ispitivanja, ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet i spontaniziranih izvješća. Ukoliko nije drugačije naznačeno, slijedeće kategorije učestalosti nuspojava su izračunate iz broja štetnih događaja prijavljenih u velikom ispitivanju faze III provedenom

na 9366 žena u postmenopauzi s operabilnim rakom dojke koje su adjuvantno liječene u trajanju od 5 godina (engl. *the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in combination – [ATAC] study*).

Nuspojave su klasificirane prema učestalosti i organskim sustavima. 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, artralgiya, ukočenost zglobova, artritis i astenija.

**Tablica 1: Nuspojave prema organskim sustavima i učestalosti**

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Anoreksija Hiperkolesterolemija
	Manje često	Hiperkalcijemija (s ili bez povišene razine paratireoidnog hormona)
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja
	Često	Somnolencija Sindrom karpalnog kanala* Poremećaji osjeta (uključujući parestezije, 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	Hepatitis Porast gama- glutamil transferaze i bilirubina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Osip
	Često	Alopecija Alergijske reakcije
	Manje često	Urtikarija
	Rijetko	Erythema multiforme Anafilaktoidne reakcije Kožni vaskulitis (uključujući pojedina izvješća o Henoch- Schönlein purpuri)**
	Vrlo rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom Angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Artralgiya/ukočenost zglobova Artritis Osteoporoza
	Često	Bolovi u kostima Mialgija
	Manje često	Škljocajući prst (“trigger finger”)
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	Depresija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Suhoća rodnice Krvarenje iz rodnice ***
Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene	Vrlo često	Astenija

\* Izvješća 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-Shönlein purpura nisu bili primijećeni 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 anastrozom. Ako se krvarenje nastavi, potrebne su daljnje pretrage.

Donja tablica prikazuje učestalost unaprijed određenih štetnih događaja u ATAC studiji, 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 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	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 %)
Bilo koji venski tromboembolijski događaj	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, zabilježena stopa prijeloma u skupini koja je primala anastrozol iznosila je 22 na 1000 bolesnik-godina, odnosno 15 na 1000 bolesnik-godina u skupini koja

je primala tamoksifen. Stopa prijeloma pri uzimanju anastrozola slična je stopi prijeloma u dobnu usporedivoj populaciji žena u postmenopauzi.

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

Nije utvrđeno je li stopa prijeloma i osteoporoze, uočena u ATAC studiji u skupini bolesnica koje su uzimale anastrozol, odraz zaštitnog učinka tamoksifena, specifični 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**

Klinička iskustva slučajnog predoziranja su ograničena. 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 u zdravih muških dobrovoljaca i do 10 mg na dan u žena s uznapredovalim rakom dojke u postmenopauzi; sve su navedene doze bile dobro podnošene. Nije utvrđena pojedinačna doza anastrozola koja izaziva simptome opasne po život.

Nema specifičnog protuotrova i liječenje mora biti simptomatsko.

Pri predoziranju valja uzeti u obzir i mogućnost da je bolesnica uzela istodobno više lijekova. Može se potaknuti povraćanje, ako je bolesnica pri svijesti. Dijaliza može pomoći jer se anastrozol znatnije ne veže na proteine plazme. Indicirana je opća intenzivna njega, uključujući učestalo praćenje vitalnih znakova i pomno nadziranje 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 snažan i visoko selektivan nesteroidni inhibitor aromataze. U postmenopausalnih žena estradiol nastaje ponajprije u perifernim tkivima pretvorbom androstendiona u estron djelovanjem aromataznog enzimskog kompleksa. Iz estrona potom nastaje estradiol. Pokazalo se da smanjivanje koncentracije estradiola u serumu ima povoljan učinak u žena s rakom dojke. Vrlo osjetljivom metodom mjerenja pokazalo se da anastrozol u dozi od 1 mg na dan smanjuje koncentraciju estradiola za više od 80% u žena u postmenopauzi.

Anastrozol nema nikakvo progestageno, androgeno ili estrogeno djelovanje.

Anastrozol u dozama do 10 mg na dan ne utječe na lučenje kortizola ili aldosterona, čije su koncentracije mjerene prije i nakon uobičajenog pokusa provokacije adrenokortikotropnog hormona (ACTH). Stoga ne treba dodatno uzimati nadomjeske kortikosteroide.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

##### *Uznapredovali rak dojke*

*Prva linija liječenja u postmenopauzalnih žena 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 postmenopauzalnih žena. 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 1033/IL0030 je pokazala da je anastrozol imao statistički 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 u postmenopauzalnih žena s uznapredovalim rakom dojke*

Dva kontrolirana klinička ispitivanja (studija 004 i studija 005) su provedena na postmenopauzalnim bolesnicama 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 anastrozola 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 u 9366 postmenopauzalnih žena s operabilnim rakom dojke liječenih 5 godina (vidjeti niže), anastrozol je pokazao statističku superiornost u odnosu na tamoksifen u preživljenju bez znakova bolesti. Veća magnituda koristi glede preživljenja bez bolesti opažena je u korist anastrozola u odnosu na tamoksifen za prospektivno određenu populaciju s pozitivnim 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)
<b>Preživljenje bez znakova bolesti<sup>a</sup></b>	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	
<b>Preživljenje bez znakova bolesti na udaljenom mjestu<sup>b</sup></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	
<b>Vrijeme do pojave recidiva<sup>c</sup></b>	402 (12.9)	498 (16.0)	282 (10.8)	370 (14.2)
Omjer rizika	0.79		0.74	
dvostrani 95% interval pouzdanosti	0.70 - 0.90		0.64 - 0.87	
p-vrijednost	0.0005		0.0002	
<b>Vrijeme do pojave udaljenog recidiva<sup>d</sup></b>	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	
<b>Kontralateralni primarni rak dojke</b>	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	
<b>Ukupno preživljenje<sup>e</sup></b>	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

<sup>a</sup> Preživljavanje 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).

<sup>b</sup> Preživljavanje bez znakova bolesti na udaljenom mjestu definira se kao prva pojava recidiva na udaljenome mjestu ili smrt (bilo kojeg uzroka)

<sup>c</sup> Vrijeme 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.

<sup>d</sup> Vrijeme do pojave recidiva na udaljenom mjestu definira se kao prvo pojavljivanje udaljenog recidiva ili smrt zbog raka dojke.

<sup>e</sup> Broj (%) 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 anastrozolum 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)
<b>Preživljenje bez znakova bolesti</b>	65 (5.0)	93 (7.3)
Omjer rizika	0.67	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0.49 do 0.92	
p-vrijednost	0.014	
<b>Vrijeme do pojave recidiva na bilo kojem mjestu</b>	36 (2.8)	66 (5.1)
Omjer rizika	0.53	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0.35 do 0.79	

p- vrijednost	0.002	
<b>Vrijeme do pojave udaljenog recidiva</b>	22 (1.7)	41 (3.2)
Omjer rizika	0.52	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0.31 do 0.88	
p-vrijednost	0.015	
<b>Novi kontralateralni rak dojke</b>	7 (0.5)	15 (1.2)
Odnos vjerojatnosti (Odds Ratio)	0.46	
dvostrani 95%-tni interval pouzdanosti	0.19 do 1.13	
p-vrijednost	0.090	
<b>Ukupno preživljenje</b>	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 anastrozol 1 mg dnevno u kombinaciji s risedronatom 35 mg jednom tjedno.

Ujedno, u skupini bolesnica niskog rizika, liječenih 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 anastrozolum, treba razmotriti liječenje mogućeg gubitka mineralne gustoće kostiju bisfosfonatima.

### Pedijatrijska populacija

Astralis 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 liječenja anastrozolum kod djece i adolescenata (vidjeti također i 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*

U randomiziranom, dvostruko slijepom multicentričnom ispitivanju praćena su 52 dječaka u pubertetu (u dobi 11-16 god.) s nedostatkom hormona rasta, koji su liječeni anastrozolum 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 stope 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 pacijenata 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 anastrozolum 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 (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 ljestivici, 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

Anastrozol se brzo apsorbira i vršna se koncentracija u plazmi obično postiže unutar dva sata od uzimanja lijeka (natašte). Hrana malo smanjuje brzinu, ali ne i stupanj apsorpcije. Ne očekuje se da male promjene u brzini apsorpcije klinički značajno utječu na stanje dinamičke ravnoteže koncentracija u plazmi tijekom uzimanja anastrozola jednom na dan. Oko 90 do 95% ravnotežne koncentracije anastrozola u plazmi postiže se nakon 7 dnevnih doza, uz 3-4 puta veće nakupljanje. Nema dokaza o ovisnosti farmakokinetičkih parametara anastrozola o vremenu ili o dozi. Farmakokinetika anastrozola u žena u postmenopauzi ne ovisi o dobi.

### Distribucija

Samo se 40 % anastrozola veže na proteine plazme.

### Eliminacija

Anastrozol se uklanja sporo i poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 40 do 50 sati. Anastrozol se u žena u postmenopauzi opsežno metabolizira i tijekom 72 sata nakon uzimanja manje od 10% uzete doze izlučuje se putem mokraće u nepromijenjenom obliku. Anastrozol se metabolizira N-dealkilacijom, hidrosilacijom i glukuronidacijom. Metaboliti se izlučuju primarno mokraćom. 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 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 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

U dječaka u pubertetu s ginekomastijom (u dobi 10-17 godina), anastrozol se brzo apsorbirao, opsežno distribuirao i sporo eliminirao s poluživotom 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 nisu ukazali na posebne opasnosti za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti u populaciji kojoj je lijek namijenjen.

#### Ispitivanja akutne toksičnosti

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

#### Ispitivanja kronične toksičnosti

U ispitivanjima na životinjama, nuspojave su primijećene 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 (3 mg/kg/dan u psa; 5 mg/kg/dan u štakora) dozama odnosili su se ili na farmakološka obilježja anastrozola ili na njegovo djelovanje na enzime i nisu bili popraćeni signifikantnim toksičnim i degenerativnim promjenama.

#### Ispitivanja mutagenosti

Genetička toksikološka ispitivanja pokazuju da anastrozol nije mutagen ni klastogen.

#### Ispitivanja reproduktivne toksičnosti

U ispitivanjima 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 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.

#### Ispitivanja kancerogenosti

Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti na štakorima pokazalo je porast incidencije jetrenih tumora i polipa maternice u ženki te tireoidnih adenoma u mužjaka samo kod primjene visokih doza anastrozola (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.

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra:

Laktoza hidrat

Povidon

Natrijev škroboglikolat, vrste A

Magnezijev stearat

#### Ovojnica:

Hipromeloza

Makrogol

Titanijev dioksid (E171)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

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

Čuvati na temperaturi ispod 30° C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister (PVC//Al): 28 filmom obloženih tableta (2 blistera po 14 tableta)

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

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

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

STADA d.o.o., Hercegovačka 14, 10000 Zagreb

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-767934406

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

17. ožujak 2011. / 31. svibnja 2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Travanj 2022.