

## 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 obložene tablete.

Bijele, okrugle, filmom obložene tablete promjera približno 6,6 mm.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Aremed je indiciran za:

- liječenje uznapredovalog karcinoma dojke u žena u postmenopauzi s pozitivnim hormonskim receptorima.

#### **4.2. Doziranje i način primjene**

##### **Doziranje**

*Odrasli, uključujući starije osobe*

Jedna tableta od 1 mg uzima se jedanput dnevno.

##### **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 dobroj skupini (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.).

##### ***Oštećenje funkcije bubrega***

Ne preporuča 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***

Ne preporuča se prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnica 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 istraživana u raku dojke bolesnica s umjerenim ili teškim oštećenjem 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*

Korištenje anastrozola nije istraženo u raka dojke bolesnica s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Izloženost anastrozolu nije povećana u osoba s teškim oštećenjem funkcije bubrega ( $GRF < 30 \text{ ml/min}$ , vidjeti dio 5.2.). U bolesnica s 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.

### *Preosjetljivost na laktuzu*

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

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

Anastrozol inhibira CYP 1A2, 2C8/9 i 3A4 *in vitro*. Klinička istraživanja s antipirinom i varfarinom su pokazala da anastrozol u dozi od 1 mg nije značajno inhibirao metabolizam antipirina i R- i S-varfarina, ukazujući da uzimanje anastrozola s drugim lijekovima ne dovodi do klinički značajnih interakcija posredstvom CYP enzima.

Posrednički enzimi koji utječu na metabolizam anastrozola nisu identificirani. 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.).

Tamoksifen i pripravci koji sadržavaju estrogen ne smiju se uzimati istodobno s anastrozolom jer mogu umanjiti 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 uporabi 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-marketinških istraživanja i spontanih izvješća. Ako nije određeno, učestalost pojavljivanja je izračunata 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*).

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, artralgija, ukočenost zglobova, artritis i astenija.

<b>Organski sustav</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	anoreksija hiperkolesterolemija
	Manje često	hiperkalcemija (s ili bez povišene razine paratiroidnog 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)
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	naleti vrućine
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	mučnina
	Često	proljev povraćanje
Poremećaji jetre i žuči	Često	porast alkalne fosfataze, alamin 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 prijave Henoch-Schonleinove purpure)**
	Vrlo rijetko	Stevens-Johnsonov sindrom angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	ukočenost ili bol u zglobovima artritis osteoporozna

	Često	bolovi u kostima mijalgija
	Manje često	škljocavi prst ("trigger finger")
Poremećaji reporoduktivnog sustava i dojki	Često	suhoca 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 anastrozolom. Ukoliko krvarenje ustraje, treba pomicljati 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 nuspojava ATAC ispitivanja nakon praćenja od 68 mjeseci, bez obzira na uzroke, koji su zabilježeni tijekom uzimanja trojne terapije i 14 dana nakon prestanka terapije.

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 pektoris	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 iscjadak	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%)

U skupini liječenoj anastrozolom odnosno tamoksifenom zabilježena su 22 slučaja prijeloma na 1000 bolesnik-godina i 15 na 1000 bolesnik-godina, nakon srednjeg praćenja od 68 mjeseci. Zapažena stopa prijeloma za anastrozol slična je stopi koja je zabilježena u žena u postmenopauzi iste dobne skupine.

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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Odsjek za farmakovigilanciju

Roberta Frangeša Mihanovića 9

10 000 Zagreb

Republika Hrvatska

Fax: + 385 (0)1 4884 119

W e b s i t e : w w w .h a l m e d .h r

e-mail: nuspojave@halmed.hr

#### **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 opasnima 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 eventualno uzela više lijekova. Ako je bolesnica pri svijesti, može se inducirati povraćanje. Također može pomoći i dijaliza jer se Aremed ne veže za proteine u visokom postotku. Indicirana je suportivna skrb, 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 androstenediona 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. U postmenopauzalnih žena anastrozol u dnevnoj dozi od 1 mg je izazvao supresiju estradiola veću od 80% uz primjenu visoko osjetljive analize.

Anastrozol nema progestogensko, androgensko ili estrogensko djelovanje.

Dnevne doze anastrozola do 10 mg nemaju učinka na sekreciju kortizola ili aldosterona mjereno prije ili nakon standardnog ispitivanja ACTH poticaja. Stoga nisu potrebni kortikoidni nadomjesci.

### **Klinička djelotvornost i sigurnost**

#### **Uznapredovali 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 (HR) 1,42, 95% interval pouzdanosti (CI) [1,11, 1,82], medijan vremena do progresije 11,1 za anastrozol i 5,6 mjeseci za tamoksifen,  $p = 0,006$ ); 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 preživljjenju.

##### *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 preživljjenje su također izračunati. U oba ispitivanja nije bilo značajne razlike između tretmana s obzirom na bilo koji od parametara djelotvornosti.

### **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) prihvatile 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 anastrozolom 1 mg dnevno ili placebom u kombinaciji s hormonom rasta. Samo je 14 ispitanika završilo uzimanje anastrozola kroz 36 mjeseci.

Nije bilo statistički značajne razlike između placebo 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 placebom.

#### *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 anastrozolom i bikalutamidom 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 placebom do 6 mjeseci. Nije primjećena značajna razlika u broju bolesnika koji su imali 50% ili veće smanjenje ukupnog volumena dojke nakon 6 mjeseci liječenja anastrozolom 1 mg ili placebom.

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%-tim 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 signifikantnim 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. Nema dokaza da farmakokinetski 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.

#### *Biotransformacija i eliminacija*

Anastrozol se izlučuje polagano uz vrijeme polueliminacije 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 u urin 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*

Klirens (CL/F) anastrozola nakon oralne primjene lijeka nije promijenjen u dobrovoljaca s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <30 ml/min u ispitivanju 1033IL/0018), što je u skladu s činjenicom da se anastrozol eliminira prvenstveno metaboliziranjem. Koncentracije u plazmi promatrane tijekom dugoročne primjene u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega bile su unutar raspona koncentracija u plazmi u bolesnika bez oštećenja funkcije bubrega. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, anastrozol se mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

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

#### *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 i dulja je izloženost lijeku. Anastrozol se u djevojaka 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 u populaciji kojoj je lijek namijenjen.

#### Akutna toksičnost

U studijama 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 u životinja toksičnost je uočena 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 anastrozolom 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 tijedana. Izmjerene prosječne koncentracije u plazmi bile su 44,4 ( $\pm 14,7$ ) ng/ml odnosno 165 ( $\pm 90$ ) 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 kod ženki štakora je izazvala veću incidenciju neplodnosti u dozama od 1,0 mg/kg/dan i povećanje pre-implantacijskog gubitka u dozama od 0,02 mg/kg/dan. Ti učinci su sejavljali u klinički relevantnim dozama. Učinak na ljude se ne može isključiti. Ti učinci su bili povezani s farmakologijom sastojaka, te su potpuno nestali 5 tijedana nakon prekida davanja.

Oralna primjena anastrozola u skotnih štakora odnosno kunića nije uzrokovala nikakve teratogene učinke u dozama do 1,0 odnosno 0,2 mg/kg/dan. Učinci koji su zapaženi (povećanje placente štakora i neuspjela trudnoća u kunića) posljedica su farmakoloških učinaka lijeka.

Preživljavanje je mladunčadi štakora kojima je bio davan anastrozol u dozi od 0,02 mg/kg/dan i većim dozama (od 17. dana trudnoće do 22. dana post-partum) bilo kompromitirano. Ti su se učinci odnosili na farmakološke učinke spoja nakon porođaja. Nije bilo štetnih učinaka na ponašanje ili reproduksijsku sposobnost prve generacije mladunčadi ženki liječenih anastrozolom.

#### Kancerogenost

Nakon provedenog dvogodišnjeg ispitivanja kancerogenosti na štakorima utvrđeno je povećanje učestalosti pojave jetrenih neoplazmi i uterusnih stromalnih polipa u ženki te tiroidnih adenoma u mužjaka samo pri velikoj dozi (25 mg/kg/dan). Do tih promjena je došlo pri dozi koja predstavlja stostruko veće izlaganje od onog do kojeg dolazi pri terapijskim dozama u čovjeka, te se ne smatraju klinički relevantnim za liječenje bolesnika anastrozolom.

Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti na miševima rezultiralo je indukcijom dobroćudnih tumora jajnika i poremećajem u incidenciji limforetikularnih neoplazma (manje histiocitičnih sarkoma u ženki i više smrtnih slučajeva kao posljedica limfoma). Smatra se da su te promjene učinci inhibicije aromataze, koji su specifični za miša, te da nisu klinički relevantne za liječenje bolesnika s anastrozolom.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

*Jezgra tablete:*

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

povidon

celuloza, mikrokristalična

natrijev škroboglikolat, vrst A

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

talk

*Ovojnicu 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 za zbrinjavanje.

## **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**

03. lipnja 2009./06.03.2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Travanj, 2021