

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

ASTROL 1 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg anastrozola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 93 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, filmsko obložene, okrogle in bikonveksne tablete z vtisnjanim napisom "ANA" in "1" na eni strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ASTROL je indicirano za:

- Zdravljenje napredovalega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji pri ženskah po menopavzi.
- Adjuvantno zdravljenje zgodnjega invazivnega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji pri ženskah po menopavzi.
- Adjuvantno zdravljenje zgodnjega invazivnega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji pri ženskah po menopavzi, ki so 2 do 3 leta dobivale adjuvantni tamoksifen.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila ASTROL za odrasle (vključno s starejšimi) je ena 1 mg tableta enkrat na dan.

Priporočeno trajanje adjuvantnega endokrinega zdravljenja žensk po menopavzi z zgodnjim invazivnim rakom dojke in pozitivnimi hormonskimi receptorji je 5 let.

##### Posebne populacije

##### *Pediatrična populacija*

Zdravila ASTROL zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

##### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba spremeniti. Pri bolnicah s hudo okvaro ledvic je treba zdravilo ASTROL uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba spremeniti. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.4).

### Način uporabe

Zdravilo ASTROL je treba jemati peroralno.

## **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo ASTROL je kontraindicirano pri:

- Nosečnicah in doječih ženskah.
- Preobčutljivosti na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Splošno

Zdravila ASTROL se ne sme uporabljati pri ženskah pred menopavzo. Menopavzo je treba ugotoviti biokemično (koncentracija luteinizirajočega hormona [LH], folikle stimulirajočega hormona [FSH] in/ali estradiola) pri vsaki bolnici, pri kateri obstaja dvom o menopavzalnem stanju. Ni podatkov, ki bi podpirali uporabo zdravila ASTROL z analogi LHRH.

Sočasni uporabi tamoksifena in zdravil, ki vsebujejo estrogene z zdravilom ASTROL se je potrebno izogibati, saj lahko zmanjša njegovo farmakološko delovanje (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

### Vpliv na mineralno gostoto kosti

Zdravilo ASTROL zmanjša koncentracijo estrogena v obtoku, zato lahko zmanjša mineralno gostoto kosti in tako poveča tveganje zlomov (glejte poglavje 4.8).

Ženske z osteoporozo ali tveganjem zanjo morajo na začetku zdravljenja in pozneje v rednih presledkih opraviti formalno oceno mineralne gostote kosti. Zdravljenje ali profilakso osteoporoze je treba začeti po potrebi in ju natančno spremljati. Razmisliti je treba o uporabi specifičnih zdravil, npr. difosfonatov, ki lahko preprečijo nadaljnje zmanjševanje mineralne gostote kosti, ki jo pri ženskah po menopavzi povzroči zdravilo ASTROL (glejte poglavje 4.8).

### Okvara jeter

Zdravila ASTROL pri bolnicah z rakom dojke in zmerno ali hudo okvaro jeter niso raziskovali. Izpostavljenost anastrozolu je lahko pri osebah z okvaro jeter večja (glejte poglavje 5.2); pri bolnicah z zmerno in hudo okvaro jeter je treba zdravilo ASTROL uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje mora temeljiti na oceni koristi in tveganja za vsako posamezno bolnico.

### Okvara ledvic

Zdravila ASTROL pri bolnicah z rakom dojke in hudo okvaro ledvic niso raziskovali. Izpostavljenost anastrozolu se pri osebah s hudo okvaro ledvic ne poveča (GRF < 30ml/min, glejte poglavje 5.2); pri bolnicah s hudo okvaro ledvic je treba zdravilo ASTROL uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

### Pediatrična populacija

Zdravila ASTROL ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker njegove varnosti in učinkovitosti v tej skupini bolnikov še niso ugotovili (glejte poglavje 5.1).

Zdravila ASTROL se ne sme uporabljati pri dečkih s pomanjkanjem ravnega hormona poleg zdravljenja z ravnim hormonom. V ključnem kliničnem preskušanju učinkovitosti niso dokazali in varnosti niso ugotovili (glejte poglavje 5.1). Anastrozol zmanjša koncentracijo estradiola, zato se zdravila ASTROL ne sme uporabljati pri deklicah s pomanjkanjem ravnega hormona poleg zdravljenja z ravnim hormonom. Dolgoročnih podatkov o varnosti pri otrocih in mladostnikih ni.

#### Preobčutljivost na laktozo

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcija glukoze-galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Anastrozol *in vitro* zavira CYP 1A2, 2C8/9 in 3A4. Klinične študije z antipirinom in varfarinom so pokazale, da anastrozol v odmerku 1 mg bistveno ne zavira presnove antipirina ali R- in S-varfarina. Glede na to ni verjetno, da bi sočasna uporaba zdravila ASTROL in drugih zdravil povzročila klinično pomembna medsebojna delovanja zdravil zaradi vpletenosti encimov CYP.

Encimov, s katerimi se presnovi anastrozol, niso ugotovili. Cimetidin, ki je šibek in nespecifičen zaviralec encimov CYP, ne vpliva na koncentracijo anastrozola v plazmi. Učinek močnih zaviralcev CYP ni znan.

Pregled podatkovne baze o varnosti v kliničnih preskušanjih ni odkril klinično pomembnih medsebojnih delovanj pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ASTROL, ki so prejeli tudi druga pogosto predpisovana zdravila. Klinično pomembnih medsebojnih delovanj z difosfonati ni bilo (glejte poglavje 5.1).

Sočasni uporabi tamoksifena in zdravil, ki vsebujejo estrogene z zdravilom ASTROL se je potrebno izogibati, saj lahko zmanjša njegovo farmakološko delovanje (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila ASTROL pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3). Zdravilo ASTROL je med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

#### Dojenje

O uporabi zdravila ASTROL med obdobjem dojenja ni podatkov. Zdravilo ASTROL je med obdobjem dojenja kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

#### Plodnost

Vplivi zdravila ASTROL na plodnost pri človeku niso raziskani. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo ASTROL nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kljub temu pa so med uporabo zdravila ASTROL poročali o asteniji in zaspanosti, zato je pri vožnji in upravljanju strojev potrebna previdnost, dokler trajajo takšni simptomi.

#### 4.8 Neželeni učinki

Naslednja preglednica prikazuje neželene učinke iz kliničnih preskušanj, študij iz obdobja trženja zdravila in spontanah poročil. Če ni navedeno drugače, so bile kategorije pogostnosti izračunane na podlagi števila neželenih učinkov, zabeleženih v veliki študiji III. faze, ki je zajela 9.366 žensk po menopavzi z operabilnim rakoma dojke in so pet let prejemale adjuvantno zdravljenje (študija ATAC [ASTROL, Tamoxifen, Alone or in Combination]).

Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu (SOC). Skupine pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ). Najpogosteje opisani neželeni učinki so bili glavobol, vročinski oblivi, navzea, izpuščaji, artralgijska, togost sklepov, artritis in astenija.

#### Preglednica 1 Razdelitev neželenih učinkov po organskih sistemih in pogostnosti

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	anoreksija, hiperholesterolemija
	občasni	hiperkalcemija (z ali brez sočasnega zvišanja vrednosti paratiroidnega hormona)
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	zaspanost, sindrom karpalnega kanala*
Žilne bolezni	zelo pogosti	vročinski oblivi
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea,
	pogosti	driska, bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišanje alkalne fosfataze, alanin-aminotransferaze in aspartat-aminotransferaze
	občasni	zvišanje gama-GT in bilirubina, hepatitis
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaji
	pogosti	izpadanje las (alopecija), alergijske reakcije
	občasni	urtikarija
	redki	multiformni eritem, anafilaktoidna reakcija, kožni vaskulitis (vključno z nekaterimi primeri Henoch-Schönleinove purpure)**
	zelo redki	Stevens-Johnsonov sindrom**, angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	artralgijska/togost sklepov, artritis, osteoporoza
	pogosti	bolečine v kosteh, mialgija
	občasni	sprožilni prst
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	suhost nožnice, krvavitev iz nožnice***
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	astenija

\* Pri osebah, ki so v kliničnih preskušanjih prejemale zdravilo ASTROL, so bili primeri sindroma karpalnega kanala opisani v večjem številu kot pri osebah, zdravljenih s tamoksifenom. Vendar se je večina teh primerov pojavila pri bolnikih s prepoznavnimi dejavniki tveganja za pojav te motnje.

\*\* Ker kožnega vaskulitisa in Henoch-Schönleinove purpure v ATAC niso zabeležili, je mogoče njuno pogostnost na podlagi najneugodnejše vrednosti točkovne ocene oceniti kot "redko" ( $\geq 0,01$  % in  $< 0,1$  %).

\*\*\* Pogosto je bila opisana krvavitev iz nožnice, predvsem pri bolnicah z napredovalim rakom dojke v prvih nekaj tednih po prehodu z obstoječega hormonskega zdravljenja na zdravljenje z zdravilom ASTROL. Če krvavitev traja, je potrebno dodatno ovrednotenje.

Spodnja preglednica prikazuje pogostnost vnaprej opredeljenih neželenih učinkov v študiji ATAC po mediano 68-mesečnem spremljanju (ne glede na vzročnost), zabeleženih pri osebah, ki so prejemale raziskovano zdravilo in do 14 dni po prenehanju njegove uporabe.

#### Preglednica 2 Vnaprej opredeljeni neželeni učinki v študiji ATAC

Neželeni učinki	Anastrozol (n=3092)	Tamoksifen (n=3094)
Vročinski oblivi	1104 (35,7 %)	1264 (40,9 %)
Bolečine v sklepih/togost	1100 (35,6 %)	911 (29,4 %)

Neželeni učinki	Anastrozol (n=3092)	Tamoksifen (n=3094)
Motnje razpoloženja	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Utrujenost/astenija	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Navzea in bruhanje	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Zlomi	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Zlomi hrbtenice, kolka ali zapestja/Collesovi zlomi	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Zlomi zapestja/Collesovi zlomi	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Zlomi hrbtenice	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Zlomi kolka	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Katarakte	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Krvavitev iz nožnice	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Ishemična kardiovaskularna bolezen	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Angina pectoris	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Miokardni infarkt	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Bolezen koronarnih arterij	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Ishemija miokarda	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Izcedek iz nožnice	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Katerikoli venski trombembolični dogodek	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Globoka venska trombembolija, vključno s PE (pljučno embolijo)	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Ishemični cerebrovaskularni dogodki	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Rak endometrija	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Po mediano 68-mesečnem spremljanju je bil delež zlomov v skupini z zdravilom ASTROL 22 na 1.000 bolnic-let in v skupini s tamoksifenom 15 na 1.000 bolnic-let. Z zdravilom ASTROL opaženi delež zlomov je podoben razponu, opisanemu za starostno usklajene populacije po menopavzi. Incidenca osteoporoze je bila 10,5 % pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom ASTROL in 7,3 % pri bolnicah, zdravljenih s tamoksifenom.

Niso ugotovili, ali deleži zlomov in osteoporoze, zabeleženi v študiji ATAC pri bolnicah, ki so prejemale zdravilo ASTROL, odraža zaščitni učinek tamoksifena, specifični učinek zdravila ASTROL ali oboje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli neželenem učinku zdravila na:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj z naključnim prevelikim odmerjanjem je malo. V študijah na živalih je bila akutna toksičnost anastrozola majhna.

Klinična preskušanja so bila opravljena z različnimi odmerki zdravila ASTROL v enkratnem odmerku, pri zdravih moških prostovoljcih do 60 mg in pri ženskah po menopavzi z napredovalim rakom dojke do 10 mg na dan; preiskovane osebe so ta odmerjanja dobro prenesle. Enkratnega odmerka zdravila ASTROL, ki bi povzročil življenjsko nevarne simptome, niso ugotovili.

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje ni, zato mora biti zdravljenje simptomatsko.

Pri obravnavi prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost, da je bilo uporabljenih več zdravil.

Če je bolnik priseben, se lahko izzove bruhanje.

Dializa morda lahko koristi, ker zdravilo ASTROL ni v veliki meri vezano na beljakovine.

Indicirana je splošna podporna oskrba, vključno s pogostim nadziranjem vitalnih znakov in natančnim opazovanjem bolnika.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Hormonski antagonisti in sorodne učinkovine Zaviralci aromataze  
oznaka ATC: L02B G03

#### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Anastrozol je močan in zelo selektiven nesteroidni zaviralec aromataze. Pri ženskah po menopavzi nastaja estradiol predvsem s pretvorbo androstendiona v estron, ki poteka s kompleksom encima aromataze v perifernih tkivih. Estron se nato spremeni v estradiol. Zmanjšanje koncentracije estradiola v obtoku ima pri ženskah z rakom dojke dokazano ugoden vpliv. Pri ženskah po menopavzi je uporaba dnevnega odmerka 1 mg zdravila ASTROL po meritvi z zelo občutljivim preskusom zavrla nastajanje estradiola za več kot 80 %.

Zdravilo ASTROL ne deluje progestagensko, androgensko ali estrogensko.

Dnevni odmerki zdravila ASTROL do 10 mg ne vplivajo na izločanje kortizola ali aldosterona, merjeno pred ali po standardnem provokacijskem testiranju z adrenokortikotropnim hormonom (ACTH). Dodajanje kortikoidov zato ni potrebno.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### Napredovali rak dojke

##### *Zdravljenje prve linije pri ženskah po menopavzi z napredovalim rakom dojke*

Za oceno učinkovitosti zdravila ASTROL v primerjavi s tamoksifenom kot zdravljenjem prve linije pri ženskah po menopavzi, ki so imele raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji ali lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke z neznanim stanjem hormonskih receptorjev, sta bili opravljeni dve dvojno slepi, kontrolirani klinični študiji s podobnim načrtom (študija 1033IL/0030 in študija 1033IL/0027). Skupaj 1.021 bolnic so randomizirali na zdravljenje z 1 mg zdravila ASTROL enkrat na dan ali 20 mg tamoksifena enkrat na dan. V obeh preskušanjih so bili primarni opazovani dogodki čas do napredovanja tumorja, objektivni delež odziva tumorja in varnost.

Kar zadeva primarne opazovane dogodke, je študija 1033IL/0030 pokazala, da je imelo zdravilo ASTROL statistično značilno prednost pred tamoksifenom za čas do napredovanja tumorja (razmerje ogroženosti (HR) 1,42, 95% interval zaupanja (IZ) [1,11, 1,82], mediana časa do napredovanja 11,1 in 5,6 mesecev za ASTROL in tamoksifen, (p = 0,006); objektivni delež odziva tumorja je bil pri zdravilu ASTROL in tamoksifenu podoben. Študija 1033IL/0027 je pokazala, da sta zdravilo ASTROL in tamoksifen dosegla podoben delež objektivnega odziva tumorja in časa do napredovanja tumorja. Rezultati sekundarnih opazovanih dogodkov so potrjevali rezultate primarnih opazovanih dogodkov. Smrti je bilo v terapevtskih skupinah obeh preskušanj premalo, da bi bilo mogoče sklepati o razliki v celokupnem v preživetju.

##### *Zdravljenje druge linije pri ženskah z napredovalim rakom dojke*

Zdravilo ASTROL so raziskali v dveh kontroliranih kliničnih preskušanjih (študija 0004 in študija 0005) pri ženskah po menopavzi z napredovalim rakom dojke, ki jim je bolezen po zdravljenju s tamoksifenom (bodisi

zaradi napredovalega ali zgodnjega raka dojke) napredovala. Skupaj 764 bolnic so randomizirali bodisi na enkratni dnevni odmerek 1 mg ali 10 mg zdravila ASTROL ali na 40 mg megestrol acetata štirikrat na dan. Primarni spremenljivki učinkovitosti sta bili čas do napredovanja in objektivni delež odziva. Izračunani so bili tudi delež dolgotrajno stabilne bolezni (več kot 24 tednov), delež napredovanj in preživetje. V nobeni študiji ni bilo značilnih razlik med terapevtskima skupinama v zvezi s katerikoli parametrom učinkovitosti.

#### Adjuvantno zdravljenje zgodnjega invazivnega raka dojke pri bolnicah s pozitivnimi hormonskimi receptorji

Velika študija III. faze pri 9.366 ženskah po menopavzi, ki so imele operabilnega raka dojke in se zdravile pet let (glejte spodaj), je pokazala, da je bilo zdravilo ASTROL glede preživetja brez bolezni statistično boljše od tamoksifena. V prospektivno opredeljeni populaciji s pozitivnimi hormonskimi receptorji so ugotovili večjo korist glede preživetja brez bolezni z zdravilom ASTROL kot s tamoksifenom.

### **Preglednica 3 Povzetek na koncu ATAC: Analiza po končanem 5-letnem zdravljenju**

Končne točke učinkovitosti	Število dogodkov (pogostnost)			
	Populacija z-namenom-zdravljenja		Tumorji s pozitivnimi hormonskimi receptorji	
	anastrozol (n=3125)	tamoksifen (n=3116)	anastrozol (n=2618)	tamoksifen (n=2598)
<b>Preživetje brez bolezni<sup>a</sup></b>	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Razmerje ogroženosti	0,87		0,83	
2-stranski 95 % IZ	0,78 do 0,97		0,73 do 0,94	
vrednost p	0,0127		0,0049	
<b>Preživetje brez ponovitve na drugem mestu<sup>b</sup></b>	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Razmerje ogroženosti	0,94		0,93	
2-stranski 95 % IZ	0,83 do 1,06		0,80 do 1,07	
vrednost p	0,2850		0,2838	
<b>Čas do ponovitve<sup>c</sup></b>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Razmerje ogroženosti	0,79		0,74	
2-stranski 95 % IZ	0,70 do 0,90		0,64 do 0,87	
vrednost p	0,0005		0,0002	
<b>Čas do ponovitve na drugem mestu<sup>d</sup></b>	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Razmerje ogroženosti	0,86		0,84	
2-stranski 95 % IZ	0,74 do 0,99		0,70 do 1,00	
vrednost p	0,0427		0,0559	
<b>Primarni rak na nasprotni dojki</b>	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Razmerje obetov	0,59		0,47	
2-stranski 95 % IZ	0,39 do 0,89		0,30 do 0,76	
vrednost p	0,0131		0,0018	
<b>Celokupno preživetje<sup>e</sup></b>	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Razmerje ogroženosti	0,97		0,97	
2-stranski 95 % IZ	0,85 do 1,12		0,83 do 1,14	
vrednost p	0,7142		0,7339	

<sup>a</sup> Preživetje brez bolezni vključuje vse ponovitevne dogodke in je opredeljeno kot prvi pojav lokoregionalne ponovitve, novega raka dojke na nasprotni dojki, ponovitve na drugem mestu ali smrti (zaradi kateregakoli vzroka).

<sup>b</sup> Preživetje brez ponovitve na drugem mestu je opredeljeno kot prvi pojav ponovitve na drugem mestu ali smrti (zaradi kateregakoli vzroka).

<sup>c</sup> Čas do ponovitve je opredeljen kot prvi pojav lokoregionalne ponovitve, novega raka dojke na nasprotni dojki, ponovitve na drugem mestu ali smrti zaradi raka dojke.

<sup>d</sup> Čas do ponovitve na drugem mestu je opredeljen kot prvi pojav ponovitve na drugem mestu ali smrti zaradi raka dojke.

<sup>e</sup> Število (%) umrlih bolnic

Kombinacija zdravila ASTROL in tamoksifena ni pokazala koristi glede učinkovitosti v primerjavi s tamoksifenom ne pri vseh bolnicah ne v populaciji s pozitivnimi hormonskimi receptorji. Ta terapevtska skupina je bila v študiji opuščena.

Ob posodobljenem spremljanju po mediano 10 letih je dolgoročna primerjava učinkov zdravljenja z zdravilom ASTROL v primerjavi s tamoksifenom pokazala rezultate, skladne s prejšnjimi analizami.

Adjuvantno zdravljenje zgodnjega invazivnega raka dojke pri bolnicah s pozitivnimi hormonskimi receptorji, zdravljenih z adjuvantnim tamoksifenom

Pri 2.579 ženskah po menopavzi z zgodnjim rakom dojke in pozitivnimi hormonskimi receptorji je bilo opravljeno preskušanje III. faze (ABCSG [Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group] 8). Preiskovanke so bile operirane z ali brez obsevanja, niso pa dobile kemoterapije (glejte spodaj). Po mediano 24-mesečnem spremljanju je bilo preživetje brez bolezni statistično značilno boljše med bolnicami, ki so po 2 letih adjuvantnega zdravljenja s tamoksifenom prešle na zdravilo ASTROL, kot med tistimi, ki so ostale na tamoksifenu.

**Preglednica 4 Povzetek končnih točk in rezultatov preskušanja ABCSG 8 brez obsevanja in kemoterapije (glejte spodaj)**

Končne točke učinkovitosti	Število dogodkov (pogostnost)	
	anastrozol (n=1297)	tamoksifen (n=1282)
<b>Preživetje brez bolezni</b>	65 (5,0)	93 (7,3)
Razmerje ogroženosti	0,67	
2-stranski 95 % IZ	0,49 do 0,92	
vrednost p	0,014	
<b>Čas do katerekoli ponovitve</b>	36 (2,8)	66 (5,1)
Razmerje ogroženosti	0,53	
2-stranski 95 % IZ	0,35 do 0,79	
vrednost p	0,002	
<b>Čas do ponovitve na drugem mestu</b>	22 (1,7)	41(3,2)
Razmerje ogroženosti	0,52	
2-stranski 95 % IZ	0,31 do 0,88	
vrednost p	0,015	
<b>Nov kontralateralni rak dojke</b>	7 (0,5)	15 (1,2)
Razmerje obov	0,46	
2-stranski 95 % IZ	0,19 do 1,13	
vrednost p	0,090	
<b>Celotno preživetje</b>	43(3,3)	45 (3,5)
Razmerje ogroženosti	0,96	
2-stranski 95 % IZ	0,63 do 1,46	
vrednost p	0,840	

Dve nadaljnji podobni preskušnji (GABG/ARNO 95 in ITA), v enem od katerih so bolnice zdravili operativno in s kemoterapijo, ter kombinirana analiza ABCSG 8 in GABG/ARNO 95 potrjujejo te rezultate.



Varnostne značilnosti zdravila ASTROL v teh 3 študijah so se skladale z znanimi varnostnimi značilnostmi, ugotovljenimi pri ženskah po menopavzi, ki so imele zgodnjega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji.

### Mineralna gostota kosti

V fazi III./IV. študije SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate) so 234 žensk po menopavzi z zgodnjim rakom dojke in pozitivnimi hormonskimi receptorji, ki so bile predvidene za zdravljenje z zdravilom ASTROL 1 mg/dan, razporedili v skupine z majhnim, zmernim in velikim tveganjem glede na njihovo obstoječe tveganje za zlom zaradi krhkosti. Primarni parameter učinkovitosti je bila analiza gostote kosti v ledveni hrbtenici s slikanjem DEXA. Vse bolnice so prejemale zdravljenje z vitaminom D in kalcijem. Bolnice v skupini z majhnim tveganjem so dobile samo zdravilo ASTROL (n = 42), bolnice v skupini z zmernim tveganjem so randomizirali na zdravilo ASTROL in risedronat 35 mg enkrat na teden (n = 77) ali na zdravilo ASTROL in placebo (n = 77), bolnice v skupini z velikim tveganjem pa so dobile zdravilo ASTROL in risedronat 35 mg enkrat na teden (n = 38). Primarni opazovani dogodek je bila sprememba gostote kosti v ledveni hrbtenici po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščem.

Glavna analiza po 12 mesecih je pokazala, da se bolnicam z zmernim do velikim tveganjem za zlome zaradi krhkosti gostota kosti (ocenjena z mineralno gostoto kosti v ledveni hrbtenici s slikanjem DEXA) ni zmanjšala, če so bile zdravljenje z zdravilom ASTROL 1 mg/dan v kombinaciji z risedronatom 35 mg enkrat na teden. Poleg tega je bilo v skupini z majhnim tveganjem, ki je dobivala samo zdravilo ASTROL 1 mg/dan, opazno zmanjšanje mineralne gostote kosti, ki pa ni bilo statistično značilno. Ti izsledki so se odrazili na sekundarni spremenljivki učinkovitosti, spremembi celotne mineralne gostote kosti v kolku po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščem.

Ta študija dokazuje, da bi bilo pri ženskah po menopavzi, ki imajo zaradi zgodnjega raka dojke predvideno zdravljenje z zdravilom ASTROL, treba razmisliti o uporabi difosfonatov za obvladanje morebitnega zmanjšanja mineralne gostote kosti.

### Pediatrična populacija

Zdravilo ASTROL ni indicirano za uporabo pri otrocih in mladostnikih. V proučevanih pediatričnih populacijah njegove učinkovitosti niso ugotovili (glejte spodaj). Število zdravljenih otrok je bilo premajhno, da bi omogočalo zanesljivo sklepanje o varnosti. Podatkov o morebitnih dolgoročnih učinkih zdravljenja z zdravilom ASTROL pri otrocih in mladostnikih ni (glejte tudi poglavje 5.3).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zaveze po predložitvi rezultatov študij zdravila ASTROL pri eni ali več podskupinah pediatrične populacije z nizko rastjo zaradi pomanjkanja ravnega hormona, testotoksikoza, ginekomastijo in McCune-Albrightovim sindromom (glejte poglavje 4.2).

### *Nizka rast zaradi pomanjkanja ravnega hormona*

Randomizirana dvojno slepa multicentrična študija je ocenila 52 pubertetnih dečkov (starih od 11 do vključno 16 let), ki so od 12 do 36 mesecev prejemali 1 mg zdravila ASTROL na dan ali placebo v kombinaciji z ravnim hormonom. Samo 14 preiskovancev, ki so prejemali zdravilo ASTROL, je dokončalo 36 mesecev.

V primerjavi s placebom niso ugotovili statistično pomembne razlike v ravnih parametrih predvidene odrasle višine, višine, standardnih odklonov višine (vrednosti po standardnih odklonih) in hitrosti rasti. Podatki o končni telesni višini niso bili na voljo. Število zdravljenih otrok je bilo sicer premajhno za zanesljive sklepe o varnosti, vendar so v skupini z zdravilom ASTROL v primerjavi s placebom opazili večji delež zlomov in trend k manjši mineralni gostoti kosti.

### *Testotoksikoza*

Odprta, neprimerjalna, multicentrična študija je ocenila 14 bolnikov moškega spola (starih od 2 do 9 let) z družinsko, na moške omejeno prezgodnjo puberteto (znano tudi kot testotoksikoza), zdravljenih s kombinacijo zdravila ASTROL in bikalutamida. Primarni cilj je bila ocena učinkovitosti in varnosti te kombinirane sheme v 12-mesečnem obdobju. Dvanajstmesečno kombinirano zdravljenje je dokončalo 13 od

14 vključenih bolnikov (en bolnik se je izgubil spremljanju). Po 12 mesecih zdravljenja ni bilo nobene značilne razlike v hitrosti rasti glede na hitrost rasti v 6 mesecih pred vstopom v študijo.

### *Študije ginekomastije*

Preskušanje 0006 je bilo randomizirana dvojno slepa multicentrična študija 82 pubertetnih dečkov (starih od 11 do vključno 18 let) z več kot 12 mesecev trajajočo ginekomastijo, ki so do 6 mesecev dobivali 1 mg zdravila ASTROL na dan ali placebo vsak dan. Med skupino, zdravljeno z 1 mg zdravila ASTROL, in skupino, ki je dobivala placebo, niso ugotovili značilne razlike v številu bolnikov, ki se jim je po 6 mesecih zdravljenja volumen dojk zmanjšal za 50 % ali več.

Preskušanje 0001 je bilo odprta študija farmakokinetike večjih odmerkov 1 mg zdravila ASTROL na dan pri 36 pubertetnih dečkih z ginekomastijo, ki je trajala manj kot 12 mesecev. Sekundarni cilji so bili ocena deleža bolnikov z zmanjšanjem izračunanega volumna obeh dojk skupaj za vsaj 50 % v primerjavi z izhodiščem od 1. dne in po 6 mesecih študije, prenašanje zdravila in varnost. Po 6 mesecih so zmanjšanje celotnega volumna prsi za 50 % ali več opazili pri 56 % (20/36) dečkov.

### *Študija McCune-Albrightovega sindroma*

Preskušanje 0046 je bilo mednarodno, multicentrično, odprto eksplorativno preskušanje zdravila ASTROL pri 28 deklicah (starih od 2 do  $\leq 10$  let) z McCune-Albrightovim sindromom (MAS). Primarni cilj je bila ocena varnosti in učinkovitosti zdravila ASTROL v odmerku 1 mg/dan pri bolnicah z MAS. Učinkovitost raziskovanega zdravljenja je temeljila na deležu bolnic, ki so izpolnile opredeljena merila, povezana z nožničnimi krvavitvami, kostno starostjo in hitrostjo rasti.

Med zdravljenjem niso opazili statistično značilne razlike v pogostnosti dni nožnične krvavitve. Ugotovili niso nobenih klinično pomembnih razlik v razvrstitvi po Tannerju, povprečnem volumnu jajčnikov in povprečnem volumnu maternice. Opazili niso nobene statistično značilne spremembe v hitrosti povečanja kostne starosti med zdravljenjem v primerjavi z izhodiščno hitrostjo. Hitrost rasti (v cm/leto) se je značilno zmanjšala ( $p < 0,05$ ) od pred zdravljenja prek meseca 0 do 12. meseca ter od pred zdravljenja do drugih 6 mesecev (od 7. do 12. meseca).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Absorpcija anastrozola je hitra in največja koncentracija v plazmi je praviloma dosežena v dveh urah po uporabi (na tešče). Hrana nekoliko zmanjša hitrost absorpcije, ne pa njenega obsega. Ni pričakovati, da bi majhna sprememba hitrosti absorpcije klinično pomembno vplivala na plazemsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja med uporabo zdravila v obliki tablet enkrat na dan. Približno 90 do 95 % koncentracije anastrozola v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja je doseženih po 7 dnevni odmerkih in kopičenje je od 3- do 4-kratno. Ni znakov, da bi bili farmakokinetični parametri anastrozola odvisni od časa ali odmerka.

Farmakokinetika anastrozola pri ženskah po menopavzi ni odvisna od starosti.

### Porazdelitev

Anastrozol je samo 40 % vezan na beljakovine v plazmi.

### Izločanje

Anastrozol se počasi izloča preko plazme s plazemskim eliminacijskim razpolovnim časom od 40 do 50 ur. Anastrozol se pri ženskah po menopavzi izdatno presnovi in manj kot 10 % odmerka se nespremenjenega izloči v urinu v 72 urah po uporabi. Presnova anastrozola poteka z N-dealkilacijo, hidrosilacijo in glukuronidacijo. Presnovki se izločijo predvsem v urinu. Triazol, glavni presnovek v plazmi, ne zavira aromataze.

### Okvara ledvic ali jeter

Navidezni očistek (CL/F) anastrozola je bil po peroralni uporabi približno 30 % manjši pri prostovoljcih s stabilno cirozo jeter kot pri ujemajočih se kontrolnih osebah (študija 1033IL/0014). Toda koncentracija anastrozola v plazmi je bila pri prostovoljcih s cirozo jeter znotraj območja koncentracij, zabeleženih pri normalnih preiskovancih v drugih preskušanjih. Koncentracija anastrozola v plazmi, zabeležena med dolgotrajnimi preskušnji učinkovitosti pri bolnikih z okvaro jeter je bila v območju koncentracij anastrozola v plazmi, zabeleženih pri bolnikih brez okvare jeter.

Navidezni očistek (CL/F) anastrozola po peroralni uporabi pri prostovoljcih s hudo okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 30 ml/min) v študiji 1033IL/0018 ni bil drugačen; to se sklada z dejstvom, da se anastrozol odstrani predvsem s presnovo. Koncentracija anastrozola v plazmi, zabeležena med dolgotrajnimi preskušnji učinkovitosti pri bolnikih z okvaro ledvic je bila v območju koncentracij anastrozola v plazmi, zabeleženih pri bolnikih brez okvare ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba anastrozol uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Pediatrična populacija

Pri dečkih s pubertetno ginekomastijo (starih od 10 do 17 let) se je anastrozol hitro absorbiral, se široko porazdelil in se počasi odstranil z razpolovnim časom približno 2 dni. Očistek anastrozola je bil pri deklicah (starih od 3 do 10 let) manjši kot pri starejših dečkih, izpostavljenost pa je bila večja. Anastrozol se je pri deklicah porazdelil širše in pa odstranil počasneje.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka za indicirano populacijo.

### Akutna toksičnost

V študijah na živalih so toksične učinke opazali samo pri velikih odmerkih. V študijah akutne toksičnosti na glodalcih je bil mediani smrtni odmerek anastrozola po peroralni uporabi več kot 100 mg/kg/dan in po intraperitonealni uporabi več kot 50 mg/kg/dan. V študiji akutne peroralne toksičnosti na psih je bil mediani smrtni odmerek večji od 45 mg/kg/dan.

### Kronična toksičnost

V študijah na živalih so neželene učinke opazili le pri velikih odmerkih. V študijah toksičnosti večih odmerkov so uporabili podgane in pse. V študijah toksičnosti niso ugotovili ravni anastrozola brez učinka (NOEL - no-effect levels). Toda učinki, opaženi z majhnimi odmerki (1 mg/kg/dan) in srednjimi odmerki (3 mg/kg/dan pri psih, 5 mg/kg/dan pri podganah) so bili povezani bodisi s farmakološkimi učinki anastrozola ali učinki anastrozola na indukcijo encimov in jih niso spremljale pomembne toksične ali degenerativne spremembe.

### Mutagenost

Študije genotoksičnosti anastrozola kažejo, da ni mutagen ali klastogen.

### Reproduktivna toksičnost

V študiji plodnosti so nedavno odstavljenim podganjim samcem 10 tednov peroralno dajali 50 ali 400 mg/l anastrozola v pitni vodi. Izmerjena povprečna koncentracija v plazmi je bila 44,4 ( $\pm$  14,7) ng/ml in 165 ( $\pm$  90) ng/ml. Indeksi parjenja so bili slabši v obeh odmernih skupinah, zmanjšanje plodnosti pa je bilo opazno le pri odmerku 400 mg/l. Zmanjšanje je bilo prehodno, ker so bile po 9 tednih brez uporabe zdravila vrednosti vseh parametrov parjenja in plodnosti podobne kot v kontrolni skupini.

Peroralna uporaba anastrozola pri podganjih samicah je povzročila veliko incidenco neplodnosti pri odmerku 1 mg/kg/dan in večje predimplantacijske izgube pri 0,02 mg/kg/dan. Ti učinki so se pojavili pri klinično

pomembnih odmerkih. Vpliva pri človeku ni mogoče izključiti. Ti učinki so bili povezani s farmakologijo spojine in so popolnoma izginili 5 tednov po odtegnitvi spojine.

Peroralno dajanje anastrozola brejim podganam in kunkam ni povzročilo teratogenih učinkov v odmerkih do 1,0 mg/kg/dan (podgane) oz. do 0,2 mg/kg/dan (kunke). Opaženi učinki (povečanje placente pri podganah in neušna brejost pri kunkah) so bili povezani s farmakologijo spojine.

Preživetje mladičev podganjih samic, ki so dobivale odmerke anastrozola 0,02 mg/kg/dan in več (od 17. dne brejosti do 22. postpartalnega dneva), je bilo slabše. Ti učinki so bili povezani s farmakološkimi učinki spojine na kotitev. V prvi generaciji potomstva ni bilo neželenih učinkov na vedenje ali reproduktivno sposobnost, ki bi jih lahko pripisali dajanju anastrozola smicam.

### Kancerogenost

Dveletna študija onkogenosti na podganah je povzročila povečanje incidence jetrnih novotvorb in materničnih stromalnih polipov pri samicah ter ščitničnih adenomov pri samcih le pri velikih odmerkih (25 mg/kg/dan). Te spremembe so se pojavile v odmerku, ki predstavlja 100-krat večjo izpostavljenost, kot je dosežena s terapevtskimi odmerki za človeka in ne veljajo za klinično pomembne pri zdravljenju bolnikov z anastrozolum.

Dveletna študija onkogenosti na miših je povzročila indukcijo benignih tumorjev jajčnika in motnje v incidenci limforetikularnih novotvorb (manj histiocitnih sarkomov pri samicah in več smrti zaradi limfomov). Te spremembe veljajo za učinke zavrtja aromataze, ki so specifični za miši in ne veljajo za klinično pomembne pri zdravljenju bolnikov z anastrozolum.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

laktoza monohidrat  
natrijev karboksimetilškrob (tip A)  
povidon (K31) (E1201)  
magnezijev stearat (E572)

#### Filmska obloga

makrogol 400  
hipromeloza (E464)  
titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za to zdravilo niso potrebni posebni pogoji shranjevanja.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Kartonske škatle s pretisnimi omoti iz PVC, PE, PVDC in aluminija, ki vsebujejo po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ali 300 tablet, ali z bolnišničnimi pretisnimi omoti iz PVC, PE, PVDC in aluminija, ki vsebujejo po 28, 50, 84, 98, 300 ali 500 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Velika Britanija

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/07/00227/001-019

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 11.09.2007

Datum zadnjega podaljšanja: 10.11.2010

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

23. 9. 2016