

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Anastrozol Accord 1mg filmsko obložene tablete

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1mg anastrozola.

Pomožna snov: laktoza monohidrat 95,25 mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta

Bela do belkasta okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta z vtisnjenim napisom »AHI« na eni strani in gladka na drugi strani.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravljenje napredovalega raka dojke pri ženskah po menopavzi. Učinkovitost zdravila ni bila dokazana pri bolnicah z negativnimi estrogenskimi receptorji, razen če so se predhodno pozitivno klinično odzvale na tamoksifen.

Adjuvantno zdravljenje žensk po menopavzi, ki imajo zgodnji invazivni rak dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji.

Adjuvantno zdravljenje zgodnjega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji pri ženskah po menopavzi, ki so se dve do tri leta adjuvantno zdravile s tamoksifenom.

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Odrasli in starejši: ena 1 mg tableta na dan, peroralno.

Otroci: Zdravila Anastrozol Accord ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, ker ni zadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Ledvična okvara: pri bolnicah z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba spreminjati.

Jetrna okvara: pri bolnicah z blago okvaro jeter odmerka ni treba spreminjati.

Pri zgodnji obliki bolezni je priporočeno trajanje zdravljenja 5 let.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Anastrozol je kontraindiciran pri:

- bolnicah z znano preobčutljivostjo za anastrozol ali za katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.,
- ženskah pred menopavzo,
- ženskah, ki so noseče ali dojijo,
- bolnicah z zmerno do hudo boleznijo jeter.

Zdravil, ki vsebujejo estrogen, se ne sme uporabiti skupaj z anastrozolum, ker bi izničila njegovo farmakološko delovanje.

Sočasno zdravljenje s tamoksifenom (glejte poglavje 4.5).

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

##### Splošno

Anastrozola se ne sme uporabljati pri ženskah pred menopavzo. Menopavzo je treba biokemično določiti (koncentracijo luteinizirajočega hormona [LH], folikle stimulirajočega hormona [FSH] in/ali estradiola) pri vsaki bolnici, pri kateri obstaja dvom o menopavzalnem obdobju. Ni podatkov o uporabi anastrozola z analogi LHRH.

Tamoksifena ali zdravil, ki vsebujejo estrogen, se ne sme uporabiti skupaj z anastrozolum, ker bi izničila njegovo farmakološko delovanje (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

##### Vpliv na mineralno kostno gostoto

Ker anastrozol znižuje raven estrogena v krvi, lahko to povzroči zmanjšanje kostne mineralne gostote in posledično poveča tveganje zlomov (glejte poglavje 4.8).

Pri ženskah z osteoporozo ali tveganjem za osteoporozo je treba oceniti mineralno gostoto kosti na začetku zdravljenja in nato v rednih časovnih presledkih. Po potrebi je treba začeti z zdravljenjem ali preprečevanjem osteoporoze in stanje ustrezno nadzirati. Določena zdravila, npr. bisfosfonati, lahko ustavijo nadaljnje zmanjševanje mineralne kostne gostote, ki jo pri ženskah po menopavzi povzroči anastrozol, zato je treba razmisliti o njihovi uporabi (glejte poglavje 4.8).

##### Okvara jeter

Anastrozol ni bil raziskan pri bolnicah z rakom dojke z zmerno ali hudo okvaro jeter. Izpostavljenost anastrozolu se lahko poveča pri osebah z okvaro jeter (glejte poglavje 5.2); pri uporabi anastrozola pri bolnicah z zmerno do hudo okvaro jeter je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje mora temeljiti na oceni razmerja med koristmi in tveganji za posamezno bolnico.

##### Okvara ledvic

Anastrozol ni bil raziskan pri bolnicah z rakom dojke s hudo okvaro ledvic. Izpostavljenost anastrozolu ni povečana pri osebah s hudo okvaro ledvic (GRF < 30 ml/min, glejte poglavje 5.2); pri uporabi anastrozola pri bolnicah s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

##### Pediatrična populacija

Uporaba anastrozola pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva, ker varnost in učinkovitost zdravila pri teh skupinah bolnikov nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1).

Anastrozola ni priporočljivo uporabljati pri dečkih s pomanjkanjem ravnega hormona v kombiniranem zdravljenju z ravnim hormonom. V glavnem kliničnem preskušanju učinkovitost ni bila dokazana in varnost ni bila ugotovljena (glejte poglavje 5.1). Anastrozola se ne sme uporabljati pri deklicah s pomanjkanjem ravnega hormona v kombiniranem zdravljenju z ravnim hormonom, ker anastrozol zmanjša nivo estradiola. Dolgoročni podatki o varnosti pri otrocih in mladostnikih niso na voljo.

##### Preobčutljivost na laktozo

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko pomanjkanja laktaze ali malabsorpcijo 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 ni pomembno zaviral presnove antipirina in R- in S-varfarina, kar pomeni, da ni verjetno, da bi sočasna uporaba anastrozola z drugimi zdravili povzročila klinično značilne interakcije zdravil prek encimov CYP.

Encimi, s katerimi se presnovi anastrozol, niso ugotovljeni. Cimetidin, tj. šibek, nespecifični zaviralec encimov CYP, ni vplival na plazemske koncentracije anastrozola. Vpliv močnih zaviralcev CYP ni znan.

Pri pregledu zbirke podatkov o varnosti v kliničnih preskušanjih niso odkrili dokazov o klinično značilni interakciji pri bolnikih, zdravljenih z anastrozolum, ki so prejeli tudi druga pogosto predpisovana zdravila. Klinično značilnih interakcij z bisfosfonati ni bilo (glejte poglavje 5.1).

Zdravil, ki vsebujejo tamoksifen ali estrogen, se ne sme uporabiti skupaj z anastrozolum, ker bi izničila njegovo farmakološko delovanje (glejte poglavji 4.4. in 4.5).

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

##### **Nosečnost**

Podatkov o uporabi anastrozola pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Anastrozol je pri nosečnicah kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

##### **Dojenje**

Podatkov o uporabi anastrozola med dojenjem ni. Anastrozol je pri doječih ženskah kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

##### **Plodnost**

Vpliv anastrozola na plodnost pri ljudeh ni bil raziskan. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

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

Anastrozol ne vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji oz. je njegov vpliv zanemarljiv. Vendar so pri uporabi anastrozola poročali o asteniji in somnolenci, zato je potrebna previdnost pri vožnji ali upravljanju s stroji, dokler so taki simptomi prisotni.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Preglednica v nadaljevanju prikazuje neželene učinke iz kliničnih preskušanj, študij po pridobitvi dovoljenja za promet ali spontanih poročil. Če ni navedeno drugače, so naslednje kategorije pogostnosti izračunane na podlagi števila neželenih dogodkov v veliki študiji III. faze pri 9.366 ženskah v pomenopavzi z operabilnim rakom dojke, ki so adjuvantno zdravljenje prejemale 5 let (študija Anastrozole, Tamoksifen, Alone or in Combination [ATAC]).

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu. Skupine pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: 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). Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so glavobol, vročinski oblivi, slabost, osip, artralgiya, togost v sklepih, artritis in astenija.

**Preglednica 1 Neželeni učinki glede na organski sistem in pogostnost**

<b>Pogostnost</b>	<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinek</b>
Zelo pogosti (≥ 1/10)	<i>Žilne bolezni</i>	vročinski oblivi, v glavnem blagi ali zmerni
	<i>Splošno</i>	astenija, v glavnem blaga do zmerna
	<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti</i>	artralgiya/togost v sklepih, artritis, osteoporoza
	<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, običajno blag do zmeren
	<i>Bolezni prebavil</i>	slabost, običajno blaga do zmerna
	<i>Bolezni kože in podkožja</i>	osip, v glavnem blag do zmeren
Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	<i>Bolezni kože in podkožja</i>	redčenje las (alopecija), v glavnem blago ali zmerno, alergijske reakcije
	<i>Bolezni prebavil</i>	bruhanje, v glavnem blago ali zmerno diareja, v glavnem blaga do zmerna
	<i>Bolezni živčevja</i>	zaspanost, v glavnem blaga ali zmerna, sindrom karpalnega kanala*
	<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	zvišanje alkalne fosfataze, alanin-aminotransferaze in aspartataminotransferaze
	<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	krvavitev iz nožnice, v glavnem blaga ali zmerna*** suhost vagine, v glavnem blaga do zmerna
	<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	anoreksija, v glavnem blaga hiperholesterolemija, v glavnem blaga do zmerna
	<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti</i>	bolečine v kosteh
Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	zvišanje vrednosti gama-GT in bilirubina, hepatitis
	<i>Bolezni kože in podkožja</i>	urtikarija
	<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti</i>	prožilni prst
Redki (< 1/10.000)	<i>Bolezni kože in podkožja</i>	multiformni eritem, anafilaktoidna reakcija kožni vaskulitis (vključno z nekaj primeri Henocho-Schönleinove purpore) **
Zelo redki	<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Stevens-Johnsonov sindrom angioedem

\* V kliničnih preskušanjih so poročali o večjem številu primerov sindroma karpalnega kanala pri bolnikih, ki so prejeli anastrozol, kot pri bolnikih, ki so prejeli tamoksifen. Vendar pa se je večina od teh primerov pojavila pri bolnikih s prepoznavnimi dejavniki tveganja za razvoj tega stanja.

\*\* Ker v študiji ATAC kožnega vaskulitisa in Henocho-Schönleinove purpore niso opazili, lahko na osnovi najslabše vrednosti točkovne ocene te dogodke štejemo med „redke“ neželene učinke (≥0,01 % in <0,1 %).

\*\*\* O krvavitvah iz nožnice so poročali občasno, v glavnem pri bolnicah z napredovalim rakom dojke, v prvih nekaj tednih po prehodu z dotedanjšega hormonskega zdravljenja na zdravljenje z anastrozolum. Če krvavitev traja dlje časa, je treba razmisliti o dodatnih preiskavah.

V spodnji preglednici so navedene pogostnosti izbranih neželenih učinkov v študiji ATAC (po medianem času spremljanja bolnic, ki je znašalo 68 mesecev, ne glede na njihovo vzročno povezanost z zdravljenjem), o katerih so poročale bolnice, ki so prejemale raziskovalno zdravilo in do največ 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 ali togost v sklepih	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
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 kosti	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Zlomi hrbtenice, kolka ali zapestja (Collesov zlom)	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%)
Katarakta	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Krvavitev iz nožnice	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Ishemična srčnožilna 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 trombembolizem	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Globoki venski trombembolizmi, vključno s PE (pljučna embolija)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ishemični cerebrovaskularni inzult	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Rak endometrija	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Po medianem času spremljanja bolnic, ki je znašalo 68 mesecev, so opažali naslednje pogostnosti zlomov: 22 na 1000 bolnic-let v skupini, ki je jemala anastrozol, in 15 na 1000 bolnic-let v skupini, ki je jemala tamoksifen. Opaženi razpon pogostnosti zlomov pri anastrozolu je bil podoben, kot so poročali pri drugih ženskah v pomenopavzi podobne starosti. Incidenca osteoporoze je znašala 10,5 % pri bolnicah, zdravljenih z anastrozolum, in 7,3 % pri tistih, ki so se zdravile s tamoksifenom.

Ni bilo ugotovljeno, ali pogostnosti zlomov in osteoporoze, ki so jih opazili v ATAC pri bolnicah, ki so se zdravile z anastrozolum, odražajo zaščitni učinek tamoksifena, specifičen učinek anastrozola ali oboje.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje z nenamernim prevelikim odmerjanjem anastrozola so omejene. V študijah na živalih je anastrozol pokazal majhno akutno toksičnost. Klinična preskušanja so bila opravljena z različnimi odmerki anastrozola, do 60 mg v enkratnem odmerku, ki so ga dajali zdravim moškim prostovoljcem, oziroma v odmerku do 10 mg na dan, ki so ga dajali ženskam v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke; oboji so te odmerke dobro prenašali. Enkratnega odmerka anastrozola, ki bi povzročil smrtno nevarne simptome, niso ugotovili. Ni specifičnega antidota za preveliko odmerjanje anastrozola, zato mora biti njegovo zdravljenje simptomatično.

Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost, da je bolnica morda vzela več zdravil hkrati. Če je bolnica budna, lahko izzovemo bruhanje. Pomaga lahko tudi dializa, saj se anastrozol ne veže v večji meri na plazemske beljakovine. Priporočljivi so splošni podporni ukrepi, vključno s pogostimi preverjanji življenjskih funkcij in skrbnim opazovanjem bolnice.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci encimov, 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 pretvarjanjem androstendiona v estron prek aromataznega encimskega kompleksa, ki se nahaja v perifernih tkivih. Estron se nato pretvori v estradiol. Pokazalo se je, da ima zmanjšanje koncentracij estradiola v obtoku ugoden učinek pri ženskah z rakom na dojki. Pri ženskah v pomenopavzi je anastrozol v odmerku 1 mg na dan zavrl nastajanje estradiola za več kot 80%, kar so izračunali z uporabo zelo občutljivega testa.

Anastrozol nima nikakršnega progestagenega, androgenega ali estrogenega učinka.

Dnevni odmerki anastrozola do 10 mg niso imeli nikakršnega vpliva na izločanje kortizola ali aldosterona, kar so pokazale meritve pred in po standardnem provokacijskem testu z adrenokortikotropnim hormonom (ACTH). Zato dodatno dajanje kortikoidov ni potrebno.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Napredovali rak dojke*

###### *Zdravljenje prve linije pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke*

Za oceno učinkovitosti anastrozola v primerjavi s tamoksifenom kot zdravljenja prve linije lokalno napredovalnega ali metastatskega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji ali z neznanim stanjem hormonskih receptorjev pri ženskah v pomenopavzi sta bili izvedeni dve dvojno slepi, kontrolirani klinični študiji s podobnim načrtom (študija 1033IL/0030 in študija 1033IL/0027). Skupno 1021 bolnikov je bilo randomiziranih v skupino, ki je prejela 1 mg anastrozola enkrat na dan, in skupino, ki je prejela 20 mg tamoksifena enkrat na dan. Primarni opazovani dogodki v obeh preskušanjih so bili čas do napredovanja tumorja, objektivni delež odziva tumorja in varnost.

Kar zadeva primarne opazovane dogodke je študija 1033IL/0030 pokazala, da je imel anastrozol statistično značilno prednost pred tamoksifenom glede časa do napredovanja tumorja (razmerje ogroženosti 1,42, 95-odstotni interval zaupanja (IZ) [1,11, 1,82], mediana časa do napredovanja 11,1 mesecev za anastrozol in 5,6 mesecev za tamoksifen,  $p = 0,006$ ); objektivni delež odziva tumorja na zdravljenje pri anastrozolu je bil podoben kot pri tamoksifenu. V študiji 1033IL/0027 so zabeležili, da sta bila objektivni delež odziva tumorja na zdravljenje in čas do napredovanja tumorja pri anastrozolu podobna kot pri tamoksifenu. Rezultati sekundarnih opazovanih dogodkov so podprli rezultate primarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti. V zdravljenih skupinah v obeh preskušanjih je bilo premalo smrtnih primerov, da bi lahko sklepali o razlikah v celokupnem preživetju.

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

Anastrozol so preučevali v dveh kontroliranih kliničnih preskušanjih (študija 0004 in študija 0005) pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke, pri katerih je po zdravljenju napredovalnega ali zgodnjega raka dojke s tamoksifenom bolezen napredovala. Skupno 764 bolnic je bilo randomiziranih v skupino, ki je prejela enkratni dnevni odmerek 1 mg ali 10 mg anastrozola, in skupino, ki je prejela 40 mg megestrolacetata štirikrat na dan. Primarni spremenljivki učinkovitosti sta bili čas do napredovanja in objektivni delež odziva na zdravljenje. Izračunali so tudi stopnjo dolgotrajnega (več

kot 24 tednov) stabilnega stanja bolezni, delež napredovanja in preživetje. V nobeni študiji ni prišlo do značilnih razlik med terapevtskima krakoma glede parametrov učinkovitosti.

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

Obsežna študija III. faze, ki je bila opravljena pri 9366 ženskah v pomenopavzi z operabilnim rakom dojke, ki so se zdravile 5 let (glejte spodaj), je pokazala, da je anastrozol statistično boljši od tamoksifena kar zadeva dolžino preživetja brez bolezni. V prospektivno opredeljeni skupini bolnic s pozitivnimi hormonskimi receptorji so pri anastrozolu opazili večji učinek zdravljenja glede preživetja brez ponovitve bolezni kot pri tamoksifenu.

Bolnic v študiji ATAC niso spremljali dovolj dolgo po 5-letnem zdravljenju, da bi pri njih lahko primerjali dolgoročne učinke po zdravljenju z anastrozolum s tistimi po zdravljenju s tamoksifenom.

**Preglednica 3 Povzetek končnih rezultatov v študiji ATAC analiza ob zaključku 5-letnega zdravljenja**

Končni rezultati glede učinkovitosti	Število dogodkov (pogostnost)			
	Skupina z nameranim zdravljenjem (ITT)		Skupina s 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 tveganj	0,87		0,83	
2-stranski 95% IZ	0,78 do 0,97		0,73 do 0,94	
p-vrednost	0,0127		0,0049	
<b>Preživetje brez oddaljene bolezni<sup>b</sup></b>	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Razmerje tveganj	0,94		0,93	
2-stranski 95% IZ	0,83 do 1,06		0,80 do 1,07	
p-vrednost	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 tveganj	0,79		0,74	
2-stranski 95% IZ	0,70 do 0,90		0,64 do 0,87	
p-vrednost	0,0005		0,0002	
<b>Čas do oddaljene ponovitve<sup>d</sup></b>	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Razmerje tveganj	0,86		0,84	
2-stranski 95% IZ	0,74 do 0,99		0,70 do 1,00	
p-vrednost	0,0427		0,0559	
<b>Primarni rak kontralateralne dojke</b>	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Razmerje tveganj	0,59		0,47	
2-stranski 95% IZ	0,39 do 0,89		0,30 do 0,76	
p-vrednost	0,0131		0,0018	
<b>Celokupno preživetje<sup>e</sup></b>	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Razmerje tveganj	0,97		0,97	
2-stranski 95% IZ	0,85 do 1,12		0,83 do 1,14	
p-vrednost	0,7142		0,7339	

<sup>a</sup> Preživetje brez bolezni vključuje vse ponovitevne dogodke bolezni in je opredeljeno kot prvi pojav lokalne ali regionalne ponovitve, pojav novega raka dojke na kontralateralni dojki, ponovitev bolezni na oddaljenem mestu in smrt bolnice (iz kateregakoli vzroka).

<sup>b</sup> Preživetje brez oddaljene bolezni je opredeljeno kot prvi pojav oddaljene ponovitve ali smrti bolnice (iz katerekoli vzroka).

<sup>c</sup> Čas do ponovitve bolezni je opredeljen kot prvi pojav lokalne ali regionalne ponovitve, pojav novega raka dojke na kontralateralni dojki, pojav oddaljene ponovitve bolezni na oddaljenem mestu ali smrti bolnice zaradi raka dojke.

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

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

Kombinacija anastrozola in tamoksifena ni pokazala nobenih koristi glede učinkovitosti v primerjavi s tamoksifenom ne pri vseh bolnicah ne v populaciji s pozitivnimi hormonskimi receptorji. Ta terapevtski krak so v študiji prekinili.

Posodobljeno spremljanje z 10-letno mediano je pokazalo, da je dolgoročna primerjava učinkov zdravljenja z anastrozolum glede na tamoksifen skladna s prejšnjimi analizami.

Adjuvantno zdravljenje zgodnjega invazivnega raka dojke pri bolnicah s pozitivnimi hormonskimi receptorji, ki so adjuvantno zdravljenje pričele s tamoksifenom

V študiji (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8) III. faze, ki je bila opravljena pri 2579 ženskah v pomenopavzi z zgodnjim rakom dojke in pozitivnimi hormonskimi receptorji. Preiskovankesko bile operirane, lahko so bile obsevane ali ne, niso pa prejele kemoterapije (glejte spodaj). Po 24-mesečni mediani dolžini časa spremljanja bolnic so bili rezultati zdravljenja pri prehodu na anastrozol po 2 letih adjuvantnega zdravljenja s tamoksifenom statistično boljši glede preživetja brez bolezni kot pa pri tistih bolnicah, ki so se še naprej zdravile s tamoksifenom.

**Preglednica 4 Povzetek končnih rezultatov in izsledkov v študiji ABCSCG 8**

Končni rezultati glede učinkovitosti	Število dogodkov (pogostnost)	
	anastrozol (N=1297)	tamoksifen (N = 1282)
<b>Preživetje brez bolezni</b>	65 (5,0)	93 (7,3)
Razmerje tveganj	0,67	
2-stranski 95% IZ	0,49 do 0,92	
p-vrednost	0,014	
<b>Čas do katerekoli ponovitve</b>	36 (2,8)	66 (5,1)
Razmerje tveganj	0,53	
2-stranski 95% IZ	0,35 do 0,79	
p-vrednost	0,002	
<b>Čas do lokalne ali oddaljene bolezni</b>	29 (2,2)	51 (4,0)
Razmerje tveganj	0,55	
2-stranski 95% IZ	0,35 do 0,87	
p-vrednost	0,011	
<b>Čas do ponovitve oddaljene bolezni</b>	22 (1,7)	41 (3,2)
Razmerje tveganj	0,52	
2-stranski 95% IZ	0,31 do 0,88	
p-vrednost	0,015	
<b>Novi rak kontralateralne dojke</b>	7 (0,5)	15 (1,2)
Razmerje tveganj	0,46	
2-stranski 95% IZ	0,19 do 1,13	
p-vrednost	0,090	
<b>Celokupno preživetje</b>	43 (3,3)	45 (3,5)
Razmerje tveganj	0,96	
2-stranski 95% IZ	0,63 do 1,46	



p-vrednost	0,840
------------	-------

Te izsledke sta potrdili dve podobni nadaljnji preskušnji (GABG/ARNO 95 in ITA - v enem od njih so bile bolnice operirane in so prejele kemoterapijo) ter tudi kombinirana analiza ABCSG 8 in GABG/ARNO 95.

Profil varnosti anastrozola v teh 3 študijah je bil v skladu z znanim profilom varnosti zdravila pri ženskah v pomenopavzi z zgodnjim rakom dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji.

#### Mineralna kostna gostota

V študiji (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]) III./IV. faze so 234 žensk v pomenopavzi, ki so imele zgodnjega raka dojke, pozitivnega na hormonske receptorje, in so bile predvidene za zdravljenje z zdravilom Anastrozol 1 mg/ dan, razporedili v skupine z majhnim, zmernim in velikim tveganjem glede na njihovo obstoječe tveganje za fragilnostni zlom. Primarni parameter učinkovitosti je bila analiza kostne gostote v ledveni hrbtenici s slikanjem DEXA. Vse bolnice so prejemale vitamin D in kalcij. Bolnice v skupini z majhnim tveganjem so dobivale samo zdravilo Anastrozol (n = 42), bolnice v skupini z zmernim tveganjem so bile randomizirane na zdravilo Anastrozol in risedronat 35 mg enkrat na teden (n = 77) ali na zdravilo Anastrozol in placebo (n = 77), bolnice v skupini z velikim tveganjem pa so dobile zdravilo Anastrozol in risedronat 35 mg enkrat na teden (n = 38). Primarna končna točka je bila sprememba kostne gostote 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 kostna gostota (ocenjena z mineralno kostno gostoto v ledveni hrbtenici s slikanjem DEXA) ni zmanjšala, če so bile zdravljenje z anastrozolum 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 anastrozol 1 mg/dan, opazno zmanjšanje mineralne kostne gostote, ki pa ni bilo statistično značilno. Ti izsledki so se odrazili na sekundarni spremenljivki učinkovitosti, spremembi celotne mineralne kostne gostote v kolku po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščem.

Študija dokazuje, da je treba pri ženskah po menopavzi, ki imajo zaradi zgodnjega raka dojke predvideno zdravljenje z anastrozolum, razmisliti o uporabi bisfosfonatov za obvladanje morebitnega zmanjšanja mineralne kostne gostote.

#### Pediatrična populacija

Anastrozol ni indiciran za uporabo pri otrocih in mladostnikih. V proučevanih pediatričnih populacijah njegova učinkovitost ni bila ugotovljena (glejte spodaj). Število zdravljenih otrok je bilo premajhno, da bi omogočalo zanesljivo sklepanje o varnosti. Podatkov o morebitnih dolgoročnih učinkih zdravljenja z anastrozolum pri otrocih in mladostnikih ni (glejte tudi poglavje 5.3).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveznosti po predložitvi rezultatov študij anastrozola 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*

V randomizirani, dvojno slepi multicentrični študiji so ocenili 52 pubertetnih dečkov (starih od vključno 11 do vključno 16 let,) s pomanjkanjem ravnega hormona, ki so od 12 do 36 mesecev prejemali anastrozol 1 mg/dan ali placebo v kombinaciji z ravnim hormonom. Samo 14 preiskovancev, ki so dobivali anastrozol, je dokončalo 36 mesecev študije.

V primerjavi s placebom niso ugotovili nobene statistično značilne razlike v ravnih parametrih predvidene odrasle višine, višine standardnih odklonov in hitrosti rasti. Končni podatki o višini niso bili na voljo. Število zdravljenih otrok je bilo sicer premajhno za zanesljive sklepe o varnosti, vendar so v kraku z anastrozolum v primerjavi s placebom opazili večji delež zlomov in trend k manjši mineralni kostni gostoti.

### *Testotoksikoza*

V odprti, neprimerjalni, multicentrični študiji so ocenili 14 bolnikov moškega spola (starih od 2 do 9 let) z družinsko, na moške omejeno prezgodnjo puberteto (znano tudi kot testotoksikoza), zdravljenih s kombinacijo anastrozola 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 (enega bolnika niso uspeli spremljati). Po 12 mesecih zdravljenja ni bilo nobene statistično 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), ki so imeli ginekomastijo več kot 12 mesecev in so bili do 6 mesecev zdravljeni z anastrozolum 1 mg/dan ali placebom vsak dan. Med skupino, zdravljeno z 1 mg anastrozola, 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 farmakokinetična študija večkratnega odmerjanja anastrozola 1 mg/dan pri 36 pubertetnih dečkih z manj kot 12 mesecev trajajočo ginekomastijo. 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. Zmanjšanje celotnega volumna dojk za 50 % ali več je bilo po 6 mesecih ugotovljeno pri 55,6 % (20/36) dečkov.

### *Študija McCune-Albrightovega sindroma (MAS)*

Preskušanje 0046 je bilo mednarodno, multicentrično, odprto eksplorativno preskušanje anastrozola pri 28 deklicah (starih od 2 do  $\leq 10$  let) z McCune-Albrightovim sindromom (MAS). Primarni cilj je bila ocena varnosti in učinkovitosti anastrozola 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**

Anastrozol se hitro absorbira in doseže največje plazemske koncentracije v dveh urah po dajanju (na tešče). Hrana nekoliko upočasni hitrost absorpcije, a ne vpliva na sam obseg absorpcije. Pri zdravljenju z enim odmerkom tablet Anastrozol na dan ni pričakovati, da bi majhna sprememba hitrosti absorpcije klinično značilno vplivala na plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja. Anastrozol doseže približno 90 do 95% plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja po sedmih dnevni odmerkih in njegovo kopičenje je 3- do 4-kratno. Ni podatkov, da bi bili farmakokinetični parametri anastrozola odvisni od časa ali velikosti odmerka.

Starost ne vpliva na farmakokinetiko anastrozola pri ženskah po menopavzi.

Na beljakovine v plazmi se veže samo 40% anastrozola.

Anastrozol se izloča počasi, njegov razpolovni čas izločanja iz plazme je 40 do 50 ur. Anastrozol se pri ženskah v pomenopavzi obsežno presnavlja. V 72 urah po jemanju se s sečem izloči manj kot 10% odmerka v nespremenjeni obliki. Anastrozol se presnavlja z N-dealkilacijo, hidrosilacijo in glukuronidacijo. Presnovki se izločajo pretežno s sečem. Glavni presnovek v plazmi in urinu je triazol, ki pa ne zavira aromataze.

## Okvara ledvic ali jeter

Navidezni očistek (CL/F) anastrozola po peroralni uporabi je bil približno 30 % manjši pri prostovoljcih s stabilno jetrno cirozo kot pri ustrezni kontrolni skupini (študija 1033IL/0014). Vendar so bile plazemske koncentracije anastrozola pri prostovoljcih z jetrno cirozo znotraj razpona koncentracij, ki so jih zabeležili pri zdravih preiskovancih v drugih študijah. Plazemske koncentracije anastrozola, ki so jih zabeležili med dolgotrajnimi preskušnji učinkovitosti pri bolnikih z okvaro jeter, so bile znotraj razpona plazemskih koncentracij anastrozola, ki so jih zabeležili pri bolnikih brez okvare jeter.

Navidezni očistek (CL/F) anastrozola po peroralni uporabi se ni spremenil pri prostovoljcih s hudo okvaro ledvic (GFR <30 ml/min) v študiji 1033IL/0018, kar je skladno z dejstvom, da se anastrozol izloča predvsem s presnovo. Plazemske koncentracije anastrozola, ki so jih zabeležili med dolgotrajnimi preskušnji učinkovitosti pri bolnikih z okvaro ledvic, so bile znotraj razpona plazemskih koncentracij anastrozola, ki so jih zabeležili pri bolnikih brez okvare ledvic. Pri uporabi anastrozola pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

## Pediatrična populacija

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

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih 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 opazili vpliv na sposobnost razmnoževanja samo pri visokih odmerkih. V raziskavah o akutni toksičnosti pri glodavcih je srednji smrtni odmerek anastrozola presegal 100 mg/kg/dan peroralno in 50 mg/kg/na dan intraperitonealno. Pri raziskavah o peroralni akutni toksičnosti pri psih je bil srednji smrtni odmerek večji od 45 mg/kg/dan.

### Kronična toksičnost

V študijah na živalih so opazili neželene učinke samo pri visokih odmerkih. Za raziskave toksičnosti po večkratnih odmerkih zdravila so uporabili podgane in pse. V raziskavah toksičnosti niso določili odmerka, ki ne bi imel nikakršnega učinka. Učinki, ki so jih zasledili po dajanju majhnega (1 mg/kg na dan) in srednje velikega odmerka (3 mg/kg na dan pri psih; 5 mg/kg na dan pri podganah), so bili bodisi posledica farmakološkega delovanja anastrozola ali njegove indukcije encimov in jih niso spremljale večje toksične ali degenerativne spremembe.

### Mutagenost

Genetske toksikološke raziskave o anastrozolu kažejo, da ne deluje niti mutageno niti klastogeno.

### Reproduktivna toksičnost

V študiji plodnosti so nedavno odstavljenim podganjim samcem 10 tednov peroralno, preko njihove vode za pitje, dajali 50 ali 400 mg/l anastrozola. Izmerjene srednje vrednosti plazemske koncentracije so bile 44,4 ( $\pm 14,7$ ) ng/ml in 165 ( $\pm 90$ ) ng/ml. Znaki parjenja so bili prizadeti 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.

Peroralno dajanje anastrozola v odmerkih 1 mg/kg/dan je pri podganah ženskega spola povzročilo visok pojav neplodnosti, v odmerkih 0,02 mg/kg/dan pa se je povečala možnost izgube zarodka pred ugnездitvijo. Ti učinki so se pojavili pri klinično relevantnih odmerkih. Učinkov pri ljudeh ne moremo izključiti. Ti učinki so bili posledica farmakološkega delovanja učinkovine in so izginili po petih tednih prenehanja jemanja učinkovine.

Peroralno dajanje anastrozola brejim podganam oziroma kuncem v odmerkih do 1,0 oziroma 0,2 mg/kg na dan ni povzročilo teratogenih učinkov. Učinki, ki so jih zasledili (povečanje posteljice pri podganah in neuspešna brejost pri kuncih), so bili posledica farmakološkega delovanja učinkovine.

Preživetje zaroda podgan, ki so prejemale anastrozol v odmerku 0,02 mg/kg/dan in več (od 17. dne brejosti do 22. dne po skotitvi), je bilo ogroženo. Ti učinki so bili povezani s farmakološkimi učinki zdravila med porodom. Neželenih učinkov na vedenje ali učinek razmnoževanja v prvi generaciji potomcev, ki bi jih lahko pripisali zdravljenju mater z anastrozolum, ni bilo.

### Kancerogenost

Dvoletna študija onkogenosti pri podganah je pokazala povečano pojavnost jetrnih neoplazem in stromalnih polipov v maternici pri samičkah ter tiroidnih adenomov pri samcih samo pri velikih odmerkih (25 mg/kg/dan). Te spremembe so se pojavile pri odmerkih, ki predstavljajo 100-krat večjo izpostavljenost, kot je terapevtski odmerek pri ljudeh, zato se ocenjuje, da niso klinično pomembne za zdravljenje bolnic z anastrozolum.

Dvoletna študija onkogenosti pri miših je pokazala indukcijo benignih tumorjev na jajčnikih in motnjo v pojavljanju limforetikularnih neoplazem (manj histiocitnih sarkomov pri samičkah in več smrti kot posledica limfomov). Ocenjuje se, da so te spremembe posledica učinkov inhibicije aromataze, ki so specifični za miši, in niso klinično pomembne za zdravljenje bolnic z anastrozolum.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### **Anastrozol Accord 1 mg filmsko obložene tablete:**

##### **Jedro tablete:**

laktoza monohidrat  
povidon K-30  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
magnezijev stearat

##### **Filmska obloga:**

hipromeloza E-5  
makrogol 300  
titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija

Anastrozol Accord 1 mg filmsko obložene tablete so pakirane v pretisnih omotih v pakiranjih po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 in 300 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House,  
319, Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF,  
Velika Britanija

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

5363-I-757/14 (10 tablet)  
5363-I-758/14 (14 tablet)  
5363-I-759/14 (20 tablet)  
5363-I-760/14 (28 tablet)  
5363-I-761/14 (30 tablet)  
5363-I-762/14 (50 tablet)  
5363-I-763/14 (56 tablet)  
5363-I-764/14 (60 tablet)  
5363-I-765/14 (84 tablet)  
5363-I-766/14 (90 tablet)  
5363-I-767/14 (98 tablet)  
5363-I-768/14 (100 tablet)  
5363-I-769/14 (300 tablet)

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

Datum prve odobritve: 22.12.2009

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

28.05.2014