

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Anastrozol Kabi 1 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg anastrozola.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 91,25 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele do belkaste, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete premera okoli 6,1 mm z vtisnjanim napisom »DB02« na eni strani in brez napisa na drugi strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Anastrozol je indiciran za:

- zdravljenje napredovalega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji pri ženskah v pomenopavzi,
- adjuvantno zdravljenje zgodnjega invazivnega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji pri ženskah v pomenopavzi,
- adjuvantno zdravljenje zgodnjega invazivnega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji pri ženskah v pomenopavzi, ki so se 2 do 3 leta adjuvantno zdravile s tamoksifenom.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Priporočeni odmerek anastrozola za odrasle, vključno s starejšimi, je ena 1 mg tableta enkrat na dan.

Priporočeno trajanje adjuvantnega endokrinega zdravljenja zgodnjega invazivnega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji pri ženskah v pomenopavzi je 5 let.

##### Posebne skupine bolnikov

##### *Pediatrična populacija*

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

##### *Okvara ledvic*

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

### Okvara jeter

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

### Način uporabe

Anastrozol je treba jemati peroralno.

### **4.3 Kontraindikacije**

Anastrozol je kontraindiciran pri:

- nosečnicah in doječih ženskah,
- bolnicah z znano preobčutljivostjo za anastrozol ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

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

#### Splošno

Anastrozola se ne sme uporabljati pri ženskah v predmenopavzi. Menopavzo je treba določiti biokemično (koncentracija luteinizirajočega hormona [LH], folikle stimulirajočega hormona [FSH] in/ali estradiola) pri vsaki bolnici, pri kateri obstaja dvom o menopavzalnem statusu. Ni podatkov, ki bi podpirali uporabo anastrozola z analogi LHRH.

Sočasni uporabi anastrozola s tamoksifenom in zdravili, ki vsebujejo estrogen, se je potrebno izogibati, saj lahko zmanjša farmakološko delovanje anastrozola (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

#### Vpliv na mineralno kostno gostoto

Anastrozol zmanjša koncentracijo estrogena v obtoku, zato lahko zmanjša mineralno kostno gostoto in tako poveča tveganje za zlome (glejte poglavje 4.8).

Ženske z osteoporozo ali tveganjem zanjo morajo na začetku zdravljenja in pozneje v rednih presledkih opraviti formalno oceno mineralne kostne gostote. Zdravljenje ali profilakso osteoporoze je treba začeti, kot je ustrezno, in ju natančno nadzirati. V poštev pride uporaba specifičnih zdravil, npr. bisfosfonatov, ki lahko preprečijo nadaljnje zmanjševanje mineralne kostne gostote, ki jo pri ženskah v pomenopavzi povzroči anastrozol (glejte poglavje 4.8).

### Okvara jeter

Anastrozol ni bil raziskan pri bolnicah z rakom dojke in zmerno ali hudo okvaro jeter. Izpostavljenost anastrozolu je lahko pri osebah z okvaro jeter večja (glejte poglavje 5.2). Pri bolnicah z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba anastrozol uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje mora temeljiti na oceni koristi in tveganja za vsako posamezno bolnico.

### Okvara ledvic

Anastrozol ni bil raziskan pri bolnicah z rakom dojke in hudo okvaro ledvic. Izpostavljenost anastrozolu se pri osebah s hudo okvaro ledvic ne poveča (GRF < 30 ml/min, glejte poglavje 5.2). Pri bolnicah s hudo okvaro ledvic je treba anastrozol uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2).

### Pediatrična populacija

Anastrozola ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker njegova varnost in učinkovitost v tej skupini bolnikov nista ugotovljeni (glejte poglavje 5.1).

Anastrozola se ne sme uporabljati pri dečkih s pomanjkanjem ravnega hormona poleg zdravljenja z ravnim hormonom. V ključnem kliničnem preskušanju učinkovitost ni bila dokazana in varnost ni bila ugotovljena (glejte poglavje 5.1). Anastrozol zmanjša koncentracijo estradiola, zato se anastrozola ne sme uporabljati pri deklicah s pomanjkanjem ravnega hormona poleg zdravljenja z ravnim hormonom. Dolgoročnih podatkov o varnosti pri otrocih in mladostnikih ni.

#### Preobčutljivost za laktozo

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti 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 bistveno zavrl presnove antipirina ali R- in S-varfarina. Glede na to ni verjetno, da bi sočasna uporaba anastrozola z drugimi zdravili povzročila klinično pomembna medsebojna delovanja zdravil zaradi vpletenosti encimov CYP.

Encimi, s katerimi se presnovi anastrozol, niso ugotovljeni. Cimetidin, ki je šibek in nespecifičen zaviralec encimov CYP, ni vplival 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 bolnicah, zdravljenih z anastrozolo, ki so prejemale tudi druga pogosto predpisovana zdravila. Klinično pomembnih medsebojnih delovanj z bisfosfonati ni bilo (glejte poglavje 5.1).

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

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

#### Nosečnost

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

#### Dojenje

Podatkov o uporabi anastrozola med obdobjem dojenja ni. Anastrozol je med obdobjem dojenja kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

#### Plodnost

Učinki anastrozola na plodnost pri človeku niso raziskani. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

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

Anastrozol nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar sta bili med uporabo anastrozola opisani astenija in somnolenca, zato je pri vožnji in upravljanju s stroji potrebna previdnost, dokler trajajo takšni simptomi.

### **4.8 Neželeni učinki**

Naslednja preglednica prikazuje neželene učinke iz kliničnih preskušanj, študij v obdobju trženja in spontanah poročil. Če ni navedeno drugače, so bile kategorije pogostnosti izračunane na podlagi števila neželenih dogodkov, zabeleženih v obsežni študiji faze III, ki je zajela 9.366 žensk v pomenopavzi, ki so imele operabilnega raka dojke in so pet let prejemale adjuvantno zdravljenje (študija ATAC – *Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination*).

Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni glede na pogostnost in organski sistem. 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, valovi vročine, navzea, izpuščaji, artralgija, togost sklepov, artritis in astenija.

**Preglednica 1 Neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti**

<b>Neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti</b>		
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	anoreksija hiperholesterolemija
	občasni	hiperkalcemija (z ali brez povišanega paratiroidnega hormona)
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	somnolenca sindrom karpalnega kanala* senzorične motnje (vključno s parestezijo, izgubo okusa in motnjami okušanja)
Žilne bolezni	zelo pogosti	valovi vročine
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea
	pogosti	driska bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, alanin aminotransferaze in aspartat aminotransferaze
	občasni	zvišanje vrednosti gama-GT in bilirubina hepatitis
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaji
	pogosti	redčenje 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	artralgija/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
---	--------------	----------

- \* Med osebami, ki so v kliničnih preskušanjih prejemale anastrozol, so bili primeri sindroma karpalnega kanala opisani v večjem številu kot med osebami, zdravljenimi s tamoksifenom. Vendar se je večina teh primerov pojavila pri bolnicah s prepoznavnimi dejavniki tveganja za pojav te motnje.
- \*\* Ker kožnega vaskulitisa in Henoch-Schönleinove purpore v študiji 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 anastrozolum. 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 = 3.092)	tamoksifen (n = 3.094)
Valovi vročine	1.104 (35,7 %)	1.264 (40,9 %)
Bolečine v sklepih/togost sklepov	1.100 (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	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 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, ki je jemala anastrozol, 22 na 1.000 bolnikov-let in v skupini s tamoksifenom 15 na 1.000 bolnikov-let. Opaženi delež zlomov pri anastrozolu je podoben razponu, opisanemu za starostno podobne populacije v pomenopavzi. Incidenca osteoporoze je bila 10,5 % pri bolnicah, zdravljenih z anastrozolum, in 7,3 % pri bolnicah, zdravljenih s tamoksifenom.

Ni ugotovljeno, ali deleži zlomov in osteoporoze, opaženi v študiji ATAC pri bolnicah, ki so prejemale anastrozol, odraža zaščitni učinek tamoksifena, specifični učinek anastrozola 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 domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Slovenčeva ulica 22, 1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: info@jazmp.si.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Kliničnih izkušenj z nenamernim prevelikim odmerjanjem je malo. V študijah na živalih je bila akutna toksičnost anastrozola majhna. Klinična preskušanja so bila opravljena z različnimi odmerjanji anastrozola, do 60 mg v enkratnem odmerku, uporabljenem pri zdravih moških prostovoljcih, in do 10 mg na dan pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke; preiskovane osebe so ta odmerjanja dobro prenesle. Enkratni odmerek anastrozola, ki bi povzročil življenjsko nevarne simptome, ni določen. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje ni; zdravljenje mora biti simptomatsko.

Pri obravnavi prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost, da je bilo uporabljenih več zdravil. Če je bolnik buden, se lahko izzove bruhanje. Dializa morda lahko koristi, ker se anastrozol ne veže na beljakovine v veliki meri. Indicirana je splošna podpora oskrba, vključno s pogostim nadziranjem vitalnih znakov in natančnim opazovanjem bolnika.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci encimov, oznaka ATC: L02BG03

##### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Anastrozol je močan in visoko selektiven nesteroiden zaviralec aromataze. Pri ženskah v pomenopavzi nastaja estradiol predvsem s pretvorbo androstendiona v estron, ki poteka z aromataznim encimskim kompleksom v perifernih tkivih. Estron se nato pretvori v estradiol. Pokazalo se je, da ima zmanjšanje koncentracije estradiola v obtoku pri ženskah z rakom dojke ugoden učinek. Pri ženskah v pomenopavzi je uporaba dnevnega odmerka 1 mg anastrozola po meritvi z visoko občutljivim preskusom zavrla nastajanje estradiola za več kot 80 %.

Anastrozol ne deluje progestagensko, androgensko ali estrogensko.

Dnevni odmerki anastrozola do 10 mg ne vplivajo na izločanje kortizola ali aldosterona, merjeno pred ali po standardnem testu z ACTH. Dodajanje kortikoidov zato ni potrebno.

##### Klinična učinkovitost in varnost

###### Napredovali rak dojke

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

Za oceno učinkovitosti anastrozola v primerjavi s tamoksifenom kot zdravljenjem prve izbire pri ženskah v pomenopavzi, 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, nadzorovani klinični študiji s podobnim načrtom (študija 1033IL/0030 in študija 1033IL/0027). Skupaj 1.021 bolnic so randomizirali na zdravljenje z 1 mg anastrozola enkrat na dan ali 20 mg tamoksifena enkrat na dan. V obeh preskušanjih so bili primarni cilji čas do napredovanja tumorja, objektivni delež odziva tumorja in varnost.

Kar zadeva primarne cilje, je študija 1033IL/0030 pokazala, da je imel anastrozol statistično značilno

prednost pred tamoksifenom za čas do napredovanja tumorja (razmerje ogroženosti 1,42, 95 % interval zaupanja (IZ) [1,11, 1,82], mediana časa do napredovanja 11,1 meseca za anastrozol in 5,6 meseca za tamoksifen,  $p = 0,006$ ); objektivni delež odziva tumorja je bil pri anastrozolu in tamoksifenu podoben. Študija 1033IL/0027 je pokazala, da sta anastrozol in tamoksifen dosegla podoben delež objektivnega odziva tumorja in časa do napredovanja tumorja. Rezultati sekundarnih opazovanih dogodkov so potrjevali rezultate primarnih ciljev. Primerov smrti je bilo v terapevtskih skupinah obeh preskušanj premalo, da bi bilo mogoče sklepati o razliki v celokupnem preživetju.

#### *Zdravljenje druge izbire pri ženskah v pomenopavzi z napredovalim rakom dojke*

Anastrozol so raziskali v dveh nadzorovanih kliničnih preskušanjih (študija 0004 in študija 0005) pri ženskah v pomenopavzi 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 anastrozola bodisi na 40 mg megestrolacetata štirikrat na dan. Primarni spremenljivki učinkovitosti sta bili čas do napredovanja bolezni 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 krakoma, kar zadeva katerikoli parameter učinkovitosti.

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

Obsežna študija faze III pri 9.366 ženskah v pomenopavzi, ki so imele operabilnega raka dojke in so bile zdravljene pet let (glejte spodaj), je pokazala, da je bil anastrozol glede preživetja brez bolezni statistično boljši od tamoksifena. V prospektivno opredeljeni populaciji s pozitivnimi hormonskimi receptorji so z anastrozolum ugotovili večjo korist glede preživetja brez bolezni kot s tamoksifenom.

### **Preglednica 3 Povzetek končnih ciljev študije ATAC: Analiza po končanem 5-letnem zdravljenju**

Cilji učinkovitosti	Število dogodkov (pogostnost)			
	Populacija z namenom zdravljenja (ITT – <i>Intent to treat</i> )		Tumorji s pozitivnimi hormonskimi receptorji	
	anastrozol (n = 3.125)	tamoksifen (n = 3.116)	anastrozol (n = 2.618)	tamoksifen (n = 2.598)
<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	
dvostranski 95 % IZ	0,78 do 0,97		0,73 do 0,94	
vrednost p	0,0127		0,0049	
<b>Preživetje brez bolezni na oddaljenem mestu<sup>b</sup></b>	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
razmerje ogroženosti	0,94		0,93	
dvostranski 95 % IZ	0,83 do 1,06		0,80 do 1,07	
vrednost p	0,2850		0,2838	
<b>Čas do ponovitve bolezni<sup>c</sup></b>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
razmerje ogroženosti	0,79		0,74	
dvostranski 95 % IZ	0,70 do 0,90		0,64 do 0,87	
vrednost p	0,0005		0,0002	
<b>Čas do ponovitve bolezni na oddaljenem mestu<sup>d</sup></b>	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
razmerje ogroženosti	0,86		0,84	
dvostranski 95 % IZ	0,74 do 0,99		0,70 do 1,00	
vrednost p	0,0427		0,0559	
<b>Primarni rak na drugi dojki</b>	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
razmerje obojev	0,59		0,47	

dvostranski 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	
dvostranski 95 % IZ	0,85 do 1,12		0,83 do 1,14	
vrednost p	0,7142		0,7339	

- a Preživetje brez bolezni vključuje vse ponovitevne dogodke in je opredeljeno kot prvi pojav lokoregionalne ponovitve, novega raka na drugi dojki, ponovitve na oddaljenem mestu ali smrti (zaradi katerekoli vzroka).
- b Preživetje brez bolezni na oddaljenem mestu je opredeljeno kot prvi pojav ponovitve na oddaljenem mestu ali smrti (zaradi katerekoli vzroka).
- c Čas do ponovitve bolezni je opredeljen kot prvi pojav lokoregionalne ponovitve, novega raka na drugi dojki, ponovitve na oddaljenem mestu ali smrti zaradi raka dojke.
- d Čas do ponovitve bolezni na oddaljenem mestu je opredeljen kot prvi pojav ponovitve na oddaljenem mestu ali smrti zaradi raka dojke.
- e Število (%) umrlih bolnic.

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

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

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

Pri 2.579 ženskah v pomenopavzi z zgodnjim rakom dojke in pozitivnimi hormonskimi receptorji je bilo opravljeno preskušanje faze III (ABCSG 8 – *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8*). Preiskovanke so bile operirane, lahko so bile obsevane ali pa ne, 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 anastrozol, kot med tistimi, ki so ostale na tamoksifenu.

**Preglednica 4 Povzetek končnih ciljev in rezultatov preskušanja ABCSG 8**

Cilji učinkovitosti	Število dogodkov (pogostnost)	
	anastrozol (n = 1.297)	tamoksifen (n = 1.282)
<b>Preživetje brez bolezni</b>	65 (5,0)	93 (7,3)
razmerje ogroženosti	0,67	
dvostranski 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	
dvostranski 95 % IZ	0,35 do 0,79	
vrednost p	0,002	
<b>Čas do ponovitve bolezni na oddaljenem mestu</b>	22 (1,7)	41 (3,2)
razmerje ogroženosti	0,52	
dvostranski 95 % IZ	0,31 do 0,88	
vrednost p	0,015	
<b>Nov rak na drugi dojki</b>	7 (0,5)	15 (1,2)
razmerje obetov	0,46	
dvostranski 95 % IZ	0,19 do 1,13	



vrednost p	0,090	
<b>Celokupno preživetje</b>	43 (3,3)	45 (3,5)
razmerje ogroženosti	0,96	
dvostranski 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 z operacijo in kemoterapijo, ter kombinirana analiza ABCSG 8 in GABG/ARNO 95 potrjujejo te rezultate.

Varnostni profil anastrozola v teh 3 študijah se je skladal z znanim varnostnim profilom, ugotovljenim pri ženskah v pomenopavzi, ki so imele zgodnjega raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptorji.

#### Mineralna kostna gostota

V študiji faze III/IV (SABRE – *Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate*) so 234 žensk v pomenopavzi z zgodnjim rakom dojke in pozitivnimi hormonskimi receptorji, ki so bile predvidene za zdravljenje z anastrozolum v odmerku 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 kostne gostote v ledveni hrbtenici s slikanjem DEXA. Vse bolnice so prejele zdravljenje z vitaminom D in kalcijem. Bolnice v skupini z majhnim tveganjem so dobile samo anastrozol (n = 42), bolnice v skupini z zmernim tveganjem so randomizirale na anastrozol in risedronat v odmerku 35 mg enkrat na teden (n = 77) ali na anastrozol in placebo (n = 77), bolnice v skupini z velikim tveganjem pa so dobile anastrozol in risedronat v odmerku 35 mg enkrat na teden (n = 38). Primarni opazovani dogodek 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 v odmerku 1 mg/dan v kombinaciji z risedronatom v odmerku 35 mg enkrat na teden. Poleg tega je bilo v skupini z majhnim tveganjem, ki je dobivala samo anastrozol v odmerku 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.

Ta študija dokazuje, da pride pri ženskah v pomenopavzi, ki imajo zaradi zgodnjega raka dojke predvideno zdravljenje z anastrozolum, v poštev uporaba 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 obveze za predložitev rezultatov študij anastrozola za eno ali več podskupin pediatrične populacije z nizko rastjo zaradi pomanjkanja ravnega hormona, testotoksikoze, ginekomastije 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) s pomanjkanjem ravnega hormona, ki so od 12 do 36 mesecev prejemali 1 mg anastrozola na dan ali placebo v kombinaciji z ravnim hormonom. Samo 14 preiskovancev, ki so prejemali anastrozol, 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 kraku z anastrozolum opazili večji delež zlomov in trend k manjši mineralni kostni gostoti v primerjavi s placebom.

#### *Testotoksikoza*

Odperta, 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 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 (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 bila 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 anastrozola na dan ali placebo 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 dojke zmanjšal za 50 % ali več.

Preskušanje 0001 je bila odperta študija farmakokinetike večkratnih odmerkov 1 mg anastrozola 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 ginekomastije obeh dojke skupaj za vsaj 50 % v primerjavi z izhodiščem od dneva 1 in po 6 mesecih študije, prenašanje zdravljenja in varnost. Po 6 mesecih so zmanjšanje celotnega volumna prsi za 50 % ali več opazili pri 56 % (20 od 36) dečkov.

#### *Študija McCune-Albrightovega sindroma*

Preskušanje 0046 je bilo mednarodno, multicentrično, odperto 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 pogostosti 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 nič do meseca 12 ter od pred zdravljenja do drugih 6 mesecev (od meseca 7 do meseca 12).

## **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 tablet anastrozola enkrat na dan. Približno 90 do 95 % koncentracije anastrozola v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja je doseženih po 7 dnevni odmerkih, kopičenje pa je od 3- do 4-kratno. Ni znakov, da bi bili farmakokinetični parametri anastrozola odvisni od časa ali odmerka.

Farmakokinetika anastrozola pri ženskah v pomenopavzi ni odvisna od starosti.

### Porazdelitev

Na beljakovine v plazmi se veže samo 40 % anastrozola.

### Izločanje

Anastrozol se izloča počasi; plazemski razpolovni čas izločanja je od 40 do 50 ur. Anastrozol se pri ženskah v pomenopavzi obsežno presnavlja in manj kot 10 % odmerka se nespremenjenega izloči v urinu v 72 urah po uporabi. Presnova anastrozola poteka z N-dealkilacijo, hidroksilacijo in glukuronidacijo. Presnovki se izločijo predvsem v urin. Triazol, glavni presnovek v plazmi, ne zavira aromataze.

### Okvara 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.

### Okvara ledvic

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 spremenjen; 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, široko porazdelil in se izločil počasi, 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 se izločil 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 opazili 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 večkratnih odmerkov so uporabili podgane in pse. V študijah toksičnosti niso ugotovili koncentracije anastrozola brez učinka. 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.

### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

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 oziroma 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 učinkovine in so popolnoma izginili 5 tednov po odtegnitvi.

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

Preživetje legel, skotenih podganam, ki so dobivale odmerke anastrozola 0,02 mg/kg/dan in več (od 17. dneva brejosti do 22. postpartalnega dneva), je bilo slabše. Ti učinki so bili povezani s farmakološkimi učinki spojine na porajanje. V prvi generaciji potomstva ni bilo neželenih učinkov na vedenje ali sposobnost za razmnoževanje, ki bi jih bilo mogoče pripisati materinemu prejemanju anastrozola.

#### Kancerogenost

Dveletna študija onkogenosti na podganah je pokazala 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 pokazala indukcijo benignih tumorjev jajčnika in motnje v incidenci limforetikularnih novotvorb (manj histiocitnih sarkomov pri ženskah 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**

laktoza monohidrat  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
povidon K-30 (E1201)  
magnezijev stearat (E572)  
hipromeloza 5 cP (E464)  
makrogol 400  
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 omot iz PVC/aluminija z 10 ali 14 tabletami. Velikosti pakiranj s 14, 28, 30, 90, 98 ali 100 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

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

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

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstrasse 36  
8055 Graz  
Avstrija

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

H/13/00187/001-006

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

Datum prve odobritve: 13. 03. 2013  
Datum zadnjega podaljšanja: 15. 02. 2018

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

29.1.2019