

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. **ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА**
ANASTROZOL PLIVA / АНАСТРОЗОЛ ПЛИВА 1 mg филм-обложена таблета

2. **КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**
Една филм-обложена таблета содржи 1 mg анастрозол.

Ексципиенти со познато дејство:

Една филм обложена таблета содржи 87 mg лактоза хидрат (видете дел 4.4).

За комплетната листа на ексципиенси видете во делот 6.1

3. **ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА**

Филм-обложена таблета.

Бели до скоро бели округли филм-обложени таблети.

На едната страна на таблетата е втиснат бројот "93". На другата страна на таблетата е втиснат бројот "A10".

4. **КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ**

4.1 **Терапевтски индикации**

Анастрозол Плива е индициран за:

- лекување на напреднат рак на дојка со позитивни хормонски рецептори кај жени во постменопауза.
- адјувантен третман на ран инвазивен рак на дојка со позитивни хормонски рецептори кај жени во постменопауза.
- адјувантен третман на ран инвазивен рак на дојка со позитивни хормонски рецептори кај жени во постменопауза кои примале 2-3 години тамоксифен како адјувантна терапија.

4.2 **Дозирање и начин на употреба**

Дозирање

Препорачаната доза на Анастрозол Плива за возрасни вклучувајќи и постари пациенти е една таблета од 1 mg еднаш на ден.

За жени во постменопауза со хормонски рецептор - позитивен ран инвазивен рак на дојка, препорачаното траење на адјувантниот ендокрин третман е 5 години.

Специјални популации

Педијатриска популација



Анастрозол Плива не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти поради недоволно податоци за безбедноста и ефикасноста (видете ги деловите 4.4. и 5.1).

Нарушување на бубрезите

Не се препорачува промена на доза кај пациенти со слабо или умерено нарушување на бубрезите. Кај пациенти со сериозно нарушување на бубрезите, Анастрозол Плива треба да се дава со претпазливост (видете ги деловите 4.4. и 5.2).

Хепатално нарушување

Не се препорачува промена на доза кај пациенти со слабо хепатално заболување. Се препорачува претпазливост кај пациенти со умерено до сериозно хепатално нарушување (видете дел 4.4).

Начин на администрација

Анастрозол Плива треба да се зема перорално.

4.3 Контраиндикации

Анастрозол Плива е контраиндициран кај:

- Бремени жени или жени кои дојат.
- Пациенти со позната пречувствителност на анастрозол или на некој од ексципиентите наведени во дел 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Општо

Анастрозол Плива не треба да се употребува кај жени во предменопауза. Менопаузата треба да се дефинира биохемиски (нивоа на лутеинизирачки хормон (LH), хормон кој ги стимулира фоликулите (FSH) и/или естрадиол нивоата) кај било кој пациент каде постои сомнеж за менопаузален статус. Не постојат податоци за поддршка на употребата на анастрозол со аналози на LHRH.

Треба да се избегнува истовремено давање на терапии кои содржат тамоксифен или естроген со Анастрозол Плива бидејќи тоа може да го намали фармакокинетичкото дејство (видете дел 4.5. и 5.1).

Дејство врз минералната густина на коските

Бидејќи Анастрозол Плива ги намалува нивоата на циркулирачкиот естроген тој може да предизвика намалување на минералната густина на коските со можен последователен зголемен ризик од фрактура (видете дел 4.8).

Жените со остеопороза или со ризик од остеопороза, треба формално да ја проверуваат минералната густина на нивните коски на почетокот на третманот,



а потоа во редовни интервали. Третманот на профилакса за остеопороза треба да започне како соодветен и внимателно да се следи. Употребата на специфични третмани, пр. бифосфонати, може да ја прекине понатамошната минерална загуба на коските предизвикана од Анастрозол Плива кај жени во постменопауза и за тоа треба да се размисли (видете дел 4.8).

Хепатално нарушување

Анастрозол Плива не бил испитуван кај пациенти со карцином на дојка со умерено или сериозно хепатално нарушување. Изложувањето на анастрозол може да биде зголемено кај пациенти со хепатално нарушување (видете дел 5.2); Анастрозол Плива треба да се дава со претпазливост кај пациенти со умерено или сериозно хепатално нарушување (видете дел. 4.2). Третманот треба да се базира на проценка на односот корист-ризик кај поединечни пациенти.

Ренално нарушување

Анастрозол Плива не е испитуван кај пациенти со карцином на дојка со сериозно ренално нарушување. Изложувањето на анастрозол не е зголемено кај пациенти со сериозно нарушување на реналната функција ($GFR < 30 \text{ ml/min}$ видете дел 5.2), кај пациенти со умерено и сериозно ренално нарушување давањето на Анастрозол Плива треба да се врши со претпазливост (видете дел 4.2).

Педијатриска популација

Анастрозол не се препорачува кај деца и адолесценти бидејќи безбедноста и ефикасноста не се утврдени кај оваа група на пациенти (видете дел 5.1). Анастрозол Плива не треба да се употребува кај момчиња со недостаток на хормон за раст покрај третманот со хормон за раст. Во главното клиничко испитување, не била демонстрирана ефикасност, а безбедноста не била утврдена (видете дел 5.1). Бидејќи анастразол ги намалува нивоата на естрадиол, Анастрозол Плива не смее да се употребува кај девојчиња со недостаток на хормон за раст, покрај третманот со хормон за раст. Нема долгорочни безбедносни податоци кај деца и адолесценти.

Пречувствителност на лактоза

Овој лек содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, недостаток на Lapp лактоза или малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и останати форми на интеракција

Анастрозол го инхибира CYPs 1A2, 2C8/9 и 3A4 *in vitro*. Клиничките испитувања со антипирин и варфарин покажале дека доза од 1 mg анастрозол не го инхибира значително метаболизмот на антипирин и R-и S-варфарин укажувајќи



дека истовремено давање на Анастрозол Плива со други лекови не предизвикува клинички значајни интеракции со лекот посредувани со CYP ензими.

Ензимите кои го посредуваат метаболизмот на анастрозол не се идентификувани. Циметидин, слаб, неспецифичен инхибитор на CYP ензимите, не влијае на плазматските концентрации на анастрозолот. Дејствата на потентните CYP инхибитори е непознат.

Прегледот на базата на податоци за безбедноста на клиничките испитувања не открива докази за клинички значајната интеракција кај пациенти лекувани со Анастрозол Плива, кои исто така примале други најчесто пропишани лекови. Нема клинички значајни интеракции со бифосфонати (видете дел 5.1).

Треба да се избегнува истовремена администрација на тамоксифен или терапии што содржат естроген со Анастрозол Плива, бидејќи тоа може да го намали неговото фармаколошко дејство (видете дел 4.4 и 5.1).

4.6. Плодност, бременост и доење

Бременост

Нема податоци за употреба на Анастрозол Плива кај бремени жени. Испитувањата кај животни покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Анастрозол Плива е контраиндициран за време на бременост (видете дел 4.3).

Доење

Нема податоци за употреба на Анастрозол Плива за време на лактација. Анастрозол Плива е контраиндициран за време на доење (видете дел 4.3).

Плодност

Дејствата на Анастрозол Плива врз плодноста кај луѓе не се испитани. Испитувањата кај животни покажале репродуктивна токсичност (видете дел 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини

Анастрозол Плива нема или има незначително влијание врз способноста за управување со моторно возило или ракување со машини. Сепак, пријавени се астенија и поспаност при употреба на анастрозол, па затоа се препорачува претпазливост при управување со моторно возило и ракување со машини, додека се присутни ваквите симптоми.

4.8 Несакани дејства



Во следната табела дадени се просечни реакции од клинички испитувања, пост-маркетиншки испитувања или спонтани пријави. Освен ако не е утврдено, категориите на зачестеност се пресметани од бројот на пријавени несакани дејства во едно големо испитување фаза III спроведено кај 9366 жени во пост-менопауза со операбилен карцином на дојка кои добиле адјувантен третман пет години (англиски the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC] study):

Несаканите реакции наведени подолу се класифицирани според зачестеноста и класата на органски систем (SOC), Групите според зачестеност се дефинирани според следната спогодба: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10000$ до $1/1000$) и многу ретко ($< 1/10000$). Најчесто пријавувани несакани реакции биле главоболка, бранови на топлина, гадење, осип, артралгија, вкочанетост на зглобовите, артритис и астенија.

Табела 1. Несакани реакции по класа на органски систем и зачестеност

Несакани реакции по класа на органски системи и зачестеност			
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Често	Анорексија хиперхолестеролемија	
	Помалку често	Хиперкалцемија (со или без зголемување на паратироидниот хормон)	
Нарушувања на нервниот систем	Многу често	Главоболка	
	Често	Поспаност Синдром на карпален тунел* Сензорски нарушувања (вклучувајќи и парестезија, губење на вкус и нарушување на вкусот)	
Васкуларни нарушувања	Многу често	Бранови на топлина	
Гастроинтестинални нарушувања	Многу често	Гадење	
	Често	Дијареа Повраќање	
Хепатобилијарни нарушувања	Често	Покачување на алкална фосфатаза, аланин аминотрансфераза и аспартат аминотрансфераза	
	Помалку често	Покачување на гама-GT и билирубин Хепатитис	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Многу често	Осип	
	Често	Разречување на кожата	



		(алопеција) Алергиски реакции
	Помалку често	Уртикарија
	Ретко	Еритема мултиформ Анафилактоидна реакција Поткожен васкулитис (вклучувајќи и некои пријави на Хенох-Шонлајнова пурпура (Henoch-Schonlein purpura)**
	Многу ретко	Стивен Џонсонов синдром, Ангиоедем
Мускулноскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Многу често	Артралгија/вкочанетост на зглобовите Артритис Остеопороза
	Често	Болка во коските Мијалгија
	Помалку често	Тригер прст
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојки	Често	Вагинална сувост Вагинално крварење***
Општи нарушувања и состојби на место на давање	Многу чести	Астенија

*Појави на синдром на карпален тунел се пријавени кај пациенти кои примаат третман на анастрозол во клинички испитувања кај поголем број отколку оние кои добиваат третман со тамоксифен. Сепак, повеќето од овие појави се случиле кај пациенти со ризик фактори кои можат да се идентификуваат за развој на оваа состојба.

** Бидејќи поткожниот васкулитис и Хенох-Шонлајн пурпура не бил забележан кај АТАС, категоријата зачестеност за овие настани може да се смета како „Ретка“ ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$) врз основа на најлоша вредност на пресметката.

*** Вагинално крварење било често пријавувано, главно кај пациенти со карцином на дојка во напредна фаза за време на првите неколку недели по промена од постоечката хормонална терапија на третман со анастрозол. Ако крварењето продолжи, треба да се размисли за понатамошна проценка.

Во табелата подолу дадена е зачестеноста на претходно-утврдени несакани дејства во АТАС испитување по средно време на следење од 68 месеци, без оглед на каузалноста, пријавени кај пациенти кои примаат терапија на испитувањето и до 14 дена по прекин на терапијата на испитувањето.



Табела 2 Претходно утврдени несакани дејства во АТАС испитување

Несакани дејства	Анастрозол (N=3,092)	Тамоксифен (N=3,094)
Бранови на топлина	1104 (35,7%)	1264(40,9%)
Болка/вкочанетост во зглобовите	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Нарушување на расположението	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Замор/астенија	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Гадење и повраќање	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Фрактури	315(10,2%)	209 (6,8%)
Фрактури на рбет, колк или зглоб на рака/Colles -ови фрактури	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Зглоб на рака/ Colles-ови фрактури	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Фрактури на рбет	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Фрактури на колк	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Катаракт	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Вагинално крварење	167 (5,4%)	317(10,2%)
Исхемично кардиоваскуларно заболување	127(4,1%)	104 (3,4%)
Ангина пекторис	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Инфарк на миокард	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Нарушување на коронарна артерија	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Исхемија на миокард	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Вагинален исцедок	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Секоја венска тромбоемобилска појава	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Длабоки венски тромбоемболиски појави вклучувајќи и РЕ (пулмонална емболија)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Исхемични цереброваскуларни појави	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Ендометријален карцином	4 (0,2%)	13(0,6%)

Стапка на фрактура од 22 на 1000 пациенти – година била забележана кај групата која примала анастрозол и 15 на 1000 пациенти – година кај групата која примала тамоксифен, по средно време на следење од 68 месеци. Забележаната стапка на фрактура за анастрозол е слична на стапката пријавена кај популации во пост-менопауза. Инциденцата на остеопороза изнесувала 10,5% кај пациенти третирани со анастрозол и 7,3% кај пациенти третирани со тамоксифен.



Не е утврдено дали стапките на фрактура и остеопороза забележани во АТАС кај пациенти на третман со анастрозол го одразуваат протективниот ефект на тамоксифен, специфичното дејство на анастрозол или и двете.

Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано пратење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Постои ограничено клиничко искуство на случајно предозирање. Кај испитувања на животни, анастрозол покажал ниска акутна токсичност. Клиничките испитувања биле спроведени со различни дози на анастрозол, до 60 mg како единечна доза дадени на здрави мажи доброволци и до 10 mg дневно дадени на жени во постменопауза со карцином на дојка во напреден стадиум; овие дози биле добро поднесени. Единечната доза на анастрозол која резултирала со симптоми опасни по живот не е утврдена. Нема специфичен антидот за предозирање и третманот мора да биде симптоматски.

При справување со предозирање, треба да се има предвид можноста да биле земени повеќе лекови. Може да се предизвика повраќање ако пациентот е свесен. Дијализата би можела да помогне бидејќи анастрозол не се врзува во висок процент за протеините во плазмата. Индицирана е општа интензивна нега, вклучувајќи и често следење на виталните знаци и внимателно надгледување на пациентот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Ензимски инхибитори, АТС код: L02B G03

Механизам на дејство и фармакодинамски ефекти

Анастрозол е силен и високо селективен нестероиден инхибитор на ароматаза. Кај жените во постменопауза, естрадиолот се создава примарно преку конверзија на андростенедионот во естрон со помош на ензимски комплекс на ароматазата во периферните ткива. Естронот понатаму се претвора во естрадиол. Редуирањето на нивоата на циркуирачки естрадиол се покажало дека дава позитивни ефекти кај жени со карцином на дојка. Со примена на тест со висок степен на чувствителност утврдена е супресија на естрадиол



поголема од 80% кај жени во постменопауза кои примале анастрозол во дневна доза од 1 mg.

Анастрозол нема прогестогено, андрогено ниту естрогено дејство.

Дневни дози на анастрозол до 10 mg немаат никаков ефект врз секрецијата на кортизол ниту врз секрецијата на алдостерон, мерени пред или по стандардниот тест за предизвикување на аденокортикотропен хормон (АСТН). Поради тоа, не е потребна дополнителна терапија со кортикоиди.

Клиничка ефикасност и безбедност

Карцином на дојка во напреден стадиум

Терапија од прва линија кај жени во постменопауза со карцином на дојка во напреден стадиум.

Две двојно слепи контролирани клинички испитувања со сличен дизајн (Испитување 1033IL/0030 и испитување 1033IL/0027) биле спроведени за процена на ефикасноста на анастрозол во споредба со тамоксифен како основна терапија за позитивен карцином на дојка локално во напреден стадиум на хормонски рецептор или непознато за хормонски рецептор или метатстатски канцер на дојка кај жени во постменопауза. Вкупно 1021 пациенти биле рандомизирани да примаат 1 mg анастрозол еднаш дневно или 20 mg тамоксифен еднаш дневно. Примарните крајни точки за двете испитувања биле времето за прогресија на туморот, објективна стапка на одговор на тумор и безбедност.

За примарните крајни точки, испитувањето 1033IL/0030 покажало дека анастрозол има статистички значајна предност во однос на тамоксифен во однос на времето на прогресија на туморот (стапка на опасност (HR) 1,42, 95% интервал на доверба (CI)(1,11, 1,82), средно време на прогресија 11,1 за анастрозол и 5,6 месеци за тамоксифен, $p=0,006$); објективните стапки на одговор на тумор биле слични за анастрозол и тамоксифен. Испитувањето 1033IL/0027 покажало дека анастрозол и тамоксифен имале слични објективни стапки на туморски одговор и време на прогресија на тумор. Резултатите од секундарните крајни точки ги поддржале резултатите од примарните крајни точки на ефикасност. Имало премногу малку смртни случаи во групите на третман на двете испитувања за да се донесе заклучок за разликите во вкупното преживување.

Дополнителна терапија кај жени во постменопауза со карцином на дојка во напреден стадиум

Две контролирани клинички испитувања (Испитување 0004 и Испитување 0005) биле спроведени кај жени во постменопауза со карцином на дојка во напреден



стадиум кои имале прогресија на болеста по терапијата со тамоксифен било за карцином на дојка во напреден стадиум или карцином на дојка во ран стадиум. Вкупно 764 пациенти биле рандомизирани во група која примала или единечна доза од 1 mg или 10 mg анастрозол или магестрол ацетат 40 mg четири пати на ден. Времето до прогресија и објективни стапки на одговор биле примарни променливи фактори за ефикасност. Стапката на продолжено (повеќе од 24 недели) стабилно заболување, стапка на прогресија и опстанок исто така биле пресметани. Во двете испитувања немало значајни разлики помеѓу групите на третман во однос на било кој од параметрите на ефикасност.

Адјувантен третман на инвазивен карцином на дојка во ран стадиум за пациенти позитивни на хормонски рецептор

Во едно големо испитување од фаза III, спроведено кај 9366 жени во постменопауза со операбилен карцином на дојка кои биле третирани во траење од 5 години (видете подолу), анастрозол се покажал статистички подобар од тамоксифенот во однос на преживувањето без болест. Поголема придобивка била забележана по однос на преживувањето без болест во корист на анастрозол наспроти тамоксифенот за проспективно дефинираната популација позитивна на хормонски рецептори.

Табела 3 Резиме во крајната точка на АТАС испитувањето: анализа по завршувањето на 5-годишниот третман

Крајни точки на ефикасноста	Број на настани (зачестеност)			
	Вкупно испитувана популација		Тумори со позитивни хормонски рецептори	
	Анастрозол (N =3125)	Тамоксифен (N =3116)	Анастрозол (N =2618)	Тамоксифен (N =2598)
Преживување без болест^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Стапка на ризик	0,87		0,83	
Двостран 95% интервал на доверба	0,78 до 0,97		0,73 до 0,94	
р-вредност	0,0127		0,0049	
Долготрајно преживување без болест^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Стапка на ризик	0,94		0,93	
Двостран 95% интервал на доверба	0,83 до 1,06		0,80 до 1,07	



р-вредност	0,2850		0,2838	
Време до повторна појава на болест^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Стапка на ризик	0,79		0,74	
Двостран 95% интервал на доверба	0,70 до 0,90		0,64 до 0,87	
р-вредност	0,0005		0,0002	
Време до повторна појава на болест на далечно место^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Стапка на ризик	0,86		0,84	
Двостран 95% интервал на доверба	0,74 до 0,99		0,70 до 1,00	
р-вредност	0,0427		0,0559	
Контралатерален примарен рак на дојка	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Однос на веројатности	0,59		0,47	
Двостран 95% интервал на доверба	0,39 до 0,89		0,30 до 0,76	
р-вредност	0,0131		0,0018	
Вкупно преживување^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Стапка на ризик	0,97		0,97	
Двостран 95% интервал на доверба	0,85 до 1,12		0,83 до 1,14	
р-вредност	0,7142		0,7339	

а. Преживувањето без болести ги вклучува сите настани на повторна појава на болеста и се дефинира како првата појава на локо-регионалната повторна појава, контралатерален нов карцином на дојка, повторна појава на болеста на далечно место или смрт (од било која причина).

б. Долготрајното преживување без болест се дефинира како првото настанување на повторна појава на болеста на далечно место или смрт (од било која причина)



с. Времето до повторна појава на болеста се дефинира како првото настанување на локо-регионална повторна појава, контралатерален нов карцином на дојка, повторна појава на болеста на далечно место или смрт поради карцином на дојка.

d. Времето до повторна појава на болеста на далечно место се дефинира како првото настанување на повторна појава на болеста на далечно место или смрт поради карцином на дојка.

е. Број (%) на пациентки кои починале.

Комбинацијата на анастрозол и тамоксифен не покажала никакви придобивки на ефикасност во споредба со тамоксифен кај сите пациенти како и кај популација позитивна на хормонски рецептори. Оваа група на третман била исклучена од испитувањето.

Со обновено следење со средно време од 10 години, долгорочната споредба на ефектите од третман со анастрозол во однос на тамоксифен се совпаѓале со претходните анализи.

Адјувантен третман на инвазивен карцином на дојка во ран стадиум за пациенти позитивни на хормонски рецептор третирани со адјувантен тамоксифен

Во едно испитување од фаза III (Austrian Breast Colorectal Cancer Study Group [ABCSG] 8) спроведено кај 2579 жени со ран стадиум хормонски рецептор - позитивен напреднат рак на дојка кај жени во постменопауза, кои биле оперирани и примале или не примале терапија со зрачење, а не примале хемотерапија (видете подолу), преминувањето на анастрозол после 2 години адјувантен третман со тамоксифен се покажало статистички подобро во однос на преживувањето без болест, во споредба со пациентките кои останале на тамоксифен, по период на следење со медијана од 24 месеци.

Табела 4 ABCSG 8 крајна точка на испитувањето и резиме на резултатите

Крајни точки на ефикасност	Број на настани (зачестеност)	
	Анастрозол (N=1297)	Тамоксифен (N =1282)
Преживување без болест	65 (5,0)	93 (7,3)
Стапка на ризик	0,67	
Двостран 95% интервал на доверба	0,49 до 0,92	
p-вредност	0,014	
Време на било каква повторна појава на болеста	36 (2,8)	66 (5,1)
Стапка на ризик	0,53	
Двостран 95% интервал на доверба	0,35 до 0,79	



р-вредност	0,002	
Време до појава на болеста на далечно место	22 (1,7)	41 (3,2)
Стапка на ризик	0,52	
Двостран 95% интервал на доверба	0,31 до 0,88	
р-вредност	0,015	
Нов контралатерален рак на дојка	7 (0,5)	15 (1,2)
Стапка на ризик	0,46	
Двостран 95% интервал на доверба	0,19 до 1,13	
р-вредност	0,090	
Вкупно преживување	43 (3,3)	45 (3,5)
Стапка на ризик	0,96	
Двостран 95% интервал на доверба	0,63 до 1,46	
р-вредност	0,840	

Понатамошните слични испитувања (GABG/ARNO 95 и ITA), во едно од кои пациентките биле оперирани и примале хемотерапија, како и комбинираната анализа на ABCSG8 и GABG/ARNO 95, ги поткрепиле овие резултати.

Безбедносниот профил на анастрозол во овие 3 испитувања се совпаѓал со веќе познатиот безбедносен профил утврден кај жени во постменопауза со ран стадиум на позитивен карцином на дојка на хормонски рецептори.

Минерална густина на коските (BMD)

Во испитување од фаза III/IV (Испитување на анастрозол со Бифосфонат Ризедронат [SABRE]), 234 жени во постменопауза со ран стадиум на позитивен карцином на дојка на хормонски рецептори распоредени за третман со анастрозол 1 mg/ден биле групирани во група со низок, умерен и висок ризик според постоечкиот ризик од фрактура заради фрагилност. Примарни параметри на ефикасност биле анализа на густина на коскена маса на лумбален рбет со помош на DEXA скенирање. Сите пациенти добиле третман со витамин D и калциум. Пациентите во групата со низок ризик примале само анастрозол (N=42), а оние во умерената група биле рандомизирани на анастрозол плус ризедронат 35 mg еднаш неделно (N=77) или анастрозол плус плацебо (N=77) и оние во групата со висок ризик примале анастрозол плус ризедронат 35 mg еднаш неделно (N=38). Примарниот исход на студијата била промената на густината на коскената маса кај лумбалниот рбет после 12 месеци терапија во однос на почетните вредности.

Главната анализа од 12 месеци покажала дека пациентите кои веќе имале умерен до висок ризик од фрактура заради фрагилност не покажала намалување во густината на коскената маса (проценето со густина на коскена



маса на лумбален рбет со помош на DEXA скенирање) кога се лекувале со помош на анастрозол 1 mg/ден во комбинација со ризедронат 35 mg еднаш неделно. Покрај тоа, било забележано намалување на BMD кое не било статистички значајно кај групи со низок ризик третирани само со анастрозол 1 mg/ден.

Овие наоди биле исти кај секундарната променлива варијабилност на ефикасност од основната кај вкупниот BMD на колк на 12 месеци.

Ова испитување обезбедило доказ дека треба да се размисли за употреба на бисфосфонати во лекување на можната минерална загуба на коските кај жени во постменопауза со карцином на дојка во рана фаза распоредени за третман со анастрозол.

Педијатриска популација

Анастрозол не е индициран за употреба кај деца и адолесценти. Ефикасноста не е утврдена кај испитувана педијатриска популација (видете подолу). Бројот на третирани деца бил премногу ограничен за да се извлечат некои сигурни заклучоци за безбедноста. Нема достапни податоци за можни долгорочни ефекти на третманот со анастрозол кај деца и адолесценти (видете дел 5.3).

Европската агенција за лекови ја откажала обврската да доставува резултати од испитувања со анастрозол во една или повеќе подгрупи на педијатриска популација со мала висина заради недостаток на хормон на раст (GHD), тестотоксикоза, гинекомастија и синдром на McCune-Albright (видете дел 4.2).

Мал раст заради недостаток на хормон на раст

Во едно рандомизирано, двојно слепо, мултицентрично испитување биле испитани 52 момчиња во пубертет (на возраст од 11 до 16 години вклучително) со GHD (недостаток на хормон на раст) третирани 12 до 36 месеци со анастрозол 1 mg/ден или плацебо во комбинација со хормон за раст. Само 14 пациенти на анастрозол останале 36 месеци.

Не била забележана статистички значајна разлика од плацебо за параметри поврзани со раст на предвидена висина на возрасни, висина, параметар на стандардна девијација SDS на висина, и брзина на раст. Не биле достапни конечни податоци за висина. Додека бројот на третирани деца бил премногу ограничен да се извлечат сигурни заклучоци за безбедност, имало зголемена стапка на фрактура и тренд кон намалената минерална густина на коска кај групата на анастрозол во споредба со плацебо.

Тестотоксикоза

Во отворено, не компаративно, мултицентрично испитување биле испитувани 14 машки пациенти (на возраст од 2 до 9 години) со фамилијарен машки-ограничен предвремен пубертет, исто така познат како тестотоксикоза,



третирана со комбинација на анастрозол и бикалутамид. Примарната цел била да се процени ефикасноста и безбедноста на овој режим на комбинација во текот на 12 месеци. Тринаесет од 14 вклучени пациенти го завршиле третманот на комбинација од 12 месеци (еден пациент бил изгубен за следење). Немало значајна разлика во стапката на раст по 12 месеци на третман, важен за стапката на раст за време од 6 месеци пред вклучување во испитувањето.

Испитувања на гинекомастија

Испитувањето 0006 било рандомизирано, двојно слепо, мултицентрично испитување на 82 момчиња во пубертет (на возраст од 11-18 години, вклучително) со гинекомастија со траење од над 12 месеци третирани со анастрозол 1 mg/ден или плацебо дневно до 6 месеци. Не била забележана значајна разлика во бројот на пациенти кои имале 50% или поголемо намалување на вкупниот обем на дојките по 6 месеци третман помеѓу групата третирана со анастрозол 1 mg и групата на плацебо.

Испитувањето 0001 било отворено, фармакокинетско испитување со повеќе дози на анастрозол 1 mg/ден кај 36 момчиња во пубертет со гинекомастија со траење од помалку од 12 месеци. Секундарните цели биле да се процени соодносот на пациенти со намалувања од основниот во пресметаниот обем на гинекомастија на двете дојки комбиниран со најмалку 50% помеѓу ден 1 и по 6 месеци од третманот на испитувањето и толератност и безбедност на пациентот. Намалување од 50% или повеќе на вкупниот обем на дојките бил забележан кај 56% (20/36) од момчињата по 6 месеци.

Испитување на синдром на McCune-Albright

Испитувањето 0046 било интернационално, мултицентрично, отворено истражувачко испитување на анастрозол кај 28 девојчиња (на возраст од 2 до ≤ 10 години) со синдром McCune-Albright (MAS). Примарната цел била да се процени безбедноста и ефикасноста на анастрозол 1 mg/ден кај пациенти со MAS. Ефикасноста на третманот на испитувањето се базирала на соодносот на пациенти кои ги исполнувале дефинираните критериуми во однос на вагинално крварење, старост на коските и брзина на раст.

Не била забележана статистички значајна промена во зачестеноста на денови на вагинално крварење на третманот. Немало клинички значајни промени во Tanner стадиумот, среден обем на јајници, или среден обем на матка. Не била забележана статистички значајна промена во стапката на зголемување на староста на коските врз третманот споредено со стапката за време на основниот третман. Стапката на пораст (во cm/година) била значително намалена ($p < 0.05$) од пред-третманот од 0 месец до 12 месец од пред-третманот до вторите 6 месеци (7 месец до 12 месец).

5.2 Фармакокинетски својства



Апсорпција

Апсорпцијата на анастрозол е брза и максималните плазма концентрации типично се јавуваат во рок од два часа од дозирањето (на гладно). Храната малку ја намалува стапката но не и степенот на апсорпција. Мала промена во стапката на апсорпција не се очекува да резултира со клинички значаен ефект врз стабилните концентрации во плазмата при дозирање на анастрозол таблетите еднаш дневно. Околу 90 до 95% од стабилните концентрации на анастрозол во плазмата се достигнуваат по 7 дневни дози, а акумулацијата е 3-4 пати. Не постојат докази дека фармакокинетските параметри на анастрозол зависат од времето или дозата.

Фармакокинетиката на анастрозол кај жени во постменопауза не зависи од нивната возраст.

Дистрибуција

Анастрозол само 40% се врзува за протеините во плазмата.

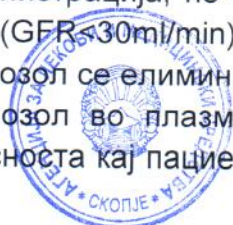
Елиминација

Анастрозол се елиминира бавно со полуживот на плазматска елиминација од 40 до 50 часа. Анастрозол во висок степен се метаболизира кај жените во постменопауза и помалку од 10% од дозата се излачува во урината во непромент облик во текот на првите 72 часа од давањето на лекот. Метаболизмот на анастрозол се одвива преку N-деалкилација, хидроксилација и глукуронидација. Метаболитите се излачуваат примарно преку урината. Триазолот, главниот метаболит во плазмата не ја инхибира ароматазата.

Ренални или хепатални нарушувања

Привидниот клиренс (CL/F) на анастрозол, по перорална администрација изнесувал околу 30% помалку кај доброволци со стабилна хепатална цироза отколку кај испитуваните групи (Испитување 1033IL/0014). Меѓутоа, концентрациите на анастрозол во плазмата кај доброволци со хепатална цироза биле во рамките на концентрациите кај нормални пациенти во други испитувања. Концентрациите на анастрозол во плазмата забележани во долгорочни испитувања на ефикасноста кај пациенти со хепатално нарушување биле во рамките на концентрациите на анастрозол во плазмата кај пациенти без хепатално нарушување.

Привидниот клиренс (CL/F) на анастрозол, по орална администрација, не бил сменет кај доброволци со сериозно ренално нарушување ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) во испитување 1033IL/0018, се подудира со фактот дека анастрозол се елиминира примарно преку метаболизам. Концентрациите на анастрозол во плазмата забележани за време на долгорочни испитувања на ефикасноста кај пациенти



со ренално нарушување биле во рамките на концентрациите на анастрозол во плазмата кај пациенти без ренално нарушување. Кај пациенти со сериозно ренално нарушување, администрацијата на анастрозол треба да се врши претпазливо (видете дел 4.2 и 4.4).

Педијатриска популација

Кај момчиња со пубертетска гинекомастија (на возраст од 10-17 години), анастрозол бил брзо апсорбиран, и широко дистрибуиран, и бил бавно елиминиран со полуживот од приближно 2 дена. Клиренсот на анастрозол бил понизок кај девојчиња (на возраст од 3-10 години) отколку кај постари момчиња, а изложувањето повисоко. Анастрозол кај девојчиња бил широко дистрибуиран и бавно елиминиран.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Претклиничките податоци не откриваат посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните испитувања на безбедносната фармакологија, токсичност на повторена доза, генотоксичност, канцероген потенцијал, токсичност по репродукцијата за индицирана популација

Акутна токсичност

Во испитувања кај животни токсичност била забележана само при високи дози. Во испитувањата на акутна токсичност кај глодари, средната смртоносна доза на анастрозол била поголема од 100 mg/kg/ден кога бил даван перорално и поголема од 50 mg/kg/ден кога бил даван интраперитонеално. Во перорално испитување на акутна токсичност кај куче, средната смртоносна доза била поголема од 45 mg/kg/ден.

Хронична токсичност

Во испитувањата кај животни, несакани дејства биле забележани само при високи дози. Испитувањата на токсичност на повеќекратни дози биле спроведени кај стаорци и кучиња. Не биле утврдени нивоа на дози при кои анастрозол би немал никакво дејство, но овие ефекти кои биле забележани при мали дози (1mg/kg/ден) и средни дози (кај кучиња 3 mg/kg/ден, стаорци 5 mg/kg/ден) биле поврзани или со фармаколошките или со ензим-индуцирачки својства на анастрозол и не биле придружени со значајни токсични или дегенеративни промени.

Мутагеност

Испитувањата на генетска токсичност не покажале ниту мутагени ниту кластогени ефекти на анастрозол.

Репродуктивна токсичност

Во испитувањето на плодноста на мажјаците стаорци им била давана перорална доза од 50 или 400 mg/l анастрозол преку вода за пиење 10 недели.



Измерените средни концентрации во плазмата изнесувале $44.4 (\pm 14.7)$ ng/ml и $165 (\pm 90)$ ng/ml. Репродуктивните индекси биле под спротивно влијание кај двете дозни групи, додека намалување на плодноста било забележано само при дозно ниво од 400 mg/l. Намалувањето било минливо бидејќи сите репродуктивни параметри и параметри на плодност биле слични на вредностите на контролната група по период од 9-неделно опоравување без третман.

Пероралната администрација на анастрозол на женски стаорци предизвикало висока зачестена појава на неплодност при доза од 1 mg/kg/ден и зголемена загуба пред имплантационата загуба при 0,02 mg/kg/ден. Овие дејства настанале при клинички релевантни дози. Не може да се исклучи ваков ефект и кај луѓето. Овие ефекти биле поврзани со фармаколошките дејства на соединението и истите комплетно се повлекле по 5 недели од прекинувањето на давањето на ова соединение.

Пероралното давање на анастрозол на бременни женки од стаорци и од зајци не предизвикало тератогени ефекти при дози до 1,0 mg/kg/ден (кај женките од стаорците) и до 0,2 mg/kg/ден (кај женките од зајците). Оние ефекти кои биле забележани (зголемување на плацентата кај женките од стаорците и неуспех на бременоста кај женките од зајците) биле поврзани со фармаколошките дејства на соединението.

Преживувањето на породот на женките од стаорци на кои им бил даван анастрозол во дози од 0,02 mg/kg/ден и поголеми (од 17-тиот ден на бременоста до 22 ден после породувањето) било доведено во опасност. Овие ефекти биле поврзани со фармаколошките ефекти на соединението врз породувањето. Немало никакви несакани дејства врз однесувањето или врз репродуктивната способност на првата генерација на потомци кои би можеле да му се препишат на третманот на мајката со анастрозол.

Канцерогеност

Едно 2-годишно испитување на канцерогеноста кај стаорци резултирало со зголемување на зачестеноста на појава на неоплазми на црниот дроб и стромални полипи на утерусот кај женките и аденоми на тироидната жлезда кај мажјаците при високи дози (25 mg/kg/ден). Овие промени настанале при доза која е 100 пати поголема од терапевската доза кај луѓето и затоа се смета дека немаат клиничка важност за третманот на пациентките со анастрозол.

Едно 2-годишно испитување на канцерогеноста кај глупци резултирало со предизвикување на бенигни тумори на јајниците и со нарушена зачестеност на појавата на лимфоретикуларни неоплазми (помалку хистиоцитни саркоми кај женките и повеќе смртни случаи како резултат на лимфоми). За овие промени



се смета дека се ефекти на инхибиција на ароматазата кои се специфични само за глувците и дека немаат клиничка важност за третманот на пациентките со анастрозол.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ:

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро:

Лактоза хидрат,
Магнезиум стеарат,
Повидон К-30,
Натриум скробгликолат, тип А.

Обвивка:

Хипромелоза,
Макрогол 400,
Макрогол 6000,
Титан диоксид.

6.2 Инкомпатибилност

Нема дополнителни податоци за инкомпатибилност.

6.3 Рок на траење

3 години

6.4 Начин на чување

Лекот не бара посебни услови на чување.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

28 филм обложени таблети во блистер (PVC/PVdC/Al), во кутија.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Неупотребените лекови или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје
Р.Македонија



8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
ноември 2018 година

