



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зинзол 1 mg филмирани таблетки
Zynzol 1mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН И СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg анастрозол (anastrozole).

Помощни вещества: съдържа 93 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Бели, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки с надпис „ANA” и „1” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на напреднал карцином на гърдата при постменопаузални жени. Не е доказан ефект при пациенти с негативни естрогенни рецептори, освен в случаи на положителен терапевтичен отговор към тамоксифен.

Като помощно средство при постменопаузални жени с рак на гърдата в ранен стадий с позитивни хормонални рецептори.

Като помощно средство при постменопаузални жени с рак на гърдата в ранен стадий с позитивни хормонални рецептори, след 2 – 3 години лечение с тамоксифен.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни, вкл. пациенти в напреднала възраст
Една таблетка (1 mg) перорално един път дневно.



Деца

Не се препоръчва прилагане на Зинзол при деца.

Пациенти с увредена бъбречна функция

Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с леко до умерено увреждане на бъбречната функция.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане.

При случаи с ранен стадий на заболяването, се препоръчва провеждане на лечение в продължение на 5 години.

4.3 Противопоказания

Зинзол е противопоказан при:

- Пременопаузални жени.
- Бременни или кърмещи жени.
- Пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс под 20 ml/min).
- Пациенти с умерено или тежко заболяване на черния дроб.
- Пациенти с известна свръхчувствителност към анастрозол или някои от помощните вещества посочени в точка 6.1.

Не трябва да се провежда едновременно лечение на съдържащи естроген лекарствени продукти с анастрозол, тъй като тези медикаменти може да негативират фармакологичното му действие.

Съпътстващо лечение с тамоксифен (вж. точка 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Не се препоръчва употреба на Зинзол при деца, тъй като не е установено безопасно и ефективно приложение на лекарствения продукт в тази възрастова група.

Менопаузата трябва да се докаже биохимично при пациенти, при които има съмнение за хормоналното състояние.

Няма данни, които да подкрепят безопасното приложение на анастрозол при болни с умерено или тежко чернодробно увреждане или при болни с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс под 20 ml/min).

При жени с остеопороза или с риск от остеопороза, трябва да се изследва преди започване на лечението и да се проследява на равни интервали по време на терапевтичния курс, минералната плътност на костите с помощта на костна денситометрия,



напр. DEXA сканиране. Лечението или профилактиката на остеопорозата трябва да се започват навреме и да се проследяват внимателно.

Няма данни за приложение на анастрозол с LHRH-аналози. Тази комбинация не трябва да се прилага извън рамките на клиничните проучвания.

Тъй като нивата на циркулиращия естроген се понижават от анастрозол, е възможно този лекарствен продукт да предизвика намаляване на костната минерална плътност. Засега няма достоверни данни за ефекта на бифосфонатите върху предизвиканата от анастрозол загуба на костна минерална плътност или ползата от профилактичното им прилагане.

Лекарственият продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки вродени заболявания, като лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този медикамент.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При *in vitro* проучвания, е отбелязано, че Зинзол инхибира цитохром P450 1A2, 2C8/9 и 3A4, но при клинично изследване с варфарин е установено, че медицинският продукт приложен в доза 1 mg, не инхибира метаболизма на вещества метаболити от цитохром P450.

Не са открити клинично значими взаимодействия между анастрозол и бифосфонати.

Не трябва да се прилага Тамоксифен съвместно с анастрозол, тъй като може да намали фармакологичното му действие (вж. точка 4.3).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употреба на анастрозол при бременни жени. При проучванията при опитни животни е установена репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора е неизвестен. Употребата на Зинзол е противопоказана при бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали анастрозол се излъчва в майчиното мляко. Употребата на Зинзол е противопоказана при кърмещи жени.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко е вероятно Зинзол да окаже влияние върху шофирането и работата с машини. Въпреки това, по време на лечение с анастрозол са наблюдавани астения и



сънливост, поради което тези дейности трябва да се извършват с повишено внимание.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции се определя като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$) и неизвестни (не е възможно да бъде определена тяхната честота въз основа на наличните данни).

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, обикновено леко до умерено изразено

Нечести: сомнолентност, обикновено леко до умерено изразена

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене и диария, обикновено леко до умерено изразени

Нечести: повръщане, обикновено леко до умерено изразено

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: изтъняване на косата и обрив, обикновено леко до умерено изразени

Много редки: еритема мултиформе, Синдром на Steven-Johnson и алергични реакции, вкл. ангиоедем, уртикария и анафилаксия

Нарушения на мускулно-скелетната и система и съединителната тъкан

Чести: ставни болки/скованост на ставите, обикновено леко до умерено изразени

Тъй като нивата на циркулиращия естроген се понижават от анастрозол, е възможно този лекарствен продукт да предизвика намаляване на костната минерална плътност, като по този начин при някои болни да се повиши риска от фрактури (вж. точка 4.4).

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: анорексия, обикновено леко до умерено изразена и хиперхолестеролемия, обикновено леко до умерено изразена

Съдови нарушения

Много чести: горещи вълни, обикновено леко до умерено изразени

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения, обикновено леко до умерено изразена

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: повишаване на гама-GT и алкалната фосфатаза

За тези промени не е доказана причинно-следствена връзка.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести: сухота на влагалището, обикновено леко до умерено изразена

Нечести: вагинално кървене, обикновено леко до умерено изразено



За вагинално кървене се съобщава в редки случаи, обикновено при пациенти с напреднал карцином на гърдата през първите няколко седмици след промяна на лечението от прием на хормонални лекарствени продукти на терапия с анастрозол. Ако кървенето персистира е необходима по-нататъшна преценка.

В таблицата по-долу са отразени нежеланите реакции, независимо от причината за тяхната поява, отбелязани при АТАС проучване на пациенти третирани с определена за изследването терапия или до 14 дни след нейното преустановяване.

Нежелана лекарствена реакция	анастрозол (n=3092)	Тамоксифен (n=3094)
Гореци вълни	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Ставни болки/скованост на ставите	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Смущения в настроението	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Умора/астения	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Гадене и повръщане	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Фрактури	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Фрактури на гръбначния стълб, бедрената кост или китката/фрактура на Кулей	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Китка/фрактура на Кулей	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Фрактури на гръбначния стълб	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Фрактури на бедрената кост	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Катаракти	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Вагинално кървене	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Исхемична болест на сърцето	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Ангина пекторис	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Миокарден инфаркт	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Увреждане на коронарните артерии	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Миокардна исхемия	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Вагинална секреция	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Тромбоемболичен инцидент	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Тромбоемболичен инцидент на дълбоките венозни съдове, вкл. белодробна тромбоемболия	48 (1,6%)	74 (2,4%)



Нежелана лекарствена реакция	анастрозол (n=3092)	Тамоксифен (n=3094)
Исхемични мозъчни инциденти	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Ендометриален карцином	4 (0,2%)	13 (0,6%)

При проследяване на болните в продължение средно на 68 месеца, била отбелязана честота на фрактурите при 22 от 1000 пациента годишно, при тези, които били третирани с анастрозол и при 15 от 1000 при лекуваните с тамоксифен. Отбелязаната честота на фрактурите при лечение с анастрозол била сходна с тази при постменопаузални жени от същата възрастова група. Не е установено доколко честотата на фрактурите и остеопорозата отбелязани при АТАС проучването включващо пациенти лекувани с анастрозол, има отношение към протективния ефект на тамоксифен, специфичния ефект на анастрозол или и към двата.

При пациенти лекувани с анастрозол била отчетена честота на остеопорозата от 10,5%, а при тези третирани с тамоксифен 7.3%.

4.9. Предозиране

Клиничните данни за предозиране са ограничени.

При проучванията при опитни животни е установена ниска остра токсичност на анастрозол.

Проведени са различни клинични проучвания, при които са използвани различни дози анастрозол, до 60 mg приети еднократно при здрави доброволци мъже и до 10 mg дневна доза приложена при постменопаузални жени с напреднал карцином на гърдата. Била отчетена добра поносимост към тези дози. Не е установена еднократна доза анастрозол, която да предизвика застрашаващи живота прояви.

Няма специфичен антидот и лечението трябва да бъде симптоматично

При лечение на предозиране, трябва да се обсъди възможността за поглъщане на няколко лекарствени продукта.

Абсорбцията на лекарствения продукт може да се предотврати със стомашна промивка последвана от прием на активен въглен (абсорбент) или самостоятелно приложение на активен въглен.

Диализата може да бъде от полза, тъй като анастрозол не се свързва в голяма степен с плазмените протеини. Уместно е прилагане на общи поддържащи мерки и често следене на жизнените функции и внимателно наблюдение на пациента.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ензимни инхибитори, АТС код: L02B G03

Анастрозол е мощен и високо селективен нестероиден ароматазен инхибитор. При постменопаузални жени, естрадиолът се образува първично от превръщането на андростенедион в естрон посредством ароматазен ензимен комплекс в периферните тъкани. Следващият етап е превръщането на естрогена в естрадиол. Намаляването на нивата на естрадиола в циркулацията има благоприятен ефект при жени с рак на гърдата.

При използване на високочувствителен анализ е установено, че прилагането на анастрозол в доза 1 mg при постменопаузални жени, води до потискане на естрадиола в повече от 80%.

Анастрозол не притежава прогестогенна, андрогенна или естрогенна активност.

Дневни дози анастрозол до 10 mg нямат ефект върху кортизоловата или алдостероновата секреция, измерени преди или след стандартните АСТН тестове. По тази причина, не се налага допълнителен прием на кортикостероиди.

Помощно средство при рак на гърдата в ранен стадий

При голямо фаза III проучване, проведено при 9366 постменопаузални жени с операбилен карцином на гърдата, лекувани в продължение на 5 години, било установено статистически значимо превъзходство на анастрозол спрямо тамоксифен по отношение на преживяемостта при отсъствие на болестно състояние. По отношение на този показател, в групата с позитивни хормонални рецептори, били установени по-добри резултати от прилагането на анастрозол в сравнение с лечението с тамоксифен. По отношение на периода от време до поява на рецидив бил отчетен по-добър ефект от терапия с анастрозол в сравнение с тази с тамоксифен. При показаните за провеждане на подобно лечение случаи (ITT) и контингента с позитивни хормонални рецептори, дори била отчетена по-голяма разлика в сравнение с преживяемостта при отсъствие на болестно състояние. Статистически бил доказан по-добър ефект от лечението с анастрозол в сравнение с тамоксифен по отношение на периода до поява на късен рецидив. Статистически била отчетена по-ниска честота на карцином на другата гърда при проведено лечение с анастрозол в сравнение с терапия с тамоксифен. По отношение на общата преживяемост, провеждането на лечение с анастрозол в продължение на 5 години е най-малко толкова ефективно, колкото и терапията с тамоксифен. Въпреки това, поради ниската смъртност, е необходимо допълнително проследяване с оглед по-прецизна преценка на дългосрочната преживяемост при лечение с анастрозол спрямо терапия с тамоксифен. Пациентите, при АТАС проучване със средна продължителност на проследяването от 68 месеца, не са били проследени



достатъчно дълго след петгодишен период на лечение за сравняване на ефектите на анастрозол и тамоксифен през пост-терапевтичния период.

Резюме на крайните АТАС резултати: завършен анализ на 5 годишен период на лечение				
Краен ефект	Честота			
	Лекувани болни		Пациенти с положителни туморни хормонални рецептори	
	анастрозол (N=3125)	тамоксифен (N=3116)	анастрозол (N=2618)	тамоксифен (N=2598)
Преживяемост при отсъствие на болестно състояние ^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Коефициент на риска	0,87		0,83	
Двустранно 95% CI	0,78 до 0,97		0,73 до 0,94	
p - стойност	0,0127		0,0049	
Дългосрочна преживяемост при отсъствие на болестно състояние ^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Коефициент на риска	0,94		0,93	
Двустранно 95% CI	0,83 до 1,06		0,80 до 1,07	
p - стойност	0,2850		0,2838	
Период до поява на рецидив ^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Коефициент на риска	0,79		0,74	
Двустранно 95% CI	0,70 до 0,90		0,64 до 0,87	
p - стойност	0,0005		0,0002	
Период до поява на далечен рецидив ^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Коефициент на риска	0,86		0,84	
Двустранно 95% CI	0,74 до 0,99		0,70 до 1,00	
p - стойност	0,0427		0,0559	
Развитие на първичен карцином на другата гърда	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Коефициент на разлика	0,59		0,47	



Краен ефект	Честота		Пациенти с положителни туморни хормонални рецептори	
	Лекувани болни		анастрозол	тамоксифен
	анастрозол (N=3125)	тамоксифен (N=3116)	анастрозол (N=2618)	тамоксифен (N=2598)
Двустранно 95% CI	0,39 до 0,89		0,30 до 0,76	
p - стойност	0,0131		0,0018	
Обща преживяемост ^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296(11,3)	301 (11,6)
Коефициент на риска	0,97		0,97	
Двустранно 95% CI	0,85 до 1,12		0,83 до 1,14	
p - стойност	0,7142		0,7339	

а Преживяемост при отсъствие на болестно състояние включва всички рецидиви и се определя като първа поява на локален рецидив, развитие на карцином на другата гърда, или далечен рецидив или смърт (по някаква причина).

б Дългосрочна преживяемост при отсъствие на болестно състояние се определя като първа проява на отдалечен във времето рецидив или смърт (по някаква причина).

с Периодът до появата на рецидив се определя като първа поява на локално-регионален рецидив, новопоявил се карцином на другата гърда, далечен рецидив или смърт вследствие карцином на гърдата.

д Периодът до появата на далечен рецидив се определя като първа поява на късен рецидив или смърт вследствие на карцином на гърдата.

е Брой (%) починали пациенти.

При определяне на терапевтичната стратегия, жените с карцином на гърдата и лекарите трябва да преценят относителните ползи и рискове от лечението.

Ефикасността и безопасността на лечението били сходни при едновременно приложение на анастрозол и тамоксифен и тези при терапия само с тамоксифен, независимо от статуса на хормоналните рецептори. Точният механизъм все още не е изяснен. Малко вероятно е това да се дължи на потискане на естрадиола в по-ниска степен от страна на анастрозол.

Като помощно средство при жени с ранен карцином на гърдата, лекувани с тамоксифен

При фаза III проучване (ABCSG), проведено при 2579 постменопаузални жени с рак на гърдата в ранен стадий, с позитивни хормонални рецептори, при които било проведено оперативно лечение, с или без лъчетерапия и при които не била проведена химиотерапия, при проследяване от 24 месеца били отчетени статистически по-добри резултати по отношение на преживяемостта при отсъствие на болестно състояние при жените, които преминали на лечение с анастрозол, след



двегодишен прием на тамоксифен, използван като помощно средство, в сравнение с тези, които продължили терапията с тамоксифен.

Статистическият анализ на резултатите по отношение на периода от време до поява на локален или далечен рецидив също така потвърждава предимствата на лечението с анастрозол. Честотата на развитие карцином на другата гърда била много ниска и при двата контингента пациенти включени в проучването. Общата преживяемост била сходна и за двете групи болни.

Резюме на крайните резултати от проучване ABSCSG 8		
Краен резултат по отношение на ефикасността	Честота	
	анастрозол (n=1297)	тамоксифен (n=1282)
Преживяемост при отсъствие на болестно състояние	65 (5,0)	93 (7,3)
Коефициент на риска	0,67	
Двустранно 95% CI	0,49 до 0,92	
p - стойност	0,014	
Период до поява на рецидив	36 (2,8)	66 (5,1)
Коефициент на риска	0,53	
Двустранно 95% CI	0,35 до 0,79	
p - стойност	0,002	
Период до поява на локален или далечен рецидив	29 (2,2)	51 (4,0)
Коефициент на риска	0,55	
Двустранно 95% CI	0,35 до 0,87	
p - стойност	0,011	
Период до поява на далечен рецидив	22 (1,7)	41 (3,2)
Коефициент на риска	0,52	
Двустранно 95% CI	0,31 до 0,88	
p - стойност	0,015	
Развитие на първичен карцином на другата гърда	7 (0,5)	15 (1,2)
Коефициент на разлика	0,46	
Двустранно 95% CI	0,19 до 1,13	
p - стойност	0,090	
Обща преживяемост	43 (3,3)	45 (3,5)
Коефициент на риска	0,96	
Двустранно 95% CI	0,63 до 1,46	
p - стойност	0,840	

Тези резултати се потвърждават от данните от две други сходни проучвания (GABG/ARNO 95 и ITA), при едно от които при пациентите е проведено



оперативно лечение и химиотерапия и от комбинирания анализ на ABCSG 8 и GABG/ARNO 95.

Профилът на анастрозол по отношение на безопасността при тези проучвания, не се различавал от доказанния профил на безопасност при постменопаузални жени с рак на гърдата в ранен стадий с позитивни хормонални рецептори

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на анастрозол при постменопаузални жени не зависи от възрастта.

Фармакокинетиката на лекарствения продукт не е проучвана при деца.

Абсорбция

Анастрозол се резорбира бързо и максимални плазмени концентрации се достигат до 2 часа след приема на лекарствения продукт (при прием на гладно).

Приемът на храна леко забавя абсорбцията, но не и нейната степен. Малките промени в степента на абсорбция не водят до клинично значим ефект по отношение на стабилните плазмени концентрации при прилагане на еднократни дневни дози от 1 mg. Около 90 до 95% от стабилните плазмени концентрации на анастрозол се достигат след 7 дни. Няма доказателства за време- и дозо-зависимост за фармакокинетичните параметри на анастрозол.

Разпределение

Анастрозол се свързва само в 40% с плазмените протеини.

Биотрансформация

Анастрозол се метаболизира екстензивно при постменопаузални жени, като по-малко от 10% от дозата се излъчва чрез урината в непроменен вид. Метаболизмът на анастрозол се осъществява посредством деалкилиране, хидроксилиране и глюкуронизация. Метаболитите се излъчват предимно чрез урината. Триазол, главният метаболит в плазмата и урината, не инхибира ароматазата.

Елиминация

Анастрозол се излъчва бавно, с полуживот на елиминацията от плазмата между 40 и 50 часа.

Клирънсът на анастрозол след перорален прием, приложен при доброволци със стабилна чернодробна цироза или бъбречно увреждане, е в установените при здрави доброволци граници.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При проучвания при опитни животни по отношение на токсичност във връзка с фармакодинамичните ефекти, било установено, че такава се открива само при прилагане на високи дози.



При проведени проучвания по отношение на репродуктивността, били отбелязани странични ефекти (намален брой на бременности с жизнеспособен плод и обратим инфертилитет). Тези ефекти са свързани с фармакологичния ефект на веществото. Границата по отношение на безопасността е достатъчна в сравнение с терапевтичните дози използвани при хора.

Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове и зайци.

Проучвания на анастразол за генетична токсичност показват, че той не е нито мутагенен, нито кластогенен.

При проучване по отношение на карциногенността, при плъхове, при които е налице 100 пъти от терапевтичната доза при хора експозиция, била установена по-голяма честота на злокачествените заболявания на черния дроб, полипите на матката и аденомите на щитовидната жлеза. Преценено е, че тези промени не са клинично значими.

При двугодишно проучване при мишки била установена поява на овариални доброкачествени тумори и промяна в честотата на лимфоретикуларните неоплазми (по-малко хистоцитни саркоми при женските животни и повече смъртни случаи вследствие лимфомите). Тези промени са преценени като специфични за мишките ефекти на ароматазната инхибиция и без клинично значение за хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Повидон (К31) (Е1201)
Магнезиев стеарат (Е572)

Състав на покритието:

Макрогол 400
Хипромелоза (Е464)
Титанов диоксид (Е171)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

30 месеца



6.4. Специални условия на съхранение.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Картонени кутии с PVC/PE/PVDC/AL блистери по 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 или 300 таблетки и блистери за болнична употреба PVC/PE/PVDC/AL по 28, 50, 84, 98, 300 и 500 таблетки.

Възможно е да не се предлагат всички големини на опаковката.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gerot Pharmazeutika Ges.m.b.H.
Amethgasse 3
A-1160 Vienna
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

юли / 2008

