

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Анастрогратис 1 mg филмирани таблетки
Anastrogratis 1 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. №	20210001
Разрешение №	B6/14746-52874
Добрение №	06.01.2021

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg анастрозол (*anastrozole*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 93 mg лактоза монохидрат (вж. точка 4.4).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до почти бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Анастрогратис е показан при възрастни за лечение на:

- Напреднал карцином на гърдата при жени в постменопауза. Не е доказана ефективност при пациентки, отрицателни за естрогенови рецептори, освен ако преди това не са имали положителен клиничен отговор към тамоксифен.
- Адювантно лечение при постменопаузални жени, които са с инвазивен ранен карцином на гърдата и позитивни хормонални рецептори.
- Адювантно лечение на ранен карцином на гърдата при постменопаузални жени с позитивни хормонални рецептори, които са получавали 2 до 3 години адювантна терапия с тамоксифен.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни, включително пациентки в старческа възраст: една таблетка от 1 mg се приема перорално веднъж дневно.

При постменопаузални жени с позитивни хормонални рецептори, препоръчителната продължителност на адювантното лечение е 5 години.

Специални популации

Педиатрична популация

Приложението на Анастрогратис не се препоръчва при деца и юноши поради липса на достатъчно данни за ефикасността и безопасността му. (вж. Раздел 4.4.5.1).



Бъбречна недостатъчност

Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При пациенти с бъбречна недостатъчност приложението на Анастрогратис трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробна недостатъчност

Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с умерена до тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Анастрогратис трябва да се приема перорално.

4.3 Противопоказания

Анастрогратис е противопоказан при:

- бременни и кърмачки;
- пациентки с анамнеза за свръхчувствителност към анастразол или някое от другите помощни вещества отбелязани в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Анастрогратис не трябва да се прилага при предменопаузални жени. Менопаузата трябва да се потвърди биохимично (лутеинизиращ хормон [LH], фоликулостимулиращ хормон [FSH], и/или нивата на естрадиол) при всяка пациентка, при която има съмнение относно менопаузалния статус. Няма данни подкрепящи употребата на Анастрогратис с аналози на LHRH.

Едновременното приложение на тамоксифен или естроген-съдържаща терапия и Анастрогратис трябва да се избягва, тъй като това може да отслаби фармакологичното му действие (вж. точка 4.5 и 5.1)

Ефекти върху костната минерална плътност

Тъй като Анастрогратис понижава нивата на циркулиращия естроген, това може да предизвика понижаване на костната минерална плътност с последващ повишен риск от фрактури (вж. точка 4.8).

При жени с остеопороза или рискови за остеопороза костната минерална плътност трябва да бъде оценена при започване на лечението и на редовни интервали след това. Лечението или профилактиката на остеопорозата трябва да се започнат, когато е необходимо и внимателно да се проследяват. Прилагането на специфично лечение, например бифосфонати, може да спре загубата на костна плътност, предизвикана от Анастрогратис при постменопаузални жени и трябва да се има предвид (вж. точка 4.8).



Чернодробна недостатъчност

Анастрогратис не е проучван при пациентки с рак на гърдата с умерено или тежко чернодробно увреждане. Експозицията на анастрозол може да се повиши при субекти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Анастрогратис трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Лечението трябва да се основава на оценка на съотношението полза-риск за всеки отделен пациент.

Няма данни за безопасното приложение на Анастрогратис при пациентки с умерено и тежко чернодробно увреждане или тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс под 20 ml/min).

Бъбречна недостатъчност

Анастрогратис не е проучван при пациентки с рак на гърдата с тежко бъбречно увреждане или тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс под 20 ml/min) и трябва да се прилага с особено внимание (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Анастрогратис не се препоръчва за употреба при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността му не са установени в тази група пациенти (вж. точка 5.1).

Анастрозол не трябва да се използва при момчета с дефицит на растежен хормон, като добавка към лечението с хормон на растежа. В основното клинично проучване не е демонстрирана ефикасността и не е доказана безопасността на приложението му (вж. точка 5.1). Тъй като анастрозол понижава нивата на естрадиол, Анастрогратис не трябва да се използва при момичета с дефицит на растежен хормон като добавка към лечението с хормон на растежа. Дългосрочни данни за безопасността при деца и юноши не са налични.

Свърхчувствителност към лактоза

Този продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми, свързани с непоносимост към галактоза, Lapp-лактазна недостатъчност или малабсорбция на глюкоза-галактоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Анастрозол инхибира CYP 1A2, 2C8/9 и 3A4 *in vitro*. Клинични проучвания с антипирин и варфарин показват, че анастрозол в доза 1 mg не потиска значимо метаболизма на антипирин и R- и S-варфарин, което показва, че е малко вероятно едновременното приложение на Анастрогратис и други лекарствени продукти да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия, медиращи от CYP ензимите.

Не са идентифицирани ензими, медиращи метаболизма на анастрозол. Циметидин, слаб, неспецифичен инхибитор на CYP ензимите, не повлиява плазмените концентрации на анастрозол. Ефектът на мощни CYP инхибитори не е известен.



Прегледът на резултатите за безопасността в базата данни от клинични проучвания не дава доказателства за клинично значимо взаимодействие при пациенти, лекувани с Анастрогратис, които са приемали други, обичайно предписвани лекарствени продукти. Няма клинично значими взаимодействия с бифосфонати (вж. точка 5.1).

Едновременното приложение на тамоксифен и естроген-съдържаща терапия с Анастрогратис трябва да се избягва, тъй като това може да отслаби фармакологичното му действие (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на Анастрогратис при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Анастрогратис е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Няма данни за употребата на Анастрогратис по време на кърмене. Анастрогратис е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Ефектите на Анастрогратис върху фертилитета при хора не са проучвани. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Анастрогратис не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак има съобщения за астения и сомнолентност при прилагане на Анастрогратис и при шофиране или работа с машини трябва да се подхожда с повишено внимание, докато тези симптоми продължават.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следващата таблица представя нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания, пост-маркетингови проучвания и спонтанни доклади. Ако не е указано друго, честотата е изчислена от броя на нежеланите реакции, докладвани в голямо фаза III проучване, проведено при 9366 постменопаузални жени с операбилен карцином на млечната жлеза, получавали адювантна терапия в продължение на 5 години (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC] проучване).

Нежеланите реакции, представени по-долу са класифицирани по честота и системо-органен клас (СОК). Честотите са дефинирани в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести $\geq 1/100$ до $< 1/100$, нечести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10000$). Най-често докладваните нежелани реакции са главоболие, горещи вълни, обилно обрив, артралгия, скованост на ставите, артрит и астения.

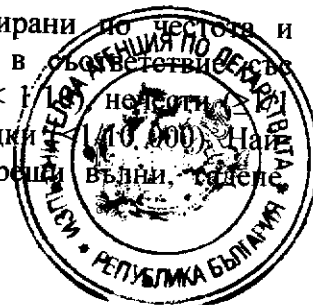


Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции по системо-органен клас и честота

Нежелани лекарствени реакции по СОК и честота		
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия Хиперхолестеролемия
	Нечести	Хиперкалцемия (с или без увеличение на паратироидния хормон)
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Сомнолентност Синдром на карпалния канал* Сензорни нарушения (включително парестезия, загуба на вкуса и дисгеузия (нарушение на вкус).
Съдови нарушения	Много чести	Горещи вълни
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Диария Повръщане
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишаване на алкалната фосфатаза, аланинаминотрансферазата и аспартатаминотрансферазата
	Нечести	Повишаване на гама-GT и билирубина Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив
	Чести	Косопад (алопеция) Алергична реакция
	Нечести	Уртикария
	Редки	Еритема мултиформе Анафилактоидна реакция Кожен васкулит (включително няколко съобщения за пурпура на Henoch-Schönlein)**
	Много редки	Синдром на Stevens-Johnson Ангиодем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия/Скованост на ставите Артрит Остеопороза
	Чести	Костна болка Миалгия
	Нечести	Щракащ пръст
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Сухота във влагалището Вагинално кървене***
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Астения

* Съобщения за Синдром на карпалния канал са съобщавани при по-голямата част от пациентите в клинични проучвания, получаващи терапия с анастрозол от момента на началото на тези събития при тези, получаващи тамоксифен. Въпреки това, повечето от тези събития възникват при пациенти с рискови фактори за възникване на това състояние.



**Тъй като кожен васкулит и пурпура на Henoch-Schönlein не са наблюдавани при проучването АТАС, тези нежелани реакции могат да бъдат отнесени към категория „редки“ ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$) въз основа на най-голямата приблизително оценена стойност.

***Съобщенията за вагиналното кървене са чести, предимно при пациентки с напреднал карцином на гърдата по време на първите няколко седмици след преминаване от хормонална терапия към лечение с анастрозол. Ако кървенето персистира, трябва да се обсъди допълнителна оценка на състоянието.

Следващата таблица представя честотата на предварително определени нежелани събития в проучването АТАС след медиана на периода на проследяване от 68 месеца, независимо от причинно-следствената връзка, наблюдавани при пациенти получаващи проучваното лечение и до 14 дни след прекратяване на проучваната терапия.

Таблица 2 Предварително определени събития в АТАС проучването

Нежелани събития	Anastrozole (N=3,092)	Tamoxifen (N=3,094)
Гореци вълни	1 104 (35,7%)	1 264 (40,9%)
Болки в ставите/скованост	1 100 (35,6%)	911 (29,4%)
Промени 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 Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Фрактури китката/фрактура на Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Фрактури на прешлени на гръбначния стълб	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Фрактури на проксималната бедрената кост	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Кагаракта	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Вагинално кървене	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Ишемична 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%)
Коронарно-съдова болест	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Ишемия на миокарда	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Вагинално течение	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Венозно тромбоемболично събитие	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Дълбока венозна тромбоза, включително и БТЕ (белодробна тромбоемболия)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Ишемични мозъчни-съдови събития	62 (2,0%)	13 (0,6%)
Ендометриален карцином	4 (0,2%)	



Честота на фрактурите от 22 на 1000 пациенти/годишно и 15 на 1000 пациенти/годишно е наблюдавана в групите, съответно на анастрозол и тамоксифен, след проследяване средно 68 месеца. Наблюдаваната честота на фрактурите за анастрозол е подобна на честотата, наблюдавана във възрастовата група на постменопаузалната популация. Честотата на остеопороза е 10,5% при пациенти, лекувани с анастрозол и 7,3% при пациенти, лекувани с тамоксифен.

Не е определено дали честотите на фрактури и остеопороза, наблюдавани в АТАС при пациенти на терапия с анастрозол отразяват протективен ефект на тамоксифен, специфичен ефект на анастрозол или и двете.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Клиничният опит със случайно предозиране е ограничен. При изследванията върху животни анастрозол е показал ограничена остра токсичност. Клиничните изпитвания са се провеждали с различни дози до 60 mg единична доза, прилагана на здрави доброволци - мъже и до 10 mg дневно, прилагани на жени в менопауза с напреднал карцином на гърдата; тези дозировки са се понасяли добре. Не е установена единична доза Анастрогралис, която да предизвика животозастрашаващи симптоми. Няма специфичен антидот при предозиране и лечението трябва да бъде симптоматично.

При лечение на предозирането трябва да се има предвид възможността за приемане на множество лекарствени продукти. Ако пациентката е в съзнание, може да се предизвика повръщане. Диализата може да бъде от полза, защото анастрозол не се свързва във висока степен с плазмените протеини. Показани са общи поддържащи мерки, включително често проследяване на виталните показатели и внимателно наблюдение на пациентката.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакокинетична група: ензимни инхибитори, АТС код: L02BG03

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Анастрозол е мощен и високо селективен нестероиден инхибитор на ароматазата. При жени след менопауза естрадиолът се произвежда предимно чрез превръщане на андростендиона в естрон с помощта на ензимния комплекс ароматаза в периферните тъкани. След това естрон се превръща в естрадиол. Доказано е, че намаляването на нивата на циркулиращия естрадиол оказва благоприятно въздействие при жени с карцином на гърдата. При жени след менопауза дневна доза от 1 mg анастрозол води до потискане на естрадиола над 80%, което е доказано чрез високо чувствителна проба.

Анастрозол не притежава прогестагенно, андрогенно или естрогенно действие.

До 10 mg дневна доза анастрозол не е повлияла секрецията на кортизола или алдостерона, измерена преди и след обичайното стимулиране на АКГХ. Поради това не е необходимо добавяне на кортикостероиди.

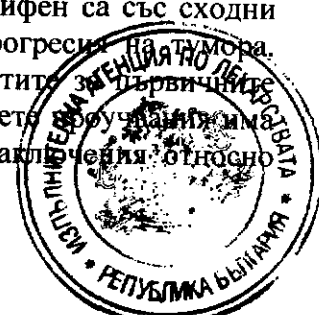
Клинична ефикасност и безопасност

Авансирал рак на гърдата

Лечение от първа линия при постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата

Проведени са 2 двойнослепи, контролирани клинични проучвания със сходен дизайн (Проучване 1033IL/0030 и Проучване 1033IL/0027) с цел оценка на ефикасността на Анастрогратис в сравнение с тамоксифен, като лечение от първа линия на положителен за хормонални рецептори или с неизвестна експресия на хормонални рецептори локално авансирал или метастазирал рак на гърдата при постменопаузални жени. Общо 1 021 пациентки са рандомизирани да получават или Анастрогратис 1 mg еднократно дневно, или тамоксифен 20 mg еднократно дневно. И в двете проучвания първичните крайни точки са време до прогресия на тумора, степен на обективно повлияване на тумора и безопасност.

По отношение на първичните крайни точки, Проучване 1033IL/0030 показва, че Анастрогратис е със статистически значимо предимство пред тамоксифен за времето до прогресия на тумора (Коефициент на риск (HR) 1,42; 95% Доверителен интервал (CI) [1,11; 1,82]; Медиана на времето до прогресия 11,1 и 5,6 месеца съответно за Анастрогратис и тамоксифен, $p=0,006$); степента на обективно повлияване на тумора е сходна при Анастрогратис и тамоксифен. Проучване 1033IL/0027 показва, че Анастрогратис и тамоксифен са със сходни степен на обективно повлияване на тумора и време до прогресия на тумора. Резултатите за вторичните крайни точки подкрепят резултатите за първичните крайни точки за ефикасност. В терапевтичните групи и в двете проучвания има твърде малко смъртни случаи, за да може да се правят заключения относно разликите в общата преживяемост.



Лечение от втора линия при постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата

Анастрогратис е проучван в две контролирани клинични проучвания (Проучване 0004 и Проучване 0005) при постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата и прогресия на заболяването след лечение с тамоксифен за авансирал или ранен рак на гърдата. Общо 764 пациентки са рандомизирани да получават или единична дневна доза Анастрогратис 1 mg или 10 mg, или мегестрол ацетат 40 mg четири пъти дневно. Първичните променливи за ефикасност са време до прогресия и степени на обективно повлияване. Изчислена е и степента на дългосрочно стабилизиране (над 24 седмици), степента на прогресия и на преживяемост. По отношение на показателите за ефикасност и в двете проучвания няма значими разлики между терапевтичните рамена.

Адювантно лечение на ранен инвазивен рак на гърдата при положителни за хормонални рецептори пациентки

В голямо проучване във фаза III, проведено при 9 366 постменопаузални жени с операбилен рак на гърдата, лекувани в продължение на 5 години (вж. по-долу), Анастрогратис показва статистически значимо превъзходство пред тамоксифен по отношение на свободната от заболяване преживяемост. В проспективно дефинираната положителна за хормонални рецептори популация се установява превъзходство на Анастрогратис по отношение на свободната от заболяване преживяемост в сравнение с тамоксифен.

Таблица 3 Резюме на крайните точки от АТАС: Анализ след приключване на 5-годишното лечение

Крайни точки за ефикасност	Брой събития (честота)			
	Intention-To-Treat популация		Положителен за хормонални рецептори туморен статус	
	Анастрогратис (N=3 125)	Тамоксифен (N=3 116)	Анастрогратис (N=2 618)	Тамоксифен (N=2 598)
Свободна от заболяване преживяемост^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497(19,1)
Коефициент на риск	0,87		0,83	
Двустранен 95 % CI	0,78 до 0,97		0,73 до 0,94	
p-стойност	0,0127		0,0049	
Отдалечена свободна от заболяване преживяемост^b	500 (16,0)	530(17,0)	370(14,1)	394 (15,2)
Коефициент на риск	0,94		0,93	
Двустранен 95 % CI	0,83 до 1,06		0,80 до 1,07	
p-стойност	0,2850		0,2838	
Време до настъпване на рецидив^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Коефициент на риск	0,79		0,74	
Двустранен 95 % CI	0,70 до 0,90		0,64 до 0,87	
p-стойност	0,0005		0,0002	



Време до настъпване на далечен рецидив^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Коефициент на риск	0,86		0,84	
Двустранен 95 % CI	0,74 до 0,99		0,70 до 1,00	
p-стойност	0,0427		0,0559	
Първично засягане на контралатералната гърда	35 (1,1)	59 (1,9)	26(1,0)	54(2,1)
Съотношение на	0,59		0,47	
Двустранен 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 риск	0,97		0,97	
Двустранен 95 % CI	0,85 до 1,12		0,83 до 1,14	
p-стойност	0,7142		0,7339	

^a В свободната от заболяване преживяемост се включват всички рецидиви и се дефинира като времето до първи локо-регионален рецидив, нов рак на контралатералната гърда, далечен рецидив или смърт (по каквато и да е причина).

^b Отдалечена свободна от заболяване преживяемост се дефинира като времето до първи далечен рецидив или смърт (по каквато и да е причина).

^c Времето до настъпване на рецидив се дефинира като времето до първи случай на локо-регионален рецидив, нов рак на контралатералната гърда, далечен рецидив или смърт вследствие на рака на гърдата.

^d Времето до настъпване на далечен рецидив се дефинира като времето до настъпване на първи далечен рецидив или смърт вследствие на рак на гърдата

^e Брой (%) починали пациенти

В сравнение с тамоксифен, комбинацията от анастрозол и тамоксифен не показва предимство по отношение на ефикасността - както в общата група, така и в популацията положителни за хормонални рецептори пациентки. Този терапевтичен ръкав отпадна от проучването.

При удължаване на проследяването до средно 10 години се установява, че дългосрочното сравнение на терапевтичните ефекти на анастрозол и тамоксифен е в съответствие с предшестващите анализи.

Адювантно лечение на ранен инвазивен рак на гърдата, при патентни, положителни за хормонални рецептори. на адювантно лечение с тамоксифен
 В проучване във фаза III (Проучване 8 на Австрийската група за изучаване на рака на гърдата и колоректалния карцином, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8), проведено при 2 579 постменопаузали жени с положителен за хормонални рецептори ранен рак на гърдата, които са оперирани с или без провеждане на лъчелечение, и без провеждане на химиотерапия (вж. по-долу), при които след 2-годишно адювантно лечение с тамоксифен се преминава към лечение с Анастрогратис, след средно 24-месечно проследяване анализът показва статистически значимо превъзходство по отношение на свободната от заболяване преживяемост в сравнение с групата пациенти останали на лечение с тамоксифен.

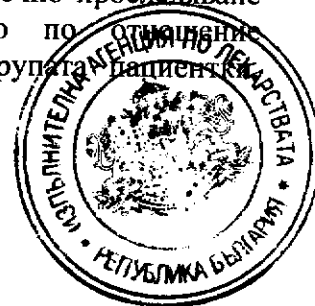


Таблица 4 Крайни точки и резюме на резултатите от проучването ABCSG 8

Крайни точки за ефикасност	Брой събития (честота)	
	Анастрогратис (N=1 297)	Тамоксифен (N=1 282)
Свободна от заболяване преживяемост	65 (5,0)	93 (7,3)
Коефициент на риск	0,67	
Двустранен 95 % CI	0,49 до 0,92	
p-стойност	0,014	
Време до настъпване на каквото и да е рецидив	36 (2,8)	66 (5,1)
Коефициент на риск	0,53	
Двустранен 95 % CI	0,35 до 0,79	
p-стойност	0,002	
Време до настъпване на далечен рецидив	22 (1,7)	41(3,2)
Коефициент на риск	0,52	
Двустранен 95 % CI	0,31 до 0,88	
p-стойност	0,015	
Нов рак на гърдата в контралатералната гърда	7 (0,5)	15 (1,2)
Съотношение на шансовете	0,46	
Двустранен 95 % CI	0,19 до 1,13	
p-стойност	0,090	
Обща преживяемост	43(3,3)	43(3,5)
Коефициент на риск	0,96	
Двустранен 95 % CI	0,63 до 1,46	
p-стойност	0,840	

Тези резултати се подкрепят и от данните от две други сходни проучвания (GABG/ARNO 95 и ITA), в едното от които пациентките са оперирани и преминали курс химиотерапия, както и комбинираният анализ на ABCSG 8 и GABG/ARNO 95.

В тези 3 проучвания профилът на безопасност на Анастрогратис е в съответствие с профила на безопасност, уточнен при постменопаузални жени с положителен за хормонални рецептори ранен рак на гърдата.

Минерална костна плътност (МКП)

В проучване във фаза III/IV (Проучване на приложението на анастрозол с бифосфоната ризедронат, Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]), 234 постменопаузални жени с положителен за хормонални рецептори ранен рак на гърдата, планирани за лечение с Анастрогратис 1 mg/дневно, са разделени в групи с нисък, умерен и висок риск според риска за развитие на патологична фрактура. Първичният показател за ефикасност е анализът на костната плътност на поясните прешлени, определена чрез DEXA сканиране. Всички пациентки са получавали витамин D и калций. Пациентките в групата с нисък риск са получавали само Анастрогратис (N=42), пациентките в групата с умерен риск са рандомизирани да получават или Анастрогратис плюс ризедронат 35 mg веднъж седмично (N=77), или Анастрогратис плюс плацебо (N=77), а пациентките в групата с висок риск са получавали Анастрогратис плюс



ризедронат 35 mg веднъж седмично (N=38). Първичната крайна точка е промяната на костната плътност на поясните прешлени на 12-ия месец в сравнение с изходното ниво.

Главният 12-месечен анализ показва, че пациентките, които изходно са били с умерен и висок риск за патологични фрактури, не показват понижаване на костната плътност (определена като костна плътност на поясните прешлени чрез DEXA сканиране) при лечение с анастрозол 1 mg/дневно в комбинация с ризедронат 35 mg еднократно седмично. В допълнение, в групата пациентки с нисък риск, лекувани само с анастрозол 1 mg/дневно, се установява понижаване на МКП, което не е статистически значимо. Тези резултати се потвърждават и от вторичния показател за ефикасност - промяната на 12-ия месец в сравнение с изходната стойност на МКП на проксималната бедрена кост.

Това проучване предоставя данни, според които в лечението на евентуалното намаляване на минералната костна плътност при постменопаузални жени с ранен рак на гърдата, предвидени за лечение с анастрозол, може да се има предвид прилагане на бифосфонати.

Педиатрична популация

Анастрограгис не е показан за употреба при деца и юноши. Ефикасността му не е установена в проучванията педиатрични популации (вж. по-долу). Броят лекувани деца е твърде малък, за да се направят надеждни заключения относно безопасността. Няма данни за потенциалните дългосрочни ефекти на лечението с Анастрограгис при деца и юноши (вж. точка 5.3).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с анастрозол в една или повече подгрупи на педиатричната популация при деца с нисък ръст в резултат на дефицит на хормон на растежа, гонадотропин-независим мъжки преждевременен пубертет, гинекомастия и синдром на *McCune-Albright* (вж. точка 4.2)

Нисък ръст в резултат на дефицит на хормона на растежа

Проведено е рандомизирано двойносляпо многоцентрово проучване, оценяващо 52 момчета в пубертета (на възраст от 11 до 16 години включително) с дефицит на хормон на растежа (ДХР), лекувани в продължение на 12 до 36 месеца с анастрозол 1 mg/дневно или плацебо в комбинация с хормон на растежа. Само 14 от пациентите на лечение с анастрозол са завършили 36-месечния курс на лечение.

Не се установява статистически значима разлика от плацебо по отношение на свързаните с растежа параметри - очакван ръст при завършване на растежа, ръст, ръст ИСО (индекс на стандартното отклонение) и скорост на растеж. Не са налични данните за окончателния ръст. Макар броят на лекуваните деца да е твърде малък, за да може да се направи достоверно заключение относно безопасността, в сравнение с групата на плацебо в групата на лечение с анастрозол се установява повишена честота на фрактурите и тенденция към намаляване на минералната костна плътност.



Гонадотропин-независим мъжки преждевременен пубертет

Открито, несравнително, многоцентрово проучване оценява 14 момчета (на възраст от 2 до 9 години) с наследствен гонадотропин-независим мъжки преждевременен пубертет, лекувани с комбинация от анастрозол и бикалутамид. Първичната цел на проучването е оценката на ефикасността и безопасността на тази терапевтична схема при приложението ѝ в продължение на 12 месеца. Тринадесет от включените 14 пациента са завършили 12-месечното комбинирано лечение (един пациент е загубен за проследяването). След 12-месечно лечение няма значима разлика в скоростта на растеж в сравнение със скоростта на растеж през 6-те месеца преди включване в проучването.

Проучвания за лечение на гинекомастия

Проучване 0006 е рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово проучване при 82 момчета в пубертет (на възраст от 11 до 18 години включително) с гинекомастия с давност над 12 месеца, лекувани с анастрозол 1 mg/дневно или плацебо в продължение на не повече от 6 месеца. След 6-месечно лечение не се наблюдава значима разлика между групите на анастрозол 1 mg и плацебо по отношение на броя пациенти с намаляване с 50% или повече на общия обем на гърдите.

Проучване 0001 е открито фармакокинетично проучване с многократно прилагане на анастрозол 1 mg/дневно при 36 момчета в пубертет с гинекомастия с давност под 12 месеца. Вторичните цели на проучването са определянето на процента пациенти с намаляване след 6-месечно лечение на изчисления общ обем на двете гърди с поне 50% в сравнение с изходния, определяне на поносимостта и определяне на безопасността на лечението. Наблюдавано е намаляване с 50% и повече от общия обем на гърдите при 56% (20/36) от момчетата след 6 месеца.

Проучване при синдром на McCune-Albright

Проучване 0046 е международно, многоцентрово, открито експлораторно проучване на приложение на анастрозол при 28 момчета (на възраст от 2 до <10 години) със синдром на *McCune-Albright (MAS)*. Първичната цел на проучването е оценката на безопасността и ефикасността на приложението на анастрозол 1 mg/дневно при пациенти с MAS. Оценката на ефикасността на проучването лечение се прави въз основа на процента пациентки, покриващи дефинираните критерии, свързани с вагинално кървене, костна възраст и скорост на растеж. Не се установява статистически значима промяна в резултат на лечението на броя дни с вагинално кървене. Няма клинично значима промяна в стадирането по Танер, средния яйчников обем и средния маточен обем. Не е наблюдавана статистически значима промяна в скоростта на увеличаване на костната възраст по време на лечението в сравнение с изходната. Скоростта на растеж (в cm/годишно) показва значимо намаляване ($p < 0,05$) между изходна стойност преди лечението) и по време на 12-месечното лечение, като и между изходната стойност (преди лечението) и второто 6-месечие от лечението (от 7-и до 12-ти месец).



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на анастрозол е бърза и максималните плазмена концентрации се достигат до 2 часа след приемането (на гладно). Анастрозол се елиминира бавно с време на полуживот от 40 до 50 часа. Приемът с храната слабо намалява скоростта, но не и степента на резорбция. Не се очаква слабото намаление на скоростта на резорбцията да доведе до клинично значим ефект върху стационарната плазмена концентрация при приемане на Анастрогралис таблетки веднъж дневно. Приблизително 90% до 95% от плазмените равновесни концентрации на анастрозол се достигат след 7 дни. Няма данни за зависимост на фармакокинетичните параметри на анастрозол от времето или дозата.

Фармакокинетиката на анастрозол не зависи от възрастта на жените в менопауза.

Разпределение

Само 40% от анастрозол в плазмата е свързан с плазмените протеини.

Елиминиране

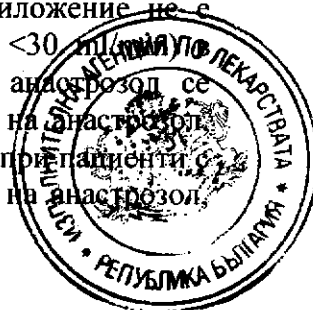
Анастрозол се отделя бавно с плазмен елиминационен полуживот 40-50 часа.

Анастрозол се метаболизира много добре при жени в менопауза, като по-малко от 10% се екскретират в урината в непроменен вид до 72 часа след приемането. Метаболизмът на анастрозол се извършва чрез N-дезалкилиране, хидроксилиране и глюкурониране. Метаболитите се екскретират предимно чрез урината. Триазолът, основният метаболит в плазмата и урината, не инхибира ароматазата. Видимият орален клирънс на анастрозол при доброволци със стабилна чернодробна цироза или бъбречно увреждане е била в границите, наблюдавани при здрави доброволци.

Бъбречна и чернодробна недостатъчност

Привидният клирънс (CL/F) на анастрозол след перорално приложение е приблизително 30% по-нисък при доброволци със стабилна чернодробна цироза в сравнение със съответстващите им контроли (Проучване 1033IL/0014). Все пак плазмените концентрации на анастрозол при доброволците с чернодробна цироза са в диапазона от концентрации, наблюдавани при нормални лица в други проучвания. Плазмените концентрации на анастрозол, наблюдавани по време на дългосрочни изпитвания за ефикасност при пациенти с чернодробно увреждане, са в диапазона от плазмени концентрации на анастрозол, наблюдавани при пациенти без чернодробно увреждане.

Привидният клирънс (CL/F) на анастрозол след перорално приложение не е променен при доброволци с тежко бъбречно увреждане (GFR <30 ml/min/1.73m²). Проучване 1033IL/0018, което е в съответствие с факта, че анастрозол се елиминира главно чрез метаболизъм. Плазмените концентрации на анастрозол, наблюдавани по време на дългосрочни проучвания за ефикасност при пациенти с бъбречно увреждане, са в диапазона от плазмени концентрации на анастрозол.



наблюдавани при пациента без бъбречно увреждане, анастрозол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречна увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация

При момчета с гинекомастия (10-17 години) през пубертета анастрозол се резорбира бързо, разпределя се широко и се елиминира бавно с полуживот приблизително 2 дни. При момичета (3-10 години) клирънсът на анастрозол е по-нисък, отколкото при по-големите момчета, а експозицията му е по-висока. При момичета анастрозол се разпределя широко и се елиминира бавно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората от популацията, за която препаратът е показан, на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

Остра токсичност

В проучвания при животни токсичност се наблюдава само при високи дози. В проучвания за остра токсичност при гризачи средната летална доза анастрозол надвишава 100 mg/kg/дневно при перорално приложение и 50 mg/kg/дневно при интраперитонеално приложение. В проучване за остра токсичност при перорално приложение при кучета средната летална доза надвишава 45 mg/kg/дневно.

Хронична токсичност

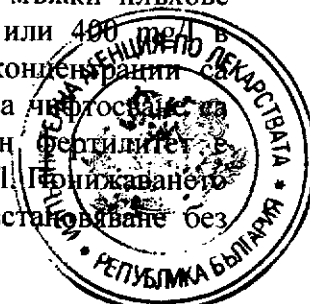
В проучвания при животни нежелани реакции се наблюдават само при високи дози. Проучвания за токсичност при многократно прилагане са провеждани при плъхове и кучета. В проучванията за токсичност на анастрозол не са установени концентрации, при които да не се проявява ефект, но ефектите, наблюдавани при приложение на ниски (1 mg/kg/дневно) и умерено високи дози (куче - 3 mg/kg/дневно; плъх - 5 mg/kg/дневно) са свързани или с фармакологичните, или с ензимно-индукторните свойства на анастрозол и не се придружават от развитие на значима токсичност или дегенеративни промени.

Мутагенен потенциал

Проучванията за генетична токсичност на анастрозол показват, че той няма мутагенен или кластогенен потенциал.

Репродуктивна токсичност

В проучване за ефект върху фертилитета на наскоро отбити мъжки плъхове перорално, с водата за пиене е даван анастрозол в доза 50 или 400 mg/kg/дневно в продължение на 10 седмици. Измерените средни плазмени концентрации съответно 44,4 (\pm 14,7) ng/ml и 165 (\pm 90) ng/ml. Показателите за фертилитет са засегнати в негативна посока и в двете групи, но понижен фертилитет е установен само в групата, получавала анастрозол в доза 400 mg/kg/дневно. Понижаването на фертилитета е преходно - след 9-седмичен период на възстановяване без



прием на лекарствения продукт всички показатели за чифтосване и фертилитет са сходни с тези в контролната група.

Пероралното приложение на анастрозол на женски плъхове води до висока честота на развитие на безплодие при доза 1 mg/kg/дневно и повишена предимплантационна загуба на плода при доза 0,02 mg/kg/дневно. Тези ефекти се развиват в дози, съпоставими с клиничната. Не може да се изключи ефект при хора. Тези ефекти са свързани с фармакологичното действие на съединението и са напълно обратими след 5-седмичен период без прием на лекарствения продукт.

Пероралното приложение на анастрозол при бременни плъхове и зайци съответно в дози до 1,0 и 0,2 mg/kg/дневно няма тератогенен ефект. Наблюдаваните ефекти (хипертрофия на плацентата при плъхове и загуба на плода при зайци) са свързани с фармакологичните ефекти на веществото.

Преживяемостта на плъхове, на чиито майки е даван анастрозол в доза 0,02 mg/kg/дневно или по-висока (от 17-ия ден на бременността до 22-ия ден след раждането) е нарушена. Тези ефекти са свързани с фармакологичните ефекти на препарата върху родовата дейност. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху поведението или възпроизводството на първото поколение, които биха могли да се отдадат на приложението на анастрозол при майката.

Канцерогенен потенциал

Двугодишно проучване за онкогенен потенциал при плъхове показва повишаване на честотата на развитие на чернодробни неоплазми и на стромални полипи на матката при женски плъхове и на аденоми на щитовидната жлеза при мъжки плъхове - само при високата доза (25 mg/kg/дневно). Тези промени настъпват при доза, която води до 100 пъти по-голяма експозиция от експозицията при терапевтични дози при хора и се смята, че нямат клинично значение за лечението на хора с анастрозол.

Двугодишно проучване за онкогенен потенциал при мишки показва индуциране на развитието на доброкачествени тумори на яйчника и промени в честотата на развитие на лимфоретикуларни неоплазии. Смята се, че това са специфични за мишки ефекти от инхибирането на ароматазата и нямат клинично значение за лечението на хора с анастрозол.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Повидон К-30

Натриев нишестен гликолат (Тип А)

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза 5ср

Макрогол 300

Титанов диоксид (E171)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 таблетки са опаковани в PVC/Al блистери. 3 блистера са поставени в картонена кутия с листовка с информация за потребителя.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ФАРМАГРАТИС ООД
бул. „Пейо К. Яворов” №44, ет.1
София 1164
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2020

