

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zenbrest 1 mg, film-coated tablets

Зенбрест 1 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество: всяка таблетка съдържа 93 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки, гравирани с "ANA" и "1" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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 рак на гърдата и позитивни хормонални рецептори.

Адювантно лечение на ранен рак 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

Възрастни, включително пациентки в старческа възраст

Една таблетка (1 mg) се приема перорално веднъж дневно.

Деца

Зенбрест не се препоръчва за употреба при деца.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане.

При ранен рак на гърдата, препоръчителното продължение на лечението трябва да бъде 5 години.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20100396

Разрешение № 11 - 16029, 21.06.2010

Одобрение №



4.3 Противопоказания

Анастрозол е противопоказан при:

- Пременопаузални жени.
- Бременни и кърмачки.
- Пациентки с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък от 20 ml/min).
- Пациентки с умерено до тежко чернодробно увреждане.
- Пациентки с анамнеза за свръхчувствителност към анастрозол или някой от другите помощни вещества отбелязани в точка 6.1.

Естроген-съдържащи препарати не трябва да се прилагат едновременно с анастрозол, защото ще анулират фармакологичното му действие.

Едновременно лечение с тамоксифен (вижте точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Приложението на Зенбрест при деца не се препоръчва, тъй като не е установена безопасността и ефикасността му при тази група пациенти.

Менопаузата трябва да се установи биохимично при всяка пациентка, при която има съмнение за хормоналния статус.

Няма данни за безопасното приложение на Зенбрест при пациентки със средно тежко и тежко чернодробно увреждане или тежко разстройство в бъбречната функция (креатининов клирънс под 20 ml/min).

Жени с остеопороза или с риск от остеопороза трябва да изследват костната си минерална плътност чрез костна денситометрия, напр. DEXA сканиране, в началото 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.

Няма данни за употребата на анастрозол с аналози на LHRH. Тази комбинация не трябва да се използва извън клиничните изпитвания.

Тъй като анастрозол понижава нивата на циркулиращия естроген, това може да предизвика понижаване на костната минерална плътност. До момента не са налични задоволителни данни, които да показват ефекта на бифосфонатите върху загубата на костна минерална плътност, причинена от анастрозол или ползата от тях, когато се използват профилактично.

Този продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми, свързани с непоносимост към галактоза, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Анастрозол инхибира цитохром P450 1A2, 2C8/9 и 3A4 *in vitro*, но клиничните проучвания за взаимодействия с варфарин показват че анастрозол в доза 1 mg не инхибира значително метаболизма на веществата, които се метаболизираат чрез цитохром P450.

Не са били установени клиничнозначими взаимодействия между анастрозол и бифосфонати.

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



4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за приложението на анастрозол при бременни пациентки. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Не е известен потенциалният риск при хора. Анастрозол е противопоказан за бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали анастрозол се екскретира в кърмата. Анастрозол е противопоказан при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко е вероятно анастрозол да наруши способността за шофиране и работа с машини. При употреба на анастрозол обаче, се съобщава за астения и сомнолентност и , докато тези симптоми продължават, трябва да се внимава при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции могат да бъдат много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до $\leq 1/1,000$), много редки ($\leq 1/10,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, предимно леко или умерено изразено и Синдром на карпалния канал
Нечести: сомнолентност, предимно леко или умерено изразено

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене и диария, предимно леко или умерено изразени
Нечести: повръщане, предимно леко или умерено изразено

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: оредяване на косата и обрив, предимно леко или умерено изразени
Много редки: еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и алергични реакции, включително ангиоедем, уртикария и анафилаксия

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: болка/скованост в ставите, предимно леко или умерено изразена
Тъй като анастразол понижава нивата на циркулиращия естроген, това може да причини понижаване на костната минерална плътност и по-висок риск от фрактури при някои пациенти (вижте точка 4.4).

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: анорексия, предимно леко изразена, и хиперхолестеролемия, предимно лека или умерено изразена

Съдови нарушения

Много чести: горещи вълни, предимно леко до умерено изразени

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения, предимно леко до умерено изразена



Хепато-билиарни нарушения

Чести: повишаване на алкалната фосфатаза, аланин аминотрансферазата или аспартат аминотрансферазата

Нечести: повишаване на ГГТ и билирубина, хепатит

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести: сухота във влагалището, предимно леко или умерено изразена

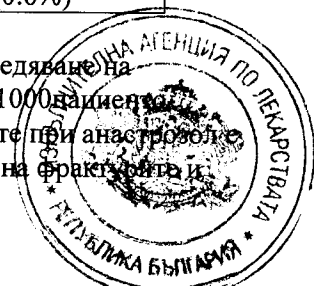
Нечести: вагинално кървене, предимно леко или умерено изразено

Вагинално кървене е било съобщавано нечесто, главно 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 помисли за допълнителна оценка на състоянието.

Таблицата по-долу представя честотата на поява на предварително определени нежелани събития от проучването АТАС, независимо от наличието на причинно-следствена връзка, съобщени при пациентите по време на терапията и до 14 дни след спирането ѝ.

Нежелани лекарствени реакции	Анастрозол (n=3092)	тамоксифен (n=3094)
Горещи вълни	1104 (35.7%)	1264 (40.9%)
Болка/ скованост в ставите	1100 (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, бедрото или китката/ фрактура на Colles	133 (4.3%)	91 (2.9%)
Китка/фрактури на Colles	67 (2.2%)	50 (1.6%)
Фрактури на гръбначния стълб	43 (1.4%)	22 (0.7%)
Бедрени фрактури	28 (0.9%)	26 (0.8%)
Катаракта	182 (5.9%)	213 (6.9%)
Вагинално кървене	167 (5.4%)	317 (10.2%)
Исхемична съдова болест	127 (4.1%)	104 (3.4%)
Ангина пекторис	71 (2.3%)	51 (1.6%)
Инфаркт на миокарда	37 (1.2%)	34 (1.1%)
Нарушение на коронарната артерия	25 (0.8%)	23 (0.7%)
Исхемия на миокарда	22 (0.7%)	14 (0.5%)
Вагинална секреция	109 (3.5%)	408 (13.2%)
Венозен тромбоемболичен инцидент	87 (2.8%)	140 (4.5%)
Дълбоки венозни тромбоемболични инциденти, включително белодробна емболия	48 (1.6%)	74 (2.4%)
Исхемични цереброваскуларни инциденти	62 (2.0%)	88 (2.8%)
Рак на ендометриума	4 (0.2%)	13 (0.6%)

Наблюдаваната честота на фрактурите след 68 месеца средно-срочно проследяване на резултатите на пациентите на анастрозол и тамоксифен са съответно 22 на 1000 пациенто-години и 15 на 1000 пациенто-години. Наблюдаваната честота на фрактурите при анастрозол е сходна с тази при жените в постменопауза. Не е установено дали честотата на фрактурите и



появата на остеопороза при пациентки на анастрозол от проучването АТАС отразяват превантивния ефект на тамоксифен, специфичния ефект на анастрозол или и двете.

Появата на остеопороза е наблюдавана при 10,5% от пациентките лекувани с анастрозол и при 7,3% от пациентките на тамоксифен.

4.9 Предозиране

Клиничният опит със случайно предозиране е ограничен. При изследванията върху животни анастрозолът е показал ниска остра токсичност.

Клиничните изпитвания са се провеждали с различни дози на анастрозол до 60 mg единична доза, прилагана на здрави доброволци - мъже и до 10 mg дневно, прилагани на жени в постменопауза с напреднал карцином на гърдата; тези дозировки са се понасяли добре. Не е установена единична доза анастрозол, която да предизвиква животозастрашаващи симптоми.

Няма специфичен антидот при предозиране и лечението трябва да бъде симптоматично.

При лечение на предозирането трябва да се има предвид възможността да са приети множество лекарствени продукти.

Абсорбцията може да се предотврати чрез стомашна промивка и след това прием на активен въглен (адсорбант) или само чрез активен въглен.

Диализата може да бъде от полза, защото анастрозол не се свързва във висока степен с плазмените протеини.

Показани са общо поддържащи мерки, включително често проследяване на виталните показатели и внимателно наблюдение на пациентката.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ензимни инхибитори,
АТС код: L02B G03

Анастрозол е мощен и високо селективен нестероиден инхибитор на ароматазата. При постменопаузални жени естрадиолът се произвежда предимно чрез превръщане на андростендиона в естрон с помощта на ензимния комплекс ароматаза в периферните тъкани. След това естронът се превръща в естрадиол. Доказано е, че намаляването на нивата на циркулиращия естрадиол оказва благоприятно въздействие при жени с рак на гърдата.

При постменопаузални жени дневна доза от 1 mg анастрозол е довела 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 АКТХ. Поради това не е необходимо добавяне на кортикостероиди.



Първична адювантна терапия на ранния рак на гърдата

При голямо клинично проучване фаза III, проведено при 9366 жени в постменопауза с операбилен рак на гърдата, лекувани в продължение на 5 години, анастрозол е показал статистически значимо превъзходство в сравнение с тамоксифен по отношение на преживяемостта, свободна от заболяване. Още по-благоприятни са резултатите, наблюдавани по отношение на преживяемостта, свободна от заболяване, при популацията с позитивни хормонални рецептори в полза на анастрозол в сравнение с тамоксифен. Анастрозол статистически превъзхожда тамоксифен по отношение на времето до рецидивирание на болестта. Превъзходството на анастрозол е още по-значително и в сравнение с параметъра преживяемост, свободна от заболяване, при двете групи пациенти - обща популация на проучването (ITT) и популацията с позитивни хормонални рецептори. Анастрозол превъзхожда тамоксифен и по отношение на времето до поява на далечни метастази. Честотата на поява на контралатерален рак на гърдата е статистически по-ниска в сравнение с тамоксифен. В резултат на 5 годишен период на лечение анастрозол доказва ефективност, сравнима с тази на тамоксифен по отношение на общата преживяемост. Въпреки това, малкият брой смъртни случаи налага събирането на допълнителна информация за по-прецизна оценка на дългосрочната преживяемост на анастрозол, сравнена с тамоксифен. Периодът на проследяване след 5 годишно лечение в рамките на клиничното проучване АТАС е средно 68 месеца и не е достатъчен за сравнение на дългосрочния ефект след лечение с анастрозол и след лечение с тамоксифен.

Резюме на параметрите от проучването АТАС: анализ на резултатите след 5 годишна терапия

Показатели за ефективност	Брой събития (честота)			
	Обща популация на проучването с намерение да се лекува		Популация с позитивни хормонални рецептори	
	анастрозол (n=3125)	тамоксифен (n=3116)	анастрозол (n=2618)	тамоксифен (n=2598)
Преживяемост, свободна от заболяване ¹	575 (18.4)	651 (20.9)	424 (16.2)	497 (19.1)
Коефициент на риск	0.87		0.83	
Двустранен 95% интервал на доверителност	0.78 до 0.97		0.73 до 0.94	
p-стойност	0.0127		0.0049	
Преживяемост без далечни метастази ²	500 (16.0)	530 (17.0)	370 (14.1)	394 (15.2)
Коефициент на риск	0.94		0.93	
Двустранен 95% интервал на доверителност	0.83 до 1.06		0.80 до 1.07	
p-стойност	0.2850		0.2838	
Време до рецидив ³	402 (12.9)	498 (16.0)	282 (10.8)	370 (14.2)
Коефициент на риск	0.79		0.74	
Двустранен 95% интервал на доверителност	0.70 до 0.90		0.64 до 0.87	
p-стойност	0.0005		0.0002	



Време до далечна метастаза ⁴	324 (10.4)	375 (12.0)	226 (8.6)	265 (10.2)
Коефициент на риск	0.86		0.84	
Двустранен 95% интервал на доверителност	0.74 до 0.99		0.70 до 1.00	
p-стойност	0.0427		0.05591	
Нов рак на контралатералната гърда	35 (1.1)	59 (1.9)	26 (1.0)	54 (2.1)
Съотношение	0.59		0.47	
Двустранен 95% интервал на доверителност	0.39 до 0.89		0.30 до 0.76	
p-стойност	0.0131		0.0018	
Обща преживяемост ⁵	411 (13.2)	420 (13.5)	296 (11.3)	301 (11.6)
Коефициент на риск	0.97		0.97	
Двустранен 95% интервал на доверителност	0.85 до 1.12		0.83 до 1.14	
p-стойност	0.7142		0.7339	

1. Преживяемост, свободна от заболяване, включва всички рецидиви и се дефинира като първата поява на локо-регионален рецидив, контралатерален рак, далечна метастаза или смърт (по каквато и да е причина)
2. Преживяемост, без далечни метастази, се дефинира като първата поява на далечна метастаза или смърт (по каквато и да е причина)
3. Времето до рецидив се дефинира като първата поява на локо-регионален рецидив, контралатерален рак, далечна метастаза или смърт поради рак на гърдата
4. Времето до далечна метастаза се дефинира като първата поява на далечна метастаза или смърт поради рак на гърдата
5. Брой пациенти (%), които са починали

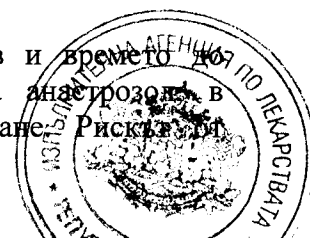
Както при всяка терапия, жените с рак на гърдата и лекуващите им лекари трябва да направят оценка на ползите и рисковете от лечението.

Когато анастрозол и тамоксифен са били прилагани едновременно, ефективността и безопасността са били подобни на лечението само с тамоксифен, независимо от статуса на хормоналния рецептор. Точният механизъм на това още не е ясен. Не се счита, че това се дължи на намаление на степента на потискане на естрадиола, получавана с анастрозол.

Адювантна терапия на ранен рак на гърдата за пациенти третирани с адювантен тамоксифен

Във фаза III клинично проучване (ABCSG 8) проведено при 2579 постменопаузални жени с ранен рак на гърдата с позитивни хормонални рецептори, претърпели операция с или без радиотерапия и без химиотерапия, преминали на анастрозол след 2 години адювантна терапия с тамоксифен, е налице статистически значимо по-добра преживяемост, свободна от заболяване, в сравнение с тези, оставени само на тамоксифен след средно проследяване от 24 месеца.

Времето до рецидив, времето до локален или отдалечен рецидив и времето до отдалечен рецидив потвърждават статистическото предимство на анастрозола в съгласие с резултатите от преживяемостта, свободна от заболяване. Рискът от



контралатерален рак на гърдата беше много нисък при двете терапевтични групи с числено предимство за анастрозол. Общата преживяемост беше сходна за двете групи.

ABCSG 8 финал на проучването и резюме на резултатите

Финална Ефикасност	Брой на случаите (честота)	
	анастрозол (n= 1297)	тамоксифен (n = 1282)
Преживяемост, свободна от заболяване	65 (5.0)	93 (7.3)
Коефициент на риск	0.67	
Двустранен 95 % интервал на доверителност	0.49 до 0.92	
p-стойност	0.014	
Време на рецидив	36 (2.8)	66 (5.1)
Коефициент на риск	0.53	
Двустранен 95 % интервал на доверителност	0.35 до 0.79	
p-стойност	0.002	
Време до локален или отдалечен рецидив	29 (2.2)	51 (4.0)
Коефициент на риск	0.55	
Двустранен 95 % интервал на доверителност	0.35 до 0.87	
p-стойност	0.011	
Време до отдалечен рецидив	22 (1.7)	41 (3.2)
Коефициент на риск	0.52	
Двустранен 95 % интервал на доверителност	0.31 до 0.88	
p-стойност	0.015	
Нов рак на контралатералната гърда	7 (0.5)	15 (1.2)
Съотношение	0.46	
Двустранен 95 % интервал на доверителност	0.19 до 1.13	
p-стойност	0.090	
Обща преживяемост	43 (3.3)	45 (3.5)
Коефициент на риск	0.96	
	0.97	
Двустранен 95 % интервал на доверителност	0.63 до 1.46	
p-стойност	0.840	

Две последващи сходни клинични проучвания (GABG/ARNO 95 и ITA), при едното от които пациентите са претърпели операция и химиотерапия, както и комбиниран анализ от ABCSG 8 и GABG/ARNO 95, потвърждават тези резултати.

Профилът на безопасност на анастрозол при тези 3 проучвания беше в съответствие с известния вече профил на безопасност, установен при постменопаузални жени с ретен рак на гърдата с позитивни хормонални рецептори.



5.2 Фармакокинетични свойства

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

Фармакокинетиката не е изучаване при деца.

Абсорбция

Абсорбцията на анастрозол е бърза и максималните плазма концентрации се достигат до 2 часа след приемането (на гладно).

Храната слабо намалява скоростта, но не и степента на абсорбция. Не се очаква слабото намаление на скоростта на абсорбция да доведе до клинически значим ефект върху равновесните концентрации при приемане на Зенбрест 1 mg филмирани 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.

Разпределяне

Анастрозол се свързва с плазмените протеини само в 40%.

Биотрансформиране

Анастрозол се метаболизира много добре при жени в постменопауза, като по-малко от 10% се екскретират в урината в непроменен вид до 72 часа след прием. Метаболизмът на анастрозол се извършва чрез N-деалкилиране, хидроксилиране и глюкуронидизация. Метаболитите се екскретират предимно чрез урината. Триазолът, основният метаболит в плазмата и урината, не инхибира ароматазата.

Елиминиране

Анастрозол се елиминира бавно с време на полуживот от 40 до 50 часа.

Видимият орален клирънс на анастрозол при доброволци със стабилна чернодробна цироза или бъбречно увреждане е била в границите, наблюдавани при здрави доброволци.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания с животни токсичност, свързана с фармакодинамичното действие е наблюдавана само при високи дози.

Орално въвеждане на анастрозол на женски плъхове повишават случаите на безплодие при 1 mg/kg/дневно и увеличават случаите на загуба преди имплантиране при 0.02 mg/kg/дневно. Тези ефекти се наблюдават при клинично значими дози. Ефектът при мъжките индивиди не може да се изключи. Тези ефекти са свързани с фармакологичните свойства на съединението и бяха напълно обратими след 5-седмичен период на изчистване без прилагане на медикамента.

Оралното въвеждане на анастрозол на бременни плъхове и зайци не е причинило тератогенни ефекти в дози до 1,0 и 0.2 mg/kg дневно съответно. Ефектите, които са били наблюдавани (увеличение на плацентата при плъхове и прекъсване на бременността при зайци), са били свързани с фармакологичните свойства на съединението.



Генетични токсикологични проучвания на анастрозол са показали, че той няма мутагенно или кластогенно действие.

Карциногенно проучване при плъхове показва нарастване на заболяемостта от чернодробни неоплазми и полипи на тялото на матката при женски и тиреоидни аденоми при мъжки животни само при високи дози, които са 100-кратно по-високи от тези, които се приемат като терапевтични при хора. Счита се, че промените не са от клинично значение.

Резултатите от двугодишно проучване на онкогенността при мишки показаха индукция на доброкачествени овариални тумори и нарушения в заболяемостта от лимфоретикуларни неоплазми (по-малко хистиоцитни саркоми при женски и повече смъртни случаи като резултат на лимфоми). Тези промени се разглеждат като ефекти, типично наблюдавани при мишки при лечение с ароматазни инхибитори и не са от клинично значение за лечението на пациенти с анастрозол.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Повидон (К31) (Е1201)

Матнезиев стеарат (Е572)

Филмираща обвивка

Макрогол 400

Хипромелоза (Е464)

Титанов диоксид (Е171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Картонената опаковка съдържа PVC/PE/PVDC/Алуминиеви блистери от 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 или 300 таблетки и блистери, предназначени за болници (PVC/PE/PVDC/Алуминий) с 28, 50, 84, 98, 300 или 500 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.,
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

