

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20070082

B61 M M M B. 59754

28-07-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Анаромат 1 mg филмирани таблетки
Anaromat 1 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg анастрозол (anastrozole).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Бели, филмирани, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с надпис "ANA" и "1" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Анаромат е показан за:

- Лечение на положителен за хормонални рецептори авансирал рак на гърдата при постменопаузални жени.
- Адювантно лечение на положителен за хормонални рецептори ранен инвазивен рак на гърдата при постменопаузални жени.
- Адювантно лечение на положителен за хормонални рецептори ранен инвазивен рак на гърдата при постменопаузални жени, които в продължение на 2 до 3 години са били на адювантно лечение с тамоксифен.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната дозировка на Анаромат при възрастни, включително и в старческа възраст, е една таблетка от 1 mg веднъж дневно.

При постменопаузални жени с положителен за хормонални рецептори ранен инвазивен рак на гърдата препоръчителната продължителност на адювантното ендокринно лечение е 5 години.

Специални популации

Педиатрична популация

Прилагането на Анаромат при деца и юноши не се препоръчва поради липсата на достатъчно данни относно безопасността и ефикасността му (вж. точки 4.4 и 5.1).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане Анаромат трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.4 и 5.2).



Чернодробно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Перорално приложение

4.3 Противопоказания

Анаромат е противопоказан при:

- бременни и кърмещи жени.
- свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Анастрозол не трябва да се прилага при жени в пременопауза. При всяка пациентка със съмнение за менопаузалния статус менопаузата трябва да бъде потвърдена биохимично (лутеинизиращ хормон [LH], фоликулостимулиращ хормон [FSH] и/или стойности на естрадиол). Няма данни в подкрепа на използването на анастрозол с аналози на LHRH.

Трябва да се избягва едновременното приложение на анастрозол с тамоксифен и терапии, съдържащи естроген, тъй като те могат да понижат фармакологичното му действие (вж. точка 4.5 и 5.1).

Ефект върху минералната костна плътност

Тъй като анастрозол понижава концентрацията на циркулиращия естроген, той може да предизвика намаляване на минералната костна плътност с евентуално повишен риск за фрактури като следствие от това (вж. точка 4.8).

При жени с остеопороза или с риск за развитие на остеопороза минералната костна плътност трябва да се определя в началото на лечението, след което – през редовни интервали. При необходимост се провежда лечение или профилактика на остеопорозата и се проследяват внимателно. При жени в менопауза прилагането на специфична терапия, напр. с бифосфонати може да предотврати по-нататъшната загуба на костна минерална плътност, причинена от анастрозол (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

Анастрозол не е изследван при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане и карцином на гърдата (вж. точка 5.2). Експозицията на анастрозол може да се повиши при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2); анастрозол се прилага с повишено внимание на пациенти с умерено или тежко чернодробно нарушение (вж. точка 4.2). Лечението се основава на съотношението полза/риск индивидуално за всеки пациент.

Бъбречно увреждане

Анастрозол не е изследван при пациенти с карцином на гърдата и тежко бъбречно нарушение. Експозицията на анастрозол не се повишава при пациентки с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация, GFR < 30 ml/min, вж. точка 5.2); при пациенти с тежко бъбречно увреждане анастрозол се прилага с внимание (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Анастрозол не се препоръчва за употреба при деца и юноши, тъй като не е установена безопасността и ефикасността при тази група пациенти (вж. точка 5.1).



Анастрозол не трябва да се използва при момчета с дефицит на соматотропен хормон като допълнение към лечението със соматотропен хормон. В основното клинично изпитване не е демонстрирана ефикасност и не е установена безопасността (вж. точка 5.1). Тъй като анастрозол понижава концентрациите на естрадиол, той не трябва да се използва при момичета с дефицит на соматотропен хормон като допълнение към лечението със соматотропен хормон. Няма дългосрочни данни за безопасност при деца и юноши.

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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 прилаган в дози от 1 mg не инхибира значимо метаболизма на антипирин и R- и S-варфарин, което означава че едновременното прилагане на анастрозол с други лекарствени продукти е малко вероятно да доведе до клинично значими взаимодействия, медиранни от CYP ензимите.

Ензимите, които медираят метаболизма на анастрозол не са идентифицирани. Циметидин, който е слаб, неспецифичен инхибитор на CYP ензимите, не оказва влияние върху плазмените концентрации на анастрозол. Ефектът на мощните инхибитори на CYP не е неизвестен.

При преглед на клиничните проучвания от базата данни за безопасност няма доказателства за клинично значими взаимодействия при пациенти, лекувани с анастрозол, които приемат едновременно и други често предписвани лекарствени продукти. Няма клинично значими взаимодействия с бифосфонати (вж. точка 5.1).

Трябва да се избягва едновременното приложение на Анастрозол с тамоксифен и терапии, съдържащи естроген, тъй като те могат да понижат фармакологичното му действие (вж. точка 4.4 и 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за приложението на анастрозол при бременни. Проучвания върху животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Анастрозол е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Няма данни за използването на анастрозол по време на кърмене. Анастрозол е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Ефектите на анастрозол върху фертилитета при хора не е изследван. Проучвания върху животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Анаромат не повлиява или повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, по време на лечение с анастрозол са наблюдавани астения и



сомнолентност, и докато тези симптоми продължават трябва да се внимава при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В таблицата са представени нежелани лекарствени реакции от клинични проучвания, постмаркетингови проучвания или спонтанни съобщения. Освен ако не е указано друго, следните категории на честота са изчислени според броя на нежеланите събития, съобщени в едно голямо фаза III проучване, проведено върху 9366 жени в менопауза с операбилен карцином на млечната жлеза, на които е провеждано адювантно лечение в продължение на 5 години (Проучване за лечение с тамоксифен и анастрозол самостоятелно или в комбинация, The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC]).

Нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу са групирани по честота и по системно-органен клас (СОК): много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($\leq 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са: главоболие, горещи вълни, повдигане, обрив, артралгия, скованост на ставите, артрит и астения.

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции, разпределени по системно-органни класове и по честота

Системно-органна класификация	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия Хиперхолестеролемия
	Нечести	Хиперкалциемия (със или без повишаване на паратхормона)
Психични нарушения	Много чести	Депресия
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Сомнолентност Синдром на карпалния канал* Сензорни нарушения (включително парестезия, загуба на вкуса и извратен вкус)
Съдови нарушения	Много чести	Горещи вълни
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Диария Повръщане
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишени стойности на алкалната фосфатаза, аланинаминотрансферазата и аспартатаминотрансферазата
	Нечести	Повишени стойности на гама глутамилтрансфераза (ГГТ) и билирубин Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив
	Чести	Алоpecia Алергични реакции
	Нечести	Уртикария



	Редки	Еритема мултиформе Анафилактоидни реакции Кожни васкулити (вкл. някои съобщения за пурпура на Henoch-Schönlein)**
	Много редки	Синдром на Stevens-Johnson Ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия/скованост на ставите Артрит Остеопороза
	Чести	Болки в костите Миалгия
	Нечести	Щракащ пръст
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Вагинална сухота Вагинално кървене***
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Астения

* В клинични проучвания при по-голям брой пациенти на лечение с анастрозол се наблюдава синдром на карпалния канал, отколкото при тези, приемали тамоксифен. Основно тези събития се наблюдават при пациенти с идентифицирани рискови фактори за развитие на състоянието.

** По време на АТАС не са наблюдавани кожни васкулити и пурпура на Henoch-Schönlein и честотата на тези събития се определя като „редки“ ($\geq 0,01\%$ и $0,1\%$), основавайки се на най-голямата приблизително оценена честота.

*** Вагинално кървене е наблюдавано често, 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 са необходими допълнителни изследвания.

В таблицата по-долу е представена честотата на предварително посочени нежелани събития от изпитването АТАС след среден период на проследяване от 68 месеца, независимо от причинно-следствената връзка. Събитията са съобщени от пациентите по време на приемане на проучваната терапия и до 14 дни след прекратяването и.

Таблица 2. Предварително определени нежелани събития в изпитването АТАС

Нежелани лекарствени реакции	Анастрозол (n=3092)	Тамоксифен (n=3094)
Горещи вълни	1 104 (35,7%)	1 264 (40,9%)
Болка в ставите/скованост на ставите	1 100 (35,6%)	911 (29,4%)
Разстройства на настроението	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Отпадналост/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 прешлени, проксималната бедрена кост или китката/фрактури на Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Фрактури на китката/фрактури на Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Фрактури на прешлени	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Фрактури на проксималната бедрена кост	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Катаракта	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Вагинално кървене	167 (5,4%)	157 (5,1%)
Ишемична болест	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Ангина пекторис	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Инфаркт на миокарда	37 (1,2%)	34 (1,1%)

Коронарно-съдова болест	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Миокардна исхемия	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Вагинална секреция	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Венозен тромбоемболичен инцидент от какъвто и да е произход	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Дълбока венозна тромбоза, вкл. и БТЕ (белодробна тромбоемболия)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Исхемични цереброваскуларни инциденти	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Ендометриален карцином	4 (0,2%)	13 (0,6%)

След проследяване средно от 68 месеца честота на фрактурите при пациентките на лечение с анастрозол и тамоксифен е съответно 22 на 1 000 пациентогодини и 15 на 1 000 пациентогодини. Честотата на фрактурите при прилагане на анастрозол е сходна с тази, наблюдавана при жени в постменопауза. Честотата на остеопороза е 10,5% при пациентите на лечение с анастрозол и 7,3% при пациентите на лечение с тамоксифен.

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.

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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Клиничният опит със случайно предозиране е ограничен. При изследвания с опитни животни, анастрозол показва ниска остра токсичност. Клиничните изпитвания са провеждани с различни дози анастрозол - до 60 mg еднократна доза, прилагана на здрави мъже доброволци и до 10 mg дневно, прилагани на жени в менопауза с напреднал карцином на гърдата. Тези дози се понасят добре. Не е установено каква еднократната доза анастрозол може да предизвика животозастрашаващи симптоми. Няма специфичен антидот. Лечението трябва да бъде симптоматично.

При лечение на предозирането трябва да се обсъди възможността пациентът да е приел няколко лекарства. Ако пациентът е в съзнание може да се предизвика повръщане. Диализата може да е от полза, тъй като анастрозол не се свързва в голяма степен с плазмените протеини. Прилагат се общи поддържащи мерки, включително често проследяване на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

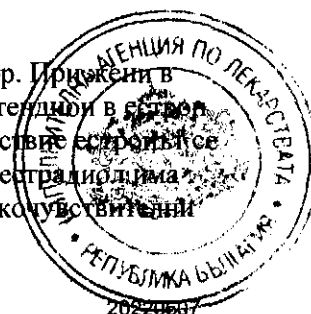
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ензимни инхибитори, АТС код: L02BG03

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Анастрозол е мощен и високо селективен нестероиден ароматазен инхибитор. При жени в постменопауза, естрадиол се продуцира главно от превръщането на андростендион в естрадиол посредством ароматазен ензимен комплекс в периферните тъкани. Впоследствие естрадиол се превръща в естрадиол. Намаляването на концентрацията на циркулиращия естрадиол има благоприятен ефект у жени с карцином на гърдата. При използване на високочувствителни



методи е установено, че при жени в постменопауза, анастрозол в дневна доза 1 mg, води до супресия на естрадиол 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 и след стандартни тестове за АСТН, поради което не се налага допълнителен прием на кортикостероиди.

Клинична ефикасност и безопасност

Авансирал карцином на гърдата

Терапия от първа линия при жени в менопауза с напреднал карцином на гърдата

Две двойно-слепи, контролирани клинични проучвания със сходен дизайн (проучване 1033IL/0030 и проучване 1033IL/0027) сравняват терапевтичната ефикасност на анастрозол и тамоксифен като средство на първи избор при жени в менопауза с локално авансирал или метастазирал карцином на гърдата с чувствителни хормонални рецептори или с рецептори с неизвестна чувствителност. Общо 1 021 пациентки са рандомизирани да приемат 1 mg анастрозол еднократно дневно или 20 mg тамоксифен еднократно дневно. Първичните крайни точки на двете проучвания са време до прогресия на тумора, степен на обективно повлияване на тумора и безопасност.

По отношение на първичните крайни точки, при проучване 1033IL/0030 е установено, че анастрозол има статистически значимо превъзходство пред тамоксифен за времето до прогресиране на тумора (коефициент на риск [HR] 1,42, 95% доверителен интервал (CI) [1,11, 1,82]). Медианата на времето до прогресия е 11,1 и 5,6 месеца за анастрозол и тамоксифен съответно ($p = 0,006$); степента на обективно повлияване на тумора е сходна за анастрозол и тамоксифен. Обективното повлияване на тумора и времето до прогресия на тумора, наблюдавани в проучване 1033IL/0027 са подобни за анастрозол и тамоксифен. Резултатите за вторичните крайни точки са в подкрепа на резултатите за първичните крайни точки за ефикасност. В двете проучвания честотата на смъртните случаи е твърде малка, за да се направи общо заключение за разликите в преживяемостта.

Терапия от втора линия при жени в постменопауза с авансирал карцином на гърдата

Анастрозол е изследван в две контролирани клинични проучвания (Проучване 0004 и Проучване 0005) при жени в постменопауза с авансирал карцином на гърдата, при които заболяването прогресира след прилагане на тамоксифен за лечение на авансирал карцином или карцином в ранен стадий. Общо 764 пациентки са рандомизирани да приемат еднократна доза от 1 mg или 10 mg анастрозол или мегестрол ацетат 40 mg четири пъти дневно. Първичните показатели за ефикасност са време до прогресия и степен на обективно повлияване. Изчислени са и степента на дългосрочно стабилизиране (над 24 седмици), степента на прогресия и на преживяемост. В двете проучвания не се установява статистически значима разлика в терапевтичното повлияване по отношение на параметрите за ефикасност.

Адювантна терапия на ранен инвазивен карцином на гърдата при пациенти с чувствителни към хормони рецептори

При голямо клинично проучване фаза III, проведено при 9 366 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 без заболяване. В проспективно дефинираната, положителна за хормонални рецептори популация се установява превъзходство на анастрозол по отношение на преживяемостта без заболяване в сравнение с тамоксифен.



Таблица 3. Резюме на крайните точки от АТАС: анализ на резултатите след 5 годишна терапия

Крайни точки за ефикасност	Брой събития (честота)			
	Intention-to-treat популация		положителен за хормонални рецептори туморен статус	
	анастрозол (N=3125)	тамоксифен (N=3116)	анастрозол (N=2618)	тамоксифен (N=2598)
Преживяемост, свободна от заболяване ^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Коефициент на риск	0,87		0,83	
Двустранен 95% доверителен интервал	0,78 до 0,97		0,73 до 0,94	
p-стойност	0,0127		0,0049	
Преживяемост без далечни метастази ^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Коефициент на риск	0,94		0,93	
Двустранен 95% доверителен интервал	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% интервал на доверителност	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% доверителен интервал	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	0,59		0,47	
Двустранен 95% доверителен интервал	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% доверителен интервал	0,85 до 1,12		0,83 до 1,14	
p-стойност	0,7142		0,7339	

^a Преживяемост, свободна от заболяване включва всички рецидиви и се дефинира като първата поява на локо-регионален рецидив, нов контралатерален карцином, далечен рецидив или смърт (по каквато и да е причина).

^b Преживяемост без далечни метастази се дефинира като първата поява на дистантен рецидив или смърт (по каквато и да е причина).

^c Времето до настъпване на рецидив се дефинира като първата поява на локо-регионален рецидив, нов контралатерален карцином на гърдата, далечен рецидив или смърт поради карцином на гърдата.

^d Времето до настъпване на далечен рецидив се дефинира като първата поява на далечен рецидив или смърт поради карцином на гърдата.

^e Брой пациенти (%), които са починали.



Ефикасността и безопасността от комбинацията анастрозол и тамоксифен са подобни на тези, наблюдавани при монотерапия с тамоксифен, както в общата група, така и в популацията положителни за хормонални рецептори. По време на проучването лечението в това рамо е прекратено.

При удължаване на проследяването до средно 10 години терапевтичните ефекти на анастрозол и тамоксифен са сходни на тези от предходни анализи.

Адювантна терапия при ранен инвазивен карцином на гърдата при пациентки, положителни за хормонални рецептори, на адювантна терапия с тамоксифен

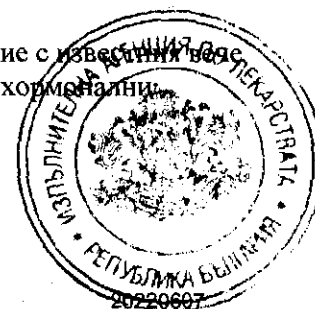
В клинично проучване фаза III (Проучване 8 на Австрийската група за изучаване на рака на гърдата и колоректалния карцином, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG 8]), проведено при 2 579 жени с постменопауза, с положителен за хормонални рецептори ранен рак на гърдата, които са оперирани 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 терапия с анастрозол, след средно 24-месечно проследяване, анализът показва статистически значимо превъзходство по отношение на преживяемост без заболяване в сравнение с групата пациентки, останали на лечение с тамоксифен.

Таблица 4. Крайни точки и резюме на резултатите от проучването ABCSCG 8

ABCSCG 8 финал на проучването и резюме на резултатите		
Крайни точки за ефикасност	Брой събития (честота)	
	анастрозол (N=1297)	тамоксифен (N=1282)
Преживяемост, свободна от заболяване	65 (5,0)	93 (7,3)
Коефициент на риск	0,67	
Двустранен 95% доверителен интервал	0,49 до 0,92	
p-стойност	0,014	
Време до настъпване на какъвто и да е рецидив	36 (2,8)	66 (5,1)
Коефициент на риск	0,53	
Двустранен 95% доверителен интервал	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% доверителен интервал	0,31 до 0,88	
p-стойност	0,015	
Нов карцином на гърдата в контралатералната гърда	7 (0,5)	15 (1,2)
Съотношение	0,46	
Двустранен 95% доверителен интервал	0,19 до 1,13	
p-стойност	0,090	
Обща преживяемост	43 (3,3)	45 (3,5)
Коефициент на риск	0,96	
Двустранен 95% доверителен интервал	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 ABCSCG 8 и GABG/ARNO 95, потвърждават тези резултати.

Профилът на безопасност на анастрозол в тези 3 проучвания е в съответствие с известния вече профил на безопасност, установен при жени в менопауза с положителен за хормонални рецептори ранен карцином на гърдата.



Минерална костна плътност (МКП)

В проучване фаза III/IV (Проучване за приложението на анастрозол с бисфосфоната ризедронат, Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]) 234 жени в постменопауза с положителен за хормонални рецептори ранен карцином на гърдата са лекувани с анастрозол 1 mg дневно и са разпределени в групи с нисък, среден и висок риск от поява на фрактури. Първичният параметър за ефикасност е анализ на костната плътност на лумбалните прешлени чрез DEXA сканиране. Всички пациентки са на терапия с витамин Д и калций. Пациентките с нисък риск приемат анастрозол монотерапия (n=42), тези със среден риск – анастрозол + ризедронат 35 mg веднъж седмично (n=77) или анастрозол + плацебо (n=77) и тези с висок риск анастрозол плюс ризедронат 35 mg веднъж седмично (n=38). Първичната крайна точка е промяната на костна плътност на лумбалните прешлени като се сравни изходното ниво с нивото на 12-ия месец.

Главният 12-месечен анализ показва, че при пациентките със среден до висок риск от фрактури, които провеждат лечение с анастрозол 1 mg дневно в комбинация с ризедронат 35 mg веднъж седмично не се понижава костната плътност (определена като костна плътност на лумбалните прешлени чрез DEXA сканиране). В допълнение при пациентите с нисък риск, които са на монотерапия с анастрозол 1 mg дневно се наблюдава статистически незначимо понижение на BMD. Тези данни се потвърждават и от вторичния показател за ефикасност – промяна на костната плътност на бедрената кост на 12 месец, сравнено с изходното ниво.

Това проучване предоставя доказателства, 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 бисфосфонати.

Педиатрична популация

Анастрозол не е показан за употреба при деца и юноши. Ефикасността му не е установена при проучвания сред педиатричната популация (вж. по-надолу). Броят на лекувани деца е много ограничен, за да се направят достоверни заключения за безопасността. Няма налични данни за потенциалните дългосрочни ефекти на лечението с анастрозол при деца и юноши (вж. също 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 вследствие дефицит на хормона на растежа (ДХР), тестикуларна токсикоза (наследствен гонадотропин независим мъжки преждевременен пубертет), гинекомастия и синдром на McCune-Albright (вж. точка 4.2).

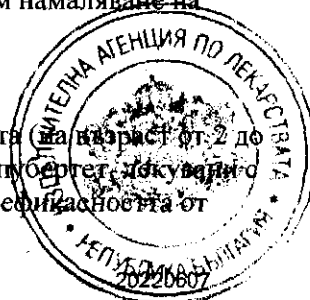
Нисък ръст вследствие дефицит на хормона на растежа

В рандомизирано, двойно-сляпо мултицентрово проучване са включени 52 момчета в пубертетна възраст (от 11 до 16 години включително) с ДХР, които са 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 завършват 36 месечното проучване.

Не се наблюдава статистически значима разлика от плацебо на свързаните с растежа параметри, които прогнозира ръста при завършване на растежа, ръста, ръст ИСО (индекс на стандартното отклонение) и скоростта на израстване. 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

В открито, несравнително, мултицентрово проучване са оценени 14 момчета (на възраст от 2 до 9 години) с наследствен гонадотропин-независим мъжки преждевременен пубертет, лекувани с анастрозол и бикалутамид. Първичните цели са оценка на безопасността и ефикасността от



схемата на комбинирано лечение в продължение на 12 месеца. Тринадесет от 14 пациента на комбинирана терапия завършват проучването на 12 месец (един отпада от проследяване). Не се наблюдава статистически значима промяна в темпото на растеж след 12 месечно лечение, сравнено с темпото на растеж по време на 6-те месеца преди включване в проучването.

Проучвания за лечение на гинекомастия

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово проучване 0006 при 82 момчета в пубертета (на възраст 11-18 години включително) с давност на гинекомастия над 12 месеца, които са лекувани с анастрозол 1 mg дневно или плацебо в продължение на не повече от 6 месеца. След 6 месеца лечение не се установява статистически значима разлика между броя на пациентите на лечение с анастрозол 1 mg дневно в сравнение с плацебо групата при които се наблюдава 50% или повече редукция на общия обем на гърдите.

Проучване 0001 е открито, фармакокинетично, с многократно прилагане на анастрозол 1 mg дневно при 36 момчета в пубертетна възраст с давност на гинекомастията под 12 месеца. Вторичните цели на проучването са да се определи процентът пациенти, при които след 6-месечно лечение изчисленият общ обем на двете гърди е намалял с поне 50% в сравнение с изходния и да се определят поносимостта и безопасността на лечението. При 56% (20/36) от момчетата след 6 месеца се наблюдава намаляване с 50% и повече от общия обем на гърдите.

Проучване при синдром на McCune-Albright

Проучване 0046 е международно, многоцентрово, открито проучване върху 28 момичета (на възраст от 2 до ≤ 10 години) със синдром на McCune-Albright (MAS), при които е приложен анастрозол. Първичната цел на проучването е оценката на безопасността и ефикасността на приложението на анастрозол 1 mg дневно при пациенти с MAS. Ефикасността от лечението се оценява въз основа на процента пациентки, покриващи дефинираните критерии, свързани с вагинално кървене, костна възраст и скорост на растеж. В резултат на лечението броят на дните с вагинално кървене не се променя статистически значимо. Няма клинично значима промяна в стадирането по Танер, средния яйчников обем и средния маточен обем. Не се наблюдава статистически значима промяна в скоростта на увеличаване на костната възраст по време на лечението в сравнение с изходната. Скоростта на растеж (в cm/годишно) статистически значимо намалява ($p < 0,05$) сравнено с изходната 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 максимални плазмени концентрации се достигат до 2 часа след приема (при прием на гладно). Храната слабо забавя скоростта, но не и степента на резорбцията. Не се очаква слабото забавяне на скоростта на резорбция да доведе до клинично значим ефект върху равновесните плазмени концентрации след прием на еднократна дневна доза. Около 90 до 95% от равновесните плазмени концентрации се достигат след 7 дневни дози, а кумулирането е 3 до 4 пъти. Няма данни за зависимост на фармакокинетичните параметри на анастрозол от времето или дозата.

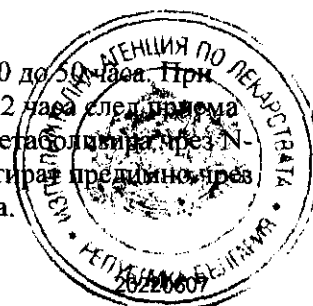
Фармакокинетиката на анастрозол е независима от възрастта на постменопаузалните жени.

Разпределение

Анастрозол се свързва с плазмените протеини само в 40%.

Елиминиране

Анастрозол се елиминира бавно с плазмен елиминационен полуживот от 40 до 50 часа. При постменопаузални жени анастрозол се метаболизира интензивно, като до 72 часа след приема само 10% от дозата се екскретира непроменена в урината. Анастрозол се метаболизира чрез N-деалкилиране, хидроксилиране и глюкурониране. Метаболитите се екскретират предимно през урината. Триазол, главният метаболит в плазмата, не инхибира ароматазата.



Бъбречно или чернодробно увреждане

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 (Study 1033II/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 (скорост на гломерулна филтрация, GFR <30 ml/min) в проучване 1033II/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 пациенти без бъбречно увреждане. Анастрозол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 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 хора от популацията, за която продуктът е показан, на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност.

Остра токсичност

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

Хронична токсичност

В проучвания при животни нежелани реакции се наблюдават само при прилагане на 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/ден) и умерено високи дози (куче – 3 mg/kg/ден; плъх – 5 mg/kg/ден) са свързани или с фармакологичните, или с ензимно-индукторните свойства на анастрозол и не се придружават със 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 анастрозол е прилаган перорално с водата за пиене в доза 50 или 400 mg/l в продължение на 40 седмици.



Измерените средни плазмени концентрации са съответно 44,4 ($\pm 14,7$) ng/ml и 165 (± 90) ng/ml. Показателите за чифтосване са повлияни негативно и в двете групи, но понижен фертилитет е установен само в групата, получавала анастрозол в доза 400 mg/l. 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 безплодие при доза 1 mg/kg/ден и повишена предимплантационна загуба на плода при доза 0,02 mg/kg/ден. 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 веществото и са напълно обратими след 5-седмичен период без прием на лекарствения продукт.

При перорално приложение на анастрозол при бременни плъхове и зайци съответно в дози до 1,0 и 0,2 mg/kg/ден не се наблюдава 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 прилаган анастрозол в доза 0,02 mg/kg/ден 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 продукта 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 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/ден). 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 (по-малко хистеоцитни саркоми при женски мишки и повече смъртни случаи от лимфоми). 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

Лактоза монохидрат
Натриев нищестен гликолат
Повидон
Магнезиев стеарат

Състав на филмовото покритие:

Макрогол
Хипромелоза
Титанов диоксид
Пречистена вода.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Без специални условия на съхранение.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 таблетки в блистер от PVC/PE/PVDC/AL, по 30 броя (3 блистера) в картонена кутия.
14 таблетки в блистер от PVC/PE/PVDC/AL, по 28 броя (2 блистера) в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20070082

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

Дата на първо разрешаване: 20 август 2007 г.
Дата на последно подновяване: 06 август 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

