

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки
ANASTROZOLE ALVOGEN 1 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20 / 300 33

Разрешение № 11-20758, 10. 01. 2013

Обсъдение № /

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg анастrozол (anastrozole).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 91,50 mg лактозаmonoхидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки е показан за

- Лечение на хормон рецептор-позитивен карцином на млечната жлеза, в напреднал стадий при жени след менопауза.
- Адjuвантно лечение на хормон рецептор-позитивен, ранен, инвазивен карцином на млечната жлеза при жени след менопауза.
- Адjuвантно лечение на хормон рецептор-позитивен ранен, инвазивен карцином на млечната жлеза, при жени след менопауза, които са били подложени на адjuвантна терапия с тамоксифен в продължение на 2 до 3 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза на АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки при възрастни, включително пациенти в старческа възраст, е една таблетка от 1 mg веднъж дневно.

При жени след менопауза с хормон рецептор-позитивен ранен инвазивен карцином на млечната жлеза, се препоръчва продължителност на адjuвантната ендокринна терапия от 5 години.

Специални популации

Педиатрична популация

АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки не се препоръчва за употреба при деца и юноши, поради липсата на достатъчно данни за безопасност и ефикасност (вж. точки 4.4 и 5.1).

Бъбречно увреждане

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

При пациенти с тежко бъбречно увреждане, АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.2).



Чернодробно увреждане

Не се препоръчва промяна 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

АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки е предназначен за перорално приложение.

4.3 Противопоказания

АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки е противопоказан при

- Бременни или 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 мерки

АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки не трябва да се прилага при жени преди менопауза. Настъпването на менопауза трябва да се определи чрез биохимични показатели (лутеинизиращ хормон [LH], фоликулостимулиращ хормон [FSH] и/или ниво на естрадиол) при всеки пациент, когато има съмнение относно настъпването на менопауза. Няма данни в подкрепа на употребата на АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки с аналоги на LHRH (LH-освобождаващ хормон).

Едновременното приложение на продукти, съдържащи тамоксилен или естроген с АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки трябва да се избяга, тъй като това може да намали фармакологичното му действие (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ефект върху костната минерална плътност

Тъй като АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки понижава нивата на циркулиращия естроген, това може да доведе до намаляване на костната минерална плътност с възможност за последващ повишен рисък от фрактури (вж. точка 4.8).

При жени с остеопороза или с повишен рисък от остеопороза, трябва да се направи оценка на костната минерална плътност, както преди започване на лечението, така и на редовни интервали след това. Лечение или профилактика на остеопорозата трябва да се започне, когато е подходящо и под внимателно наблюдение. Приложението на специфична терапия, например с бифосфонати, може да спре прогресивната загуба на костна минерална плътност, причинена от АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки при жени след менопаузата и трябва да се обмисли (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки не е изследван при пациенти с карцином на млечната жлеза с умерено или тежко чернодробно увреждане. Експозицията на анастrozол може да бъде повишена при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Приложението на АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки при пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане трябва да се извърши с повищено внимание (вж. точка 4.2).

Лечението трябва да се основава на оценката на съотношението полза-рисък при всеки отделен пациент.

Бъбречно увреждане

АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки не е изследван при пациенти с карцином на млечната жлеза с тежко бъбречно увреждане. Експозицията на анастrozол да не е повишена при пациенти с тежко бъбречно увреждане (glomerular filtration rate [ГФ] < 30 ml/min, вж.



точка 5.2). При пациенти с тежко бъбречно увреждане, АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки не се препоръчва за употреба при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността не са установени при тази група пациенти (вж. точка 5.1).

АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки не трябва да се използва при момчета с дефицит на растежен хормон в допълнение към лечението с растежен хормон. При пилотното клинично проучване ефикасността не е доказана и безопасността не е установена (вж. точка 5.1). Тъй като анастrozол понижава нивата на естрadiол, АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки не трябва да се използва при момичета с дефицит на растежен хормон в допълнение към лечението с растежен хормон. Дългосрочни данни за безопасност при деца и юноши не са налични.

Свръхчувствителност към лактоза

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Анастrozол инхибира CYP 1A2, 2C8/9 и 3A4 *in vitro*. Клинични проучвания с антипирин и варфарин показват, че анастrozол в доза от 1 mg не инхибира значително метаболизма на антипирин и R- и S-варфарин, показвайки по този начин, че едновременното приложение на АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки с други лекарствени продукти, е малко вероятно да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия, медиирани от CYP ензими.

Ензимите, които медиират метаболизма на анастrozол не са установени. Циметидин, слаб, неспецифичен инхибитор на CYP ензими, не влияе върху плазмените концентрации на анастrozол. Ефектът на мощни инхибитори на CYP е неизвестен.

Прегледът на клиничната база данни за безопасност не показва данни за клинично значими взаимодействия при пациенти, лекувани с АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки, които са получавали и други често предписвани лекарствени продукти. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с бифосфонати (вж. точка 5.1).

Едновременното приложение на лекарствени продукти, съдържащи тамоксилен или естроген с АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки трябва да се избягва, тъй като това може да намали фармакологичното му действие (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Няма данни за употребата на АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки по време на кърмене. АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3)



Фертилитет

Ефектите на АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмированi таблетки върху фертилитета при хора не са изследвани. Изследванията върху животни са показвали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмированi таблетки не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, има съобщения за слабост и сомнолентност при употребата на АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмированi таблетки и поради това трябва да се внимава при шофиране или работа с машини, докато тези симптоми персистират.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Таблицата по-долу представя нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания, пост-маркетингови проучвания и спонтанни съобщения. Освен ако не са определени, категориите на честота са изчислени от броя на нежеланите събития, докладвани в мащабно проучване фаза III, проведено при 9366 жени след менупауза, с операбилен карцином на млечната жлеза и адювантно лечение в продължение на пет години (анастрозол, тамоксилен, по отделно или в комбинация, проучване ATAC).

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са класифицирани по честота и системо-органен клас (SOC). При подреждането по честота е използвана следната класификация:

Много чести (> 1/10),
Чести (> 1/100 до < 1/10),
Нечести (> 1/1000 до < 1/100),
Редки (> 1/10 000 до < 1/1 000),
Много редки (< 1/10 000).

Най-често съобщаваните нежелани реакции са били главоболие, горещи вълни, гадене, обрив, артralгия, скованост на ставите, артрит и астения.

Таблица 1

Нежелани лекарствени реакции по системо-органен клас и по честота

<i>MedDRA системо-органенна класификация</i>	<i>Честота</i>	<i>Нежелана реакция</i>
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия, хиперхолестеролемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Сънливост, синдром на карпалния канал*
Съдови нарушения	Много чести	Горещи вълни
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Диария, повръщане
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишаване на алкалната фосфатаза, АЛТ и АСТ
	Нечести	Повишаване на GGT и билирубин, хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив
	Чести	Изтъняване на косата (алопеция), алергични реакции
	Нечести	Уртикария



	Редки	Еритема мултиформе, анафилактоидна реакция, кожен васкулит (включително няколко съобщения за пурпурата на Хено-Шонлайн) **
	Много редки	Синдром на Стивънс-Джонсън, ангиоедем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артракгия/скованост на ставите, артрит, остеопороза
	Чести	Болка в костите
	Нечести	„Trigger finger“ (пръст, фиксиран в положение на флексия)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Сухота на влагалището, вагинално кръвотечение ***
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Астения

* Съобщените случаи на Синдром на карпалния канал от клинични проучвания при пациенти на терапия с анастрозол са повече, в сравнение с тези при пациенти, лекувани с тамоксифен. Въпреки това, повечето от тези прояви са настъпили при пациенти с идентифицирани рискови фактори за развитие на състоянието.

** Тъй като кожен васкулит и пурпурата на Хено-Шонлайн не са наблюдавани при проучването АТАС, честотата на тези събития може да бъде определена като "Редки" ($\geq 0,01\%$ и $<0,1\%$), въз основа на най-лошата стойност на оценката.

*** Вагиналното кръвотечение се наблюдава често, главно при пациенти с карцином на млечната жлеза в напреднал стадий през първите няколко седмици след преминаване от съществуващата хормонална терапия към лечението с анастрозол. Ако кървенето персистира, трябва да се обмисли допълнителна оценка на състоянието.

Таблицата по-долу представя данни за честотата на предварително определени нежелани събития от проучването АТАС, получени след проследяване в продължение на 68 месеца (средна стойност), независимо от причинно-следствената връзка, съобщени при пациенти на лечение по време на проучването и до 14 дни след прекратяване на това лечение.

Нежелани събития	Анастрозол (N=3,092)	Тамоксифен (N=3,094)
Горещи вълни	1,104 (35.7%)	1,264 (40.9%)
Болки в ставите/скованост	1,100 (35.6%)	911 (29.4%)
Смущение 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 Колес	133 (4.3%)	91 (2.9%)
Фрактура на китката/фрактура на Колес	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 болест на сърцето	127 (4.1%)	104 (3.4%)
Стенокардия	71 (2.3%)	51 (1.6%)
Инфаркт на миокарда	37 (1.2%)	34 (1.1%)
Заболяване на коронарните артерии	25 (0.8%)	23 (0.7%)
Миокардна исхемия	22 (0.7%)	14 (0.5%)
Вагинално течение	109 (3.5%)	408 (13.2%)
Всяко венозно тромбоемболично събитие	87 (2.8%)	140 (4.5%)
Дълбока венозна тромбоза, вкл. БТЕ (белодробен тромбемболизъм)	48 (1.6%)	74 (2.4%)
Исхемични мозъчно-съдови събития	62 (2.0%)	88 (2.8%)
Карцином на ендометриума	4 (0.2%)	13 (0.6%)

Наблюдавана е честота на фрактурите от 22 на 1 000 пациенто-години и 15 на 1 000 пациенто-години, съответно за групата на анастrozол и тамоксифен, след проследяване в продължение на 68 месеца (средна стойност). Наблюдаваният процент фрактури при анастrozол е сходен с диапазона, отчетен при съответна възрастова група пациенти след менопаузата.

Честотата на остеопороза е 10,5% при пациенти, лекувани с анастrozол и 7,3% при пациенти, лекувани с тамоксифен.

Не е установено дали честотата на фрактури и остеопороза при проучването АТАС, при пациенти, лекувани с анастrozол, отразяват протективен ефект на тамоксифен, специфичен ефект на анастrozол или и двете.

4.9 Предозиране

Клиничният опит от случайно предозиране е ограничен. При изследвания върху животни анастrozол показва слаба остра токсичност. Проведени са клинични проучвания с различни дози анастrozол, до 60 mg в единократна доза, приложена на здрави доброволци от мъжки пол и до 10 mg дневно, приложена на жени след менопауза с карцином на млечната жлеза в напреднал стадий. Тези дози са понасяни добре. Единократна доза анастrozол, която води до животозастрашаващи симптоми не е установена. Няма специфичен антидот при предозиране и лечението трябва да бъде симптоматично.

При лечение при предозиране, трябва да се вземе предвид възможността за прием на повече от един лекарствен продукт. Ако пациентът е в съзнание може да се предизвика повръщане. Диализата може да бъде полезна, защото анастrozол притежава ниска степен на свързване с плазмените протеини. Показани са общи поддържщи мерки, включващи често мониториране на жизнените показатели и внимателно наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ензимни инхибитори, АТС код: L02B G03

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки е мощен и високо селективен нестериоиден ароматазен инхибитор. При жени след менопауза, естрадиол се синтезира предимно вследствие превръщането на андростендион в естрон посредством ароматазен ензимен комплекс в периферните тъкани. Естронът впоследствие се превръща в естрадиол. Доказано е, че понижаването нивата на циркулиращ естрадиол оказва благоприятно въздействие при жени с карцином на млечната жлеза. При жени след менопауза,



АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки, при дневна доза от 1 mg, води до потискане на естрадиола, с повече от 80%, установено с помощта на високо-чувствителен анализ.

АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки не притежава прогестогенна, андрогенна или естрогенна активност.

Дневните дози на **АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg** филмирани таблетки, до 10 mg, нямат ефект върху кортизоловата или алдостероновата секрецията, измерени преди или след стандартното изследване за адренокортикотропен хормон (АКТХ). Следователно не са необходими кортикоидни добавки.

Клинична ефикасност и безопасност

Карцином на млечната жлеза в напреднал стадий

Терапия от първа линия при жени след менопауза с карцином на млечната жлеза в напреднал стадий

Проведени са две двойно-слепи, контролирани клинични проучвания със сходен дизайн (Проучване 1033IL/0030 и Проучване 1033IL/0027) с цел оценка на ефикасността на анастrozол в сравнение с тамоксилен като лечение от първа линия на хормон рецептор-позитивен или хормон рецептор-неизвестен локално авансирал или метастазирал карцином на млечната жлеза при жени след менопауза. Общо 1021 пациенти са рандомизирани да получават 1 mg анастrozол, веднъж дневно или 20 mg тамоксилен, веднъж дневно. Основните изходни показатели за двете изследвания са времето за прогресия, степента на обективна реакция на тумора и безопасността. Основните цели в двете проучвания са да се определят времето на туморна прогресия, степента на обетивен отговор на тумора към лечението и безопасността.

По отношение на основните цели, Проучване 1033IL/0030 показва, че анастrozол има статистически значимо предимство пред тамоксилен по отношение на време на туморна прогресия (кофициент на риска (KR) 1,42, 95% Доверителен интервал (ДИ) [1,11, 1,82], Средно време на прогресия 11,1 и 5,6 месеца, съответно за анастrozол и тамоксилен, $p=0,006$). Степента на обетивен отговор на тумора към лечението е подобна за анастrozол и за тамоксилен. Проучване 1033IL/0027 показва, че анастrozол и тамоксилен притежават сходни показатели относно степента на обетивен отговор на тумора към лечението и времето на туморна прогресия. Резултатите от вторичните цели са в подкрепа на резултатите от първичните по отношение на ефикасност. Налице са твърде малко смъртни случаи, сред лекуваните групи пациенти, от двете проучвания, за да се правят заключения за общите разлики в преживяемостта.

Терапия от втора линия при жени след менопауза с карцином на млечната жлеза в напреднал стадий

Анастrozол е изследван в две контролирани клинични проучвания (Проучване 0004 и и Проучване 0005) при жени след менопауза с карцином на млечната жлеза в напреднал стадий, при които е наблюдавана прогресия на заболяването след лечение с тамоксилен на карцином на млечната жлеза в напреднал или ранен стадий. Общо на 764 пациенти са рандомизирани да получават еднократна дневна доза от 1 mg или 10 mg анастrozол или мегестрол ацетат 40 mg четири пъти на ден. Основните цели за двете проучвания са времето на прогресия и степента на обективен отговор на тумора към лечението. Степента на продължително (повече от 24 седмици) стабилизиране на заболяването, степента на прогресия и преживяемостта са изчислени. И в двете проучвания няма значителни разлики между терапевтичните рамена по отношение на параметрите за ефикасност.

Адjuvantna терапия на ранен инвазивен карцином на млечната жлеза при хормон рецептор-позитивни пациенти



В мащабно проучване фаза III, проведено сред 9366 жени след менопауза с операбилен карцином на млечната жлеза, лекувани в продължение на 5 години (виж по-долу), анастrozол е показал статистически значимо превъзходство пред тамоксифен по отношение на преживяемост без заболяване. Наблюдава се по-голяма полза по отношение на преживяемост без заболяване при анастrozол в сравнение с тамоксифен при проспективно определени хормон рецептор-позитивни пациенти.

Таблица 3

Обобщение целите на проучването ATAC: анализ след завършване на 5-годишно лечение

Цели на ефикасност	Брой събития (честота)			
	Таргетна популация		Хормон рецептор-позитивен статус на тумора	
	Анастrozол (N=3,125)	Тамоксифен (N=3,116)	Анастrozол (N=2,618)	Тамоксифен (N=2,598)
Преживяемост без заболяване^a	575 (18.4)	651 (20.9)	424 (16.2)	497 (19.1)
Коефициент на риск	0.87		0.83	
Двустранен 95% ДИ	0.78 до 0.97		0.73 до 0.94	
p-стойност	0.0127		0.0049	
Дългосрочна преживяемост без заболяване^b	500 (16.0)	530 (17.0)	370 (14.1)	394 (15.2)
Коефициент на риск	0.94		0.93	
Двустранен 95% ДИ	0.83 до 1.06		0.80 до 1.07	
p-стойност	0.2850		0.2838	
Време до поява на рецидив^c	402 (12.9)	498 (16.0)	282 (10.8)	370 (14.2)
Коефициент на риск	0.79		0.74	
Двустранен 95% ДИ	0.70 до 0.90		0.64 до 0.87	
p-стойност	0.0005		0.0002	
Време до поява 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% ДИ	0.74 до 0.99		0.70 до 1.00	
p-стойност	0.0427		0.0559	
Първично засягане на контраплатерална гърда	35 (1.1)	59 (1.9)	26 (1.0)	54 (2.1)
Съотношение на риск	0.59		0.47	
Двустранен 95% ДИ	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% ДИ	0.85 до 1.12		0.83 до 1.14	
p-стойност	0.7142		0.7339	

^aПреживяемостта без заболяване включва всички събития, свързани с рецидив и се дефинира като първа поява на локален/регионален рецидив, контраплатерален първичен карцином на млечната жлеза, поява на далечен рецидив или смърт (без значение от причината).

^bДългосрочна преживяемост без заболяване се дефинира като първа поява на далечен рецидив или смърт (без значение от причината).

^cВреме до поява на рецидив се дефинира като първа поява на локален/регионален рецидив, контраплатерален първичен карцином на млечната жлеза, далечен рецидив или смърт, причинена от карцином на млечната жлеза.

^dВреме до поява на далечен рецидив се дефинира като първа поява на далечен рецидив.



смърт, причинена от карцином на млечната жлеза.

*Брой (%) смъртни случаи.

Комбинираното приложение на анастrozол и тамоксилен не демонстрира ползи по отношение на ефикасността, в сравнение с тамоксилен при всички пациенти, включително хормон receptor-позитивни пациенти. Това терапевтично рамо е премахнато от проучването.

Актуализирано проследяване, средно на 10 години, дългосрочното сравнение на терапевтичните ефекти на анастrozол и тамоксилен, показва съответствие с предишните анализи.

Адювантна терапия на ранен инвазивен карцином на млечната жлеза при хормон receptor-позитивни пациенти, на адювантно лечение с тамоксилен

В проучване фаза III (Австрийска изследователска група за рака на гърдата и на дебелото черво [ABCSCG] 8), проведено при 2579 жени след менопауза, с хормонно receptor-позитивен ранен карцином на млечната жлеза, които са претърпели оперативна намеса с или без лъчетерапия и без химиотерапия (виж по-долу), при преминаване на лечение с анастrozол след 2-годишна адювантна терапия с тамоксилен, статистически отчитат по-добър резултат относно преживяемост без заболяване, в сравнение с тези, които продължават лечението с тамоксилен. Данните са в резултат на проследяване от средно 24 месеца.

Таблица 4

Обобщение на целите и резултатите от изпитването ABCSG 8

Цели на ефикасност	Брой събития (частота)	
	Анастrozол (N=1,297)	Тамоксилен (N=1,282)
Преживяемост без заболяване		
Коефициент на риск	0.67	
Двустранен 95% ДИ	0.49 до 0.92	
р-стойност	0.014	
Време до рецидив	36 (2.8)	66 (5.1)
Коефициент на риск	0.53	
Двустранен 95% ДИ	0.35 до 0.79	
р-стойност	0.002	
Време до появя на далечен рецидив	22 (1.7)	41 (3.2)
Коефициент на риск	0.52	
Двустранен 95% ДИ	0.31 до 0.88	
р-стойност	0.015	
Първичен контрапатерален карцином на млечната жлеза	7 (0.5)	15 (1.2)
Съотношение на риск	0.46	
Двустранен 95% ДИ	0.19 до 1.13	
р-стойност	0.090	
Обща преживяемост	43 (3.3)	45 (3.5)
Коефициент на риск	0.96	
Двустранен 95% ДИ	0.63 до 1.46	
р-стойност	0.840	

Две други подобни проучвания (GABG/ARNO 95 и ITA), в едното, от които пациентите са били подложени на хирургична интервенция и химиотерапия, както и комбиниран анализ на ABCSG 8 и GABG/ARNO 95, потвърждават тези резултати.

Профилът на безопасност на анастrozол в тези 3 проучвания е в съответствие с поднотия.



профил на безопасност, установен при жени в след менопауза с хормон рецептор-позитивен ранен карцином на млечната жлеза.

Костна минерална плътност (КМП)

В проучване фаза III /IV (проучване на анастrozол с Бифосфонат Ризедронат [SABRE]), 234 жени след менопауза с хормон рецептор-позитивен ранен карцином на млечната жлеза, с планирано лечение с анастrozол 1 mg дневно са разпределени в 3 групи- ниско, средно и високо рискова група, в зависимост от съществуващия риск от фрактури. Основният показател за ефикасност е анализ на плътността на костната маса на лумбалните прешлени чрез DEXA сканиране. Всички пациенти са получавали витамин D и калций. Пациентите в нискорисковата група са получавали анастrozол самостоятелно ($N = 42$), тези в среднорисковата група- анастrozол в комбинация с ризедронат 35 mg веднъж седмично ($N = 77$) или анастrozол в комбинация с плацебо ($N = 77$), а във високорисковата група- анастrozол в комбинация с ризедронат 35 mg веднъж седмично ($N = 38$). Първичната цел е промяна в плътността на костната маса в лумбалната област на гръбначния стълб, спрямо изходните нива, за 12 месеца.

12-месечен основен анализ показва, че при пациентите с наличен умерен до висок риск от фрактури не се наблюдава намаляване на плътността на костната маса (измерена чрез DEXA сканиране за костната минерална плътност на лумбалните прешлени), когато са лекувани с анастrozол 1 mg дневно в комбинация с ризедронат 35 mg веднъж седмично.

В допълнение, в групата с нисък риск на самостоятелно лечение с анастrozол 1 mg дневно, се наблюдава намаление на костната минерална плътност, който не е статистически значим. Тези констатации са отразени във вторична променлива, отнасяща се до ефикасността на промяна от изходното ниво на костната минерална плътност на бедрото за 12 месеца.

Това изследване предоставя доказателства, че употребата на бифосфонати може да се вземе предвид при лечението на евентуална загуба на костна минерална плътност при жени след менупауза, с ранен карцином на млечната жлеза и планирано лечение с анастrozол.

Данни при педиатрична популация

Анастrozол не е предназначен за употреба при деца. Не е установена ефикасността при изследваните педиатрични пациенти (вж. по-долу). Броят на лекуваните деца е твърде ограничен, за да се направят надеждни заключения относно безопасността. Няма данни за потенциални дългосрочни ефекти от лечението с анастrozол при деца (вж. също точка 5.3).

Европейската Агенция по Лекарства освобождава от задължението да се предоставят резултати от изследвания с анастrozол, проведени сред една или повече подгрупи педиатрични пациенти с нисък ръст, поради недостатъчност на растежен хормон (HPX), тестотоксикоза, гинекомастия и Синдром на Мак Кун-Олбрайт (вж. точка 4.2).

Нисък ръст поради недостатъчност на растежен хормон (HPX)

При рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово проучване се оценяват 52 момчета в пубертет (на възраст между 11 и 16 години) с HPX, лекувани в продължение на 12 до 36 месеца с анастrozол 1 mg дневно или плацебо в комбинация с растежен хормон. Само 14 пациенти на лечение с анастrozол завършват 36-месечния курс.

Не се наблюдава статистически значима разлика в сравнение с плацебо спрямо параметрите, свързани с растежа- очакван ръст в зряла възраст, височина, височина РСО (резултат от стандартното отклонение), както и скорост на растежа. Не са налични окончателни данни за височината. Докато броят на лекуваните деца е твърде ограничен, за да се направят надеждни заключения относно безопасността, се наблюдава повишена честота на фрактури и тенденция към намаляване на костна минерална плътност при прием на анастrozол, в сравнение с плацебо.



Тестотоксикоза

Отворено, несравнително, мултицентрово проучване оценява 14 пациенти от мъжки пол (на възраст от 2 до 9 години) с наследствен, предаващ се от бащата преждевременен пубертет, известен също като тестотоксикоза, лекувани с комбинация от анастrozол и бикалутамид. Основната цел е да се оцени ефикасността и безопасността на този комбиниран режим за период от 12 месеца. Тринадесет от 14-те пациенти, участващи в проучването, завършват 12-месечното комбинирано лечение (един пациент е загубен за проследяване). Няма значима разлика в скоростта на растеж след 12-месечно лечение, в сравнение със скоростта на растеж през 6-те месеца преди включване в проучването.

Проучвания при гинекомастия

Проучване 0006 е рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово проучване при 82 момчета в пубертет (на възраст между 11 и 18 години) с гинекомастия, с продължителност над 12 месеца, лекувани с анастrozол 1 mg дневно или плацебо ежедневно, в продължение на 6 месеца. Не се наблюдава значителна разлика между групата лекувана с анастrozол 1 mg и тази лекувана с плацебо, що се отнася до броя на пациентите, които са имали 50% или по-голямо намаление на общия обем на гърдите, след 6 месеца лечение.

Проучване 0001 е отворено, фармакокинетично проучване с многократно дозиране на анастrozол 1 mg / ден при 36 момчета в пубертета с гинекомастия, за период по-малък от 12 месеца. Второстепенните цели са да се оцени броя на пациентите с понижение най-малко 50% спрямо изходното ниво, в изчисления обем гинекомастия на двете гърди общо, между ден 1 и след 6 месеца от експерименталното лечение, както и поносимостта и безопасността на пациента. Намаление на 50% или повече от общия обем на гърдите се наблюдава при 56% (20/36) от момчетата след 6 месеца.

Проучване при синдром на МакКун-Олбрайт

Проучване 0046 е международно, многоцентрово, отворено проучване на анастrozол при 28 момичета (на възраст от 2 до ≤ 10 години), страдащи от синдром на МакКун-Олбрайт (СМО). Основната цел е да се оцени безопасността и ефикасността на анастrozол 1 mg дневно при пациенти със СМО. Ефикасността на лечението по време на проучването се базира на съотношението между броя на пациентите, които отговарят на определени критерии, относящи се до вагинално кървене, костна възраст и скорост на растеж.

По време на лечението не се наблюдава статистически значима промяна в честотата на дните на вагинално кървене. Няма клинично значими промени по скалата на Танер, нито в средния обем на яйчиците или средния обем на матката. Не се наблюдава статистически значима промяна в нарастването на костната възраст по време на лечението, в сравнение с честота по време на изходното ниво. Скоростта на растеж (в см/година) е значително намалена ($p < 0,05$), в сравнение с периода преди започване на лечението от 0 до 12 месец, както и спрямо периода за вторите 6 месеца (месец 7 до 12 месец).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбцията на анастrozол е бърза и максимални плазмени концентрации обикновено се наблюдават в рамките на два часа след приема (на гладно). Приемът на храна слабо намалява скоростта, но не и степента на абсорбция. Малката промяна в скоростта на абсорбция не се очаква да доведе до клинично значим ефект върху равновесните плазмени концентрации по време на дозиране веднъж дневно на АНАСТРОЗОЛ АЛВОГЕН 1 mg филмирани таблетки. Приблизително 90 до 95% от плазмените равновесни концентрации на анастrozол се постигат след 7-дневни дози и натрупването е 3-4-кратно. Няма доказателства за зависимост от време на прием или дозировка на фармакокинетичните параметри на анастrozол.

Фармакокинетиката на анастrozол не зависи от възрастта при жени след менопауза.

Анастrozол се свързва с плазмените протеини само в 40%.



Анастрозол се елиминира бавно с плазмен елиминационен полуживот от 40 до 50 часа. Анастрозол се метаболизира в голяма степен от жени след менопауза, като по-малко от 10% от дозата се екскретира в непроменен вид в урината в рамките на 72 часа след приема. Метаболизът на анастрозол се проявява чрез N-деалкилиране, хидроксилиране и глюкурониране. Метаболитите се екскретират предимно чрез урината. Триазол, основният 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 стабилизирана чернодробна цироза, отколкото при контроли (проучване 1033П/0014). Въпреки това, плазмените концентрации на анастрозол при доброволци с чернодробна цироза са в диапазона на концентрациите, наблюдавани при здрави индивиди в други проучвания. Плазмените концентрации на анастрозол, наблюдавани при дългосрочни проучвания за ефикасност, при пациенти с чернодробно увреждане са в диапазона на плазмените концентрации на анастрозол, наблюдавани при пациенти без чернодробно увреждане.

Привидният клирънс (CL/F) на анастрозол, след перорално приложение, не се променя при доброволци с тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min}$) при проучване 1033П/0018, в съответствие с факта, че анастрозол се елиминира главно чрез метаболизъм. Плазмените концентрации на анастрозол, наблюдавани при дългосрочни проучвания за ефикасност при пациенти с бъбречно увреждане са в диапазона на плазмените концентрации на анастрозол, наблюдавани при пациенти без бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане, прилагането на Аrimidекс трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация

При момчета с пубертетна гинекомастия (10-17 години), анастрозол се абсорбира бързо, разпределя се екстензивно и се елиминира бавно с време на полуелиминиране от около 2 дни. Клирънсът на анастрозол при момичета (3-10 години) е по-нисък, в сравнение с този при по-големите момчета, а експозицията е по-висока. При момичета разпределението на анастрозол е екстензивно, а елиминирането бавно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск при хора на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, повтаряща се токсичност, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и развитието.

Остра токсичност

В изследвания при животни токсичност се наблюдава само при високи дози. При изследвания за остра токсичност, при гризачи, средната летална доза анастрозол е по-голяма от 100 mg/kg/ден при перорално приложение и по-голяма от 50 mg/kg/ден при интраперитонеално приложение.

В изследване за орална остра токсичност при кучета, средната летална доза е по-голяма от 45 mg/kg/ден.

Хронична токсичност

В изследвания с животни нежелани ефекти се наблюдават само при високи дози. Проучванията за токсичност при многократно дозиране се провеждат върху пъльхове и кучета. Не са установени нива без ефект за анастрозол в изследванията за токсичност, но тези ефекти са наблюдавани при ниските дози (1 mg/kg/ден) и при средните дози (куче 3 mg/kg/ден, или 5 mg/kg/ден) бяха свързани, или с фармакологичните, или с ензимо-индуктивните свойства на анастрозол и бяха придружени от значителни токсични или дегенеративни промени.



Мутагеност

Генетични токсикологични изследвания на анастрозол показват, че той не е мутаген или кластоген.

Репродуктивна токсикология

В изследване за фертилитета, наскоро отбити от кърмене, мъжки плъхове, са получавали перорално 50 или 400 mg/l анастрозол чрез питейната вода в продължение на 10 седмици. Измерените средни плазмени концентрации са 44,4 (\pm 14,7) ng/ml и 165 (\pm 90) ng/ml. Индексите на чифтосване са засегнати и в групите и на двете дози, като в същото време намаляване на фертилитета е наблюдавано само в групата с доза 400 mg/l. Намалението е преходно, тъй като всички параметри по чифтосване и фертилитет са подобни на стойностите на контролната група, проследени по време на 9-седмичния възстановителен период, без лечение.

Пероралното приложение на анастрозол върху женски плъхове създава висока честота на безплодие при дозировка от 1 mg/kg/ден и увеличава предимплантационната загуба с 0.02 mg/kg/ден. Тези ефекти се наблюдават при клинично значими дози. Въздействие при човека не може да се изключи. Тези ефекти са били свързани с фармакологията на съединението и са напълно обратими след 5-седмичен период на изхвърляне на съединението.

Пероралното приложение на анастрозол на бременни плъхове и зайци не е причинило тератогенни ефекти при дози до 1.0 и 0.2 mg/kg/ден. Ефектите, които са били наблюдавани (увеличение на плацентата при плъхове и прекъсване на бременността при зайци) са свързани с фармакологията на съединението.

Оцеляването на потомството на плъховете, на които е даван анастрозол в дози от 0,02 mg/kg/ден и повече (от ден 17 на бременността до ден 22 след раждането) беше компрометирано. Тези ефекти са свързани с фармакологичните ефекти на веществото върху раждането. Не е имало нежелани ефекти върху поведението или репродуктивните възможности на първото поколение новородени, свързани с лечението на майката с анастрозол.

Канцерогенност

Двугодишно изследване на онкогенността при плъхове доведе до увеличаване на заболеваемостта от чернодробни неоплазми и стромални полипи в матката при женските и тиреоидни аденоми при мъжките, при висока доза (25 mg/kg/ден). Тези промени са наблюдавани при дози, които представляват 100 пъти по-голяма експозиция, отколкото човешките терапевтични дози, и се счита, че не са клинично значими за лечение на пациенти с анастрозол.

Двегодишно проучване на онкогенността при мишки е показало индукция на доброкачествени тумори на яйниците и нарушения в честотата на лимфо-неоплазми (по-малко хистиоцитни саркоми при женските и повече смъртни случаи в резултат на лимфоми). Тези промени при мишките се считат за конкретни последици от инхибиране на ароматазата и нямат клинично значение при лечение на пациенти с анастрозол.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетка

Повидон

Натриев нишестен гликолат

Лактозаmonoхидрат

Магнезиев стеарат



Покритие
Хипромелоза
Титанов диоксид (Е171)
Макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/алуминиев блистер.

Опаковки, съдържащи 20, 28 и 30 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

Alvogen IPCo S. àr.l
5, rue Heienhaff, L-1736 Senningerberg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

{ММ/ГГГГ}

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

