

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АКВАСТРОЗОЛ 1 mg филмирани таблетки  
AQUASTROZOLE 1 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка АКВАСТРОЗОЛ 1 mg съдържа 1 mg Anastrozole.  
Помощно вещество: всяка филмирана таблетка съдържа 90.3 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

АКВАСТРОЗОЛ 1 mg са бели, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „1” от едната страна и гладки от другата страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на напреднал рак на гърдата при жени в постменопауза.  
Не е доказана ефективност при пациенти, отрицателни за естрогенови рецептори, освен ако не са имали предишен положителен клиничен отговор към тамоксифен

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни, включително пациенти в напреднала възраст:	Перорално приложение на 1 филмирана таблетка от 1 mg веднъж дневно.
Деца:	Не се препоръчва употребата при деца.
Бъбречно увреждане:	Не се препоръчва промяна на дозировката при пациенти със слабо или средно бъбречно увреждане.
Чернодробно увреждане:	Не се препоръчва промяна на дозировката при пациенти със слабо чернодробно увреждане.

#### 4.3 Противопоказания

Анастрозол е противопоказан при:

- пременопаузални жени;

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Разр. № ..... 20130331
Разрешение № 1-23637 / 11-10-2013
Обновление № .....



- бременни или кърмещи жени;
- пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-нисък от 20 ml/min);
- пациенти със средно или тежко чернодробно увреждане;
- пациенти свръхчувствителни към анастрозол или към някои от помощните вещества посочени в т. 6.1.

Естроген-съдържащи продукти не трябва да се прилагат едновременно с анастрозол, тъй като те ще антагонизират фармакологичното му действие.

Едновременно прилагане с tamoxifen (вж. т. 4.5)

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не се препоръчва употреба на анастрозол при деца, тъй като безопасността и ефикасността не са установени при тази група пациенти.

Менопаузата трябва да бъде определена биохимично при всеки пациент, когато има съмнение за хормоналния статус.

Няма данни в подкрепа на безопасното използване на анастрозол при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане или при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс по-малък от 20 ml/min).

Жени с остеопороза или с риск от остеопороза трябва да имат костна минерална плътност официално оценена чрез костна денситометрия, напр. DEXA сканиране в началото на лечението и на редовни интервали след това. Лечението или профилактиката на остеопорозата трябва да се започне при необходимост и внимателно да бъдат наблюдавани.

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

Тъй като анастрозол понижава нивата на естроген в циркулацията, това може да доведе до намаляване на костната минерална плътност. Няма достатъчно данни за ефекта на бифосфонати върху загубата на костна минерална плътност причинена от анастрозол или за тяхната полза, когато се използват с цел профилактика.

Този продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност 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 ин витро Цитохром P450 1A2, 2C8/9 и 3A4. Едно проучване относно взаимодействието показва, че анастрозол в доза от 1 mg не променя значително фармакокинетиката на варфарин, CYP2C9 субстрат.

Не са установени клинично значими взаимодействия между анастрозол и бифосфонати.

Резултати от клинични проучвания относно взаимодействието на антипирин и циметидин показват, че едновременното приложение на анастрозол с други лекарства, е малко вероятно да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия, медирирани от Цитохром P450.

Прегледът на базата данни за лекарствена безопасност при клинични проучвания, не показва клинично значими взаимодействия при пациенти лекувани с анастрозол, които са получавали и други често предписвани лекарствени продукти.

Не се препоръчва едновременната употреба на анастрозол и тамоксифен, тъй като това ще повлияе върху фармакологичната активност на анастрозол (вж. т. 4.3).

#### 4.6 Бременност и кърмене



Анастрозол е противопоказан при бременни или кърмещи жени.

#### Бременност

Няма данни за употребата на анастрозол при бременни пациентки. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. т. 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен. Анастрозол 1 mg не трябва да се използва по време на бременност.

#### Кърмене

Не е известно дали анастрозол се екскретира в човешкото мляко. Анастрозол 1 mg не трябва да се прилага по време на кърмене.

### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Анастрозол е малко вероятно да повлияе върху способността на пациентите при шофиране и работа с машини. Все пак са докладвани случаи на астения и сомнолентност по време на употребата на анастрозол, което налага повишено внимание при шофиране и работа с машини, в случай на поява на такива симптоми.

### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите реакции са степенувани, както следва:

Много чести (> 1 / 10)

Чести (> 1 / 100, <1 / 10)

Нечести (> 1 / 1000, <1 / 100)

Редки (> 1 / 10 000, <1 / 1000)

Много редки (<1 / 10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

#### *Нарушения на нервната система*

Чести: леко или умерено главоболие, синдром на карпалния тунел

Нечести: слаба или умерена сънливост

#### *Стомашно-чревни нарушения*

Чести: леко до умерено гадене, лека до умерена диария

Нечести: леко до умерено повръщане

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Чести: леко до умерено изтъняване на косъма, лек до умерен обрив

Много редки: Erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson, алергични реакции в това число ангиоедема, уртикария и анафилаксия

#### *Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*

Чести: лека до умерена болка в ставите/скованост

#### *Нарушения на метаболизма и храненето*

Нечести: лека до умерена анорексия, лека до умерена хиперхолестеролемия

#### *Сърдечни нарушения*

Много чести: слаби до умерени топли вълни



*Общи нарушения и ефекти на мястото на мястото на приложение*

Чести: слаба до умерена астения

*Хепато-билиарни нарушения*

Чести: повишени нива на алкална фосфатаза, аланин аминотрансфераза и аспартат

Нечести: повишение на гама-GT и билирубин, хепатит

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

Чести: слаба до умерена сухота на влагалището

Нечести: слабо до умерено вагинално кървене \*

\* Нечесто се докладва за вагинално кървене, главно при пациенти с напреднал рак на гърдата и през първите няколко седмици след преминаването от съществуваща хормонална терапия към лечение с анастрозол. Ако кървенето продължава, лечението трябва да се преоцени.

Тъй като анастрозол понижава нивата на циркулиращия естроген, това може да предизвика понижаване на костната минерална плътност и по-висок риск от фрактури при някои пациенти (вж. т. 4.4).

Нечесто са докладвани повишени нива на гама-GT ( $\geq 0.1\%$  и  $< 1\%$ ). Не е установена причинно-следствена връзка за тези промени.

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

Нежелани Лекарствени Реакции	Anastrozole (N=3092)	Tamoxifen (N=3094)
Топли вълни	1104 (35.7%)	1264 (40.9%)
Болка/Скованост на 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	87 (2.8%)	140 (4.5%)



инцидент		
Дълбоки венозни тромбоемболични инциденти вкл. 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 средносрочно проследяване на резултатите с 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 анастрозол показва ниска остра токсичност. Клиничните изпитвания са се провеждали с различни дози анастрозол до 60 mg единична доза, прилагана на здрави доброволци – мъже и до 10 mg дневно, прилагани на жени в менопауза с напреднал карцином на гърдата; тези дозировки са се понасяли добре. Не е установена единична доза анастрозол, която да предизвика животозастрашаващи симптоми. Няма специфичен антидот при предозиране и лечението трябва да бъде симптоматично.

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ензимни инхибитори  
АТС код: L02BG03

Анастрозолът е мощен и високо селективен нестероиден инхибитор на ароматазата. При жени в постменопауза, естрадиолът се произвежда предимно от превръщане на андростендиона в естрон с помощта на ензимния комплекс ароматаза в периферните тъкани. Естрон впоследствие се превръща в естрадиол. Доказано е, че намаляването на циркулиращите нива на естрадиол оказва благоприятно въздействие при жени с рак на гърдата. При жени в постменопауза, дневна доза от 1 mg анастрозол води до потискане на естрадиола с повече от 80%, което е доказано с помощта на високо-чувствителна проба.

Анастрозолът не притежава никаква прогестагенна, андрогенна или естрогенна активност. Дневни дози до 10 mg анастрозол не оказват никакъв ефект върху секрецията на кортизол или на алдостерон, измерена преди или след стандартното стимулиране на АКТХ. Поради това не е необходимо добавяне на кортикостероиди.





Голямо клинично проучване фаза III показа, че с анастрозол се постига ефективно лечение при постменопаузални жени с позитивен хормон-рецепторен рак на гърдата.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбцията на анастрозол е бърза и максималните плазмени концентрации обикновено се достигат в рамките на два часа след приема на гладно. Анастрозолът се елиминира бавно с плазмен елиминационен полуживот от 40 до 50 часа. Храната слабо намалява скоростта, но не и степента на резорбция. Малка промяна в скоростта на резорбция не се очаква да доведе до клинично значим ефект върху равновесните плазмени концентрации при дозиране на анастрозол веднъж дневно. Приблизително 90 до 95% от плазмените равновесни концентрации на анастрозол се постигат след 7-дневно прилагане. Няма данни за зависимост на фармакокинетичните параметри на анастрозол от времето или дозата.

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

Фармакокинетиката при деца не е проучвана.

Анастрозол е свързан с плазмените протеини само в 40%.

Анастрозол се метаболизира в голяма степен при жени в постменопауза, като по-малко от 10% от дозата се екскретира в урината в непроменен вид в рамките на 72 часа след приемането.

Метаболизмът на анастрозол се извършва чрез N-деалкилиране, хидроксилиране и глюкурониране. Метаболитите се екскретират предимно чрез урината. Триазолът, основният метаболит в плазмата, не инхибира ароматазата.

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

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

### Остра токсичност

В проучванията за остра токсичност при гризачи средната летална доза на анастрозол беше по-голяма от 100 mg / kg / ден при перорално прилагане, и по-голяма от 50 mg / kg / ден при интраперитонеално въвеждане. При проучване за остра токсичност при кучета, средната летална доза е по-голяма от 45 mg / kg / ден.

### Хронична токсичност

Проучвания за токсичност при многократно приложение са проведени върху плъхове и кучета. При токсичните изследвания не е била установена прагова неефективна доза, но ефектите наблюдавани при ниските дози (1 mg / kg / ден) и при средните дози (кучета – 3 mg / kg / ден; плъхове - 5 mg / kg / ден), са били свързани или с фармакологичните свойства на анастрозол или с индуцирането на ензимна активност и не са били придружени от токсични или дегенеративни промени.

### Мутагенност

Генетични токсикологични проучвания с анастрозол показват, че той няма мутагенно или кластогенно действие.

### Репродуктивна токсичност

Пероралното приложение на анастрозол на женски плъхове водят до по-висока честота на безплодие при 1 mg / kg / ден и повишена загуба преди имплантирането при 0,02 mg / kg / ден. Тези ефекти настъпват при клинично значими дози. Ефект при човека не може да се изключи. Тези ефекти са били свързани с фармакологичните свойства на активното вещество и са напълно обратими след 5-седмичен срок от спиране на приложението.



Пероралното приложение на анастрозол на бременни плъхове и зайци не е причинило тератогенни ефекти в дози до 1,0, съответно 0,2 mg / kg / ден. Тези ефекти, които са били наблюдавани (увеличение на плацентата при плъхове и прекъсване на бременността при зайци), са били свързани с фармакологичните свойства на активното вещество.

Оцеляването на потомството на плъхове, третирани с анастрозол при 0,02 mg / kg / ден и повече (от 17 ден на бременността до 22 ден след раждането) беше компрометирано. Тези ефекти са свързани с фармакологичните ефекти на активното вещество върху раждането. Не е имало нежелани ефекти върху поведението или репродуктивните възможности на първото поколение, които да са свързани с третирането на майката с анастрозол.

#### Канцерогенност

Резултатите от двугодишно проучване на онкогенността при плъхове показва нарастване на заболяемостта и полипи на тялото на матката при женски и тиреоидни аденоми при мъжки животни само при високи дози (25 mg / kg / ден). Тези промени възникват при доза, която е 100-пъти по-висока от терапевтичната доза при хора, и се счита, че промените не са от клинично значение при лечението на пациенти с анастрозол.

Резултатите от двугодишно проучване при мишки за онкогенност показаха индуциране на доброкачествени тумори на яйчниците и нарушения в честотата на поява на лимфни новообразувания (по-малко хистиоцитни саркоми при женски и повече смъртни случаи като резултат на лимфоми). Тези промени се считат за типично наблюдавани при мишки, в резултат на инхибиране на ароматазата и няма клинично значение за лечението на пациенти с анастрозол.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

<b>Сърцевина</b>	<b>Покритие</b>
Лактоза монохидрат	Опадрай II бяло 85F18422 състоящо се от поливинилов алкохол – частично хидролизиран
	Макрогол 3350
Натриев Нишестен Гликолат Тип А	Титанов диоксид (E171)
Магнезиев стеарат	Талк

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Не се изискват специални условия на съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**



PVC/PVDC алуминиеви блистери, съдържащи 20, 28, 30, 84, 98, 100 и 300 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

АКВАХИМ АД  
България,  
1582 София,  
Бул. Проф. Цветан Лазаров № 83  
Тел.: +359 2 807 5000  
Факс: +359 2 807 5050  
e-mail: [aquachim@aquachim.bg](mailto:aquachim@aquachim.bg)

#### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

Не е приложимо.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

09/2013

