

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
<i>Кратка характеристика на продукта - Приложение 1</i>
Към Рег. № <u>9700298</u>
Разрешение № <u>86/ММ/НР</u>
Одобрение № <u>/</u>

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Аримидекс 1 mg филмирани таблетки  
Arimidex 1 mg film-coated tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg анастрозол (anastrozole).

**Помощни вещества с известно действие**

Всяка филмирана таблетка съдържа 93 mg лактоза монохидрат (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка. Бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка около 6,1 mm, маркирана с „A“ от едната страна и „Adx 1“ от другата страна.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

Аримидекс 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 Аримидекс 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 Аримидекс 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 Аримидекс трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точки 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**

Аримидекс трябва да се приема перорално.

**4.3 Противопоказания**

Аримидекс е противопоказан при:

- Бременни и кърмачки.



- Пациентки с известна свръхчувствителност към анастрозол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

##### Общи

Аримидекс не трябва да се прилага при предменопаузални жени. При всяка пациентка, при която има съмнения относно менопаузалния статус, менопаузата трябва да се потвърди биохимично (чрез изследване на лутеинизиращ хормон [LH], фоликулостимулиращ хормон [FSH] и/или нивата на естрадиол). Няма данни в подкрепа на употребата на Аримидекс с аналози на LHRH.

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

##### Ефект върху минералната костна плътност

Понеже Аримидекс намалява 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. Лечението или профилактиката на остеопорозата трябва да се започнат, когато е необходимо и внимателно да се проследяват. При постменопаузални жени може да се има предвид евентуалното прилагане на специфично лечение, например бифосфонати, което може да спре понижаването на минералната костна плътност, причинено от Аримидекс (вж. точка 4.8).

##### Чернодробно увреждане

Аримидекс не е изследван при пациенти с рак на гърдата с умерено или тежко чернодробно увреждане. Експозицията на Аримидекс може да се повиши при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2); прилагането на анастрозол при пациенти с умерено до чернодробно увреждане трябва да се извършва с повишено внимание (вж. т. 4.2). Лечението трябва да се основава на оценка полза-риск за отделния пациент.

##### Бъбречно увреждане

Аримидекс не е изследван при пациенти с рак на гърдата с тежко бъбречно увреждане. Експозицията на анастрозол не се повишава при пациенти с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация,  $GRF < 30 \text{ ml/min}$ , вж. точка 5.2); при пациенти с тежко бъбречно увреждане прилагането на анастрозол трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точка 4.2).

##### Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на Аримидекс при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността не са установени при тази група пациенти (вж. точка 5.1).

Аримидекс не трябва да се използва в допълнение към лечението с хормон на растежа при момчета с дефицит на хормона на растежа. В основното клинично проучване не е доказана ефикасност и безопасност на приложението му (вж. точка 5.1). Понеже анастрозол намалява концентрацията на естрадиол, Аримидекс не трябва да се използва като допълнение към лечението с хормон на растежа при момичета с дефицит на хормона на растежа. Няма дългосрочни данни за безопасността при деца и юноши.

##### Свръхчувствителност към лактоза

Този продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания като непереносимост към галактоза, обща лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не бива да приемат това лекарство.



#### Съдържание на натрий в Аримидекс

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, така 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 в доза от 1 mg не инхибира значимо метаболизма на антипирин и на R- и S-варфарин, което посочва, че едновременното приложение на Аримидекс с други лекарствени продукти е малко вероятно да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия, медиранни от CYP ензимите.

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

Преглед на резултатите за безопасността в базата-данни от клинични проучвания не показва наличие на данни за клинично значими взаимодействия при лекувани с Аримидекс пациенти, които са получавали и други често предписвани лекарствени продукти. Няма клинично значими взаимодействия с бифосфонати (вж. точка 5.1).

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

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма данни от приложение на Аримидекс при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Аримидекс е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

##### Кърмене

Няма данни от приложение на Аримидекс по време на кърмене. Аримидекс е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

##### Фертилитет

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

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

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

В дадената по-долу таблица са представени нежелани реакции от клинични проучвания, пост-маркетингови проучвания или спонтанни съобщения. Освен ако не е посочено друго, честотата е изчислена въз основа на броя нежелани реакции, съобщени в голямо клинично проучване във фаза III, включващо 9 366 постменопаузални жени с операбилен рак на гърдата, на които е прилагано адювантно лечение в продължение на 5 години (Проучване за лечение с тамоксифен и Аримидекс самостоятелно или в комбинация, The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC]).

Изброените по-долу нежелани реакции са групирани по честота и системено-органен клас (СОК). Групите по честота са дефинирани както следва: 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  $< 1/1\ 000$ ) и много редки ( $\leq 1/10\ 000$ ).



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

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

Нежелани реакции по СОК и честота		
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	Повишаване на алкалната фосфатаза, аланинаминотрансферазата и аспартатаминотрансферазата
	Нечести	Повишаване на ГГТ и билирубина Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив
	Чести	Косопад (алопеция) Алергични реакции
	Нечести	Уртикария
	Редки	Еритема мултиформе Анафилактоидни реакции Кожен васкулит (включително няколко 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	Костни болки 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

\* Случаите на Синдром на карпалния канал са съобщени при по-голям брой пациенти, получаващи лечение с Аримидекс в клинични проучвания, отколкото тези, получаващи лечение с тамоксифен. По-голямата част от тези случаи, обаче се появяват при пациенти с идентифицирани рискови фактори за развитие на това състояние.

\*\* Понеже от проучването АТАС няма съобщения за кожен васкулит и пурпура на Henoch-Schönlein, тези нежелани лекарствени реакции могат да бъдат отнесени към категория



„редки" ( $\geq 0,01\%$  и  $< 0,1\%$ ), основавайки се на най-голямата приблизително оценена честота.

\*\*\* Съобщенията за вагинално кървене са чести, предимно при пациентки с авансирал рак на гърдата, главно през първите няколко седмици след преминаване от хормонално лечение към лечение с Аримидекс. Ако кървенето персистира, трябва да се обсъди провеждането на допълнителни изследвания.

В дадената по-долу таблица са представени честотите на предварително определени нежелани събития от проучването АТАС след медиана на периода на проследяване от 68 месеца, без значение от причинно-следствената връзка, съобщени при пациенти, получавали проучваното лекарство и развили се до 14 дни след спиране на проучваното лечение.

**Таблица 2 Предварително зададени нежелани реакции от проучването АТАС**

Нежелани реакции	Аримидекс (N=3 092)	Тамоксифен (N=3 094)
Горещи вълни	1 104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Болки 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 %)	44 (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 <i>Colles</i>	133 (4,3%)	91 (2,9 %)
Фрактури на китката/фрактури на <i>Colles</i>	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%)	317 (10,2 %)
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 %)
Вагинално течение	109 (3,5 %)	408 (13,2%)
Венозен тромбоемболичен инцидент от какъвто и да е произход	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Дълбока венозна тромбоза, включително и БТЕ (белодробна тромбоемболия)	48 (1,6%)	74 (2,4 %)
Мозъчно-съдова исхемия	62 (2,0%)	88 (2,8 %)
Рак на ендометриума	4 (0,2%)	13 (0,6%)

При медиана на периода на проследяване от средно 68 месеца при пациентките на Аримидекс и тамоксифен е наблюдавана честота на фрактури съответно 22 та 1 000 пациентогодини и 15 на 1 000 пациентогодини. Рискът при прием на Аримидекс е сходен с този за популацията постменопаузални жени на същата възраст. Честотата на развитие на остеопороза е 10,5% при лекуваните с Аримидекс пациентки и 7,3% при лекуваните с тамоксифен пациентки.

Не е известно дали честотите на развитие на фрактури и остеопороза, наблюдавани при лекуваните с Аримидекс пациентки в проучването АТАС, отразяват протективен ефект на тамоксифен, специфичен ефект на Аримидекс, 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 до:

#### **България**

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Клиничният опит с инцидентното предозиране е ограничен. В проучванията при животни анастрозол показва ограничена остра токсичност. Проведени са клинични проучвания с различни дози Аримидекс - до 60 mg като еднократна доза при здрави доброволци-мъже до 10 mg дневно при постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата; тези дози се понасят добре. Не е установено каква е единичната доза Аримидекс, която води до развитие на животозастрашаващи симптоми. При предозиране няма специфичен антидот и лечението трябва да е симптоматично.

При лечение в случай на предозиране трябва да се има предвид вероятността пациентът да е приел няколко лекарства. Ако пациентът е контактен, може да се предизвика повръщане. Диализата може да е от полза, понеже Аримидекс не се свързва във висока степен с плазмените протеини. Показани са общи поддържащи мерки, включително стриктно наблюдение на пациента и чест контрол на жизнените показатели.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Ензимни инхибитори, АТГ код: L02B G03

#### Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Аримидекс е мощен и високо селективен нестероиден ароматазен инхибитор. При постменопаузални жени естрадиол се продуцира главно чрез превръщане в периферните тъкани на андростендион в естрон под действие на ароматазния ензимен комплекс. Впоследствие естронът се превръща в естрадиол. Доказано е, че при жени с рак на гърдата намаляването на концентрацията на циркулиращия естрадиол има благоприятен ефект. Чрез използване на високочувствителен метод се доказва, че при постменопаузални жени приемът на Аримидекс в дневна доза 1 mg предизвиква супресия на естрадиола над 80%.

Аримидекс няма прогестеронова, андрогенна или естрогенна активност.

Дневни дози Аримидекс до 10 mg нямат ефект върху секрецията на кортизол или алдостерон, измерени преди или след стандартно изпитване с адренкортикотропен хормон (АКТХ).

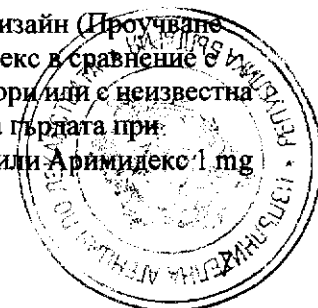
Следователно, не е необходимо заместително лечение с кортикостероиди.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Авансирал рак на гърдата

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

Проведени са 2 двойно-слепи, контролирани клинични проучвания със сходен дизайн (Проучване 1033IL/0030 и Проучване 1033IL/0027) с цел оценка на ефикасността на Аримидекс в сравнение с тамоксифен, като лечение от първа линия на положителен за хормонални рецептори или с неизвестна експресия на хормонални рецептори локално авансирал или метастазирал рак на гърдата при постменопаузални жени. Общо 1 021 пациентки са рандомизирани да получават или Аримидекс 1 mg



еднократно дневно, или тамоксифен 20 mg еднократно дневно. И в двете проучвания първичните крайни точки са време до прогресия на тумора, степен на обективно повлияване на тумора и безопасност.

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

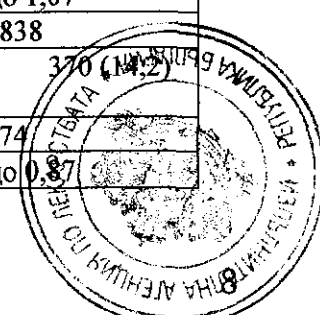
*Лечение от втора линия при постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата*  
Аримидекс е проучван в две контролирани клинични проучвания (Проучване 0004 и Проучване 0005) при постменопаузални жени с авансирал рак на гърдата и прогресия на заболяването след лечение с тамоксифен за авансирал или ранен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

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

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

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

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





р-стойност	0,0005		0,0002	
<b>Време до настъпване на далечен рецидив<sup>d</sup></b>	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Коефициент на риск	0,86		0,84	
Двустранен 95 % CI <sup>1</sup>	0,74 до 0,99		0,70 до 1,00	
р-стойност	0,0427		0,0559	
<b>Първично засягане на контралатералната гърда</b>	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Съотношение на шансовете	0,59		0,47	
Двустранен 95 % CI	0,39 до 0,89		0,30 до 0,76	
р-стойност	0,0131		0,018	
<b>Обща преживяемост*</b>	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Коефициент на риск	0,97		0,97	
Двустранен 95 % CI	0,85 до 1,12		0,83 до 1,14	
р-стойност	0,7142		0,7339	

- В свободната от заболяване преживяемост се включват всички рецидиви и се дефинира като времето до първи локо-регионален рецидив, нов рак на контралатералната гърда, далечен рецидив или смърт (по каквато и да е причина).
- Отдалечена свободна от заболяване преживяемост се дефинира като времето до първи далечен рецидив или смърт (по каквато и да е причина),
- Времето до настъпване на рецидив се дефинира като времето до първи случай на локо-регионален рецидив, нов рак на контралатералната гърда, далечен рецидив или смърт вследствие на рака на гърдата.
- Времето до настъпване на далечен рецидив се дефинира като времето до настъпване на първи далечен рецидив или смърт вследствие на рак на гърдата,
- Брой (%) починали пациенти.

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

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

Адювантно лечение на ранен инвазивен рак на гърдата, при пациентки, положителни за хормонални рецептори, на адювантно лечение с тамоксифен

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

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

Крайни точки за ефикасност	Брой събития (честота)	
	Аримидекс (N=1 297)	Тамоксифен (N=1 282)



Свободна от заболяване преживяемост	65 (5,0)	93 (7,3)
Коефициент на риск	0,67	
Двустранен 95 % CI	0,49 до 0,92	
p-стойност	0,014	
Време до настъпване на какъвто и да е рецидив	36 (2,8)	66 (5,1)
Коефициент на риск	0,53	
Двустранен 95 % CI	0,35 до 0,79	
p-стойност	0,002	
Време до настъпване на далечен рецидив	22 (1,7)	41(3,2)
Коефициент на риск	0,52	
Двустранен 95 % CI	0,31 до 0,88	
p-стойност	0,015	
Нов рак на гърдата в контралатералната гърда	7(0,5)	15 (1,2)
Съотношение на шансовете	0,46	
Двустранен 95 % CI	0,19 до 1,13	
p-стойност	0,090	
Обща преживяемост	43(3,3)	45 (3,5)
Коефициент на риск	0,96	
Двустранен 95 % CI	0,63 до 1,46	
p-стойност	0,840	

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

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

#### Минерална костна плътност (МКП)

В проучване във фаза III/IV (Проучване на приложението на анастрозол с бифосфоната ризедронат, Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]), 234 постменопаузални жени с положителен за хормонални рецептори ранен рак на гърдата, планирани за лечение с Аримидекс 1 mg/дневно, са разделени в групи с нисък, умерен и висок риск според риска за развитие на патологична фрактура. Първичният показател за ефикасност е анализът на костната плътност на поясните прешлени, определена чрез DEXA сканиране. Всички пациентки са получавали витамин D и калций. Пациентките в групата с нисък риск са получавали само Аримидекс (N=42), пациентките в групата с умерен риск са рандомизирани да получават или Аримидекс плюс ризедронат 35 mg веднъж седмично (N=77), или Аримидекс плюс плацебо (N=77), а пациентките в групата с висок риск са получавали Аримидекс плюс ризедронат 35 mg веднъж седмично (N=38). Първичната крайна точка е промяната на костната плътност на поясните прешлени на 12-ия месец в сравнение с изходното ниво.

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



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

#### Педиатрична популация

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

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

#### *Нисък ръст в резултат на дефицит на хормона на растежа*

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

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

#### *Гонадотропин-независим мъжки преждевременен пубертет*

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

#### *Проучвания за лечение на гинекомастия*

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

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

#### *Проучване при синдром на McCune-Albright*



Проучване 0046 е международно, многоцентрово, открито експлораторно проучване на приложение на Аримидекс при 28 момичета (на възраст от 2 до  $\leq 10$  години) със синдром на *McCune-Albright* (MAS). Първичната цел на проучването е оценката на безопасността и ефикасността на приложението на Аримидекс 1 mg/дневно при пациенти с MAS. Оценката на ефикасността на проучваното лечение се прави въз основа на процента пациентки, покриващи дефинираните критерии, свързани с вагинално кървене, костна възраст и скорост на растеж. Не се установява статистически значима промяна в резултат на лечението на броя дни с вагинално кървене. Няма клинично значима промяна в стадирането по Танер, средния яйчников обем и средния маточен обем. Не е наблюдавана статистически значима промяна в скоростта на увеличаване на костната възраст по време на лечението в сравнение с изходната. Скоростта на растеж (в cm/годишно) показва значимо намаляване ( $p < 0,05$ ) между 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 нормално максималната плазмена концентрация се достига до 2 часа след приема (при прием на гладно). Приемът с храна води до леко намаляване на скоростта на абсорбция, но не и на степента ѝ. Не се очаква малкото забавяне на скоростта на абсорбция да доведе до клинично значим ефект върху стационарната плазмена концентрация при прием на таблетки Аримидекс еднократно дневно. Приблизително 90 до 95 % от равновесната плазмена концентрация на анастрозол се достига след 7 дневни дози, а кумулирането е 3 до 4 пъти. Няма данни за зависимост на фармакокинетичните параметри на анастрозол от времето или дозата.

При постменопаузални жени фармакокинетиката на анастрозол не зависи от възрастта.

### Разпределение

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

### Елиминиране

Анастрозол се елиминира бавно, с плазмен елиминационен полуживот 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-дезалкилиране, хидроксилиране и глюкурониране. Метаболитите се екскретират главно в 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 1033IL/0014). Все пак плазмените концентрации на анастрозол при доброволците с чернодробна цироза са в диапазона от концентрации, наблюдавани при нормални лица в други проучвания. Плазмените концентрации на анастрозол, наблюдавани по време на дългосрочни изпитвания за ефикасност при пациенти с чернодробно увреждане са в диапазона от плазмени концентрации на анастрозол, наблюдавани при пациенти без чернодробно увреждане.

Привидният клирънс (CL/F) на анастрозол, след перорално приложение не е променен при доброволци с тежко бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация, GFR < 30 ml/min) в Проучване 1033IL/0018, което е в съответствие с факта, че анастрозол се елиминира главно чрез метаболизъм. Плазмените концентрации на анастрозол, наблюдавани по време на дългосрочни проучвания за ефикасност при пациенти с бъбречно увреждане са в диапазона от плазмени концентрации на анастрозол, наблюдавани при пациенти без бъбречно увреждане. Аримидекс трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

### Педиатрична популация

При момчета с гинекомастия (10-17 години) през пубертета анастрозол се резорбира бързо, разпределя се широко и се елиминира бавно с полуживот приблизително 2 дни. При момичета



(3-10 години) клирънсът на анастрозол е по-нисък, отколкото при по-големите момчета, а експозицията му е по-висока. При момичета анастрозол се разпределя широко и се елиминира бавно.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора от популацията, за която препаратът 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 високи дози. В проучвания за остра токсичност при гризачи средната летална доза анастрозол надвишава 100 mg/kg/дневно при перорално приложение и 50 mg/kg/дневно при интраперитонеално приложение. В проучване за остра токсичност при перорално приложение при кучета средната летална доза надвишава 45 mg/kg/дневно.

#### Хронична токсичност

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

#### Мутагенен потенциал

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

#### Репродуктивна токсичност

В проучване за ефект върху фертилитета на наскоро отбити мъжки плъхове през устата с водата за пиене е даван анастрозол в доза 50 или 400 mg/l в продължение на 10 седмици. Измерените средни плазмени концентрации са съответно 44,4 ( $\pm 14,7$ ) ng/ml и 165 ( $\pm 90$ ) ng/ml. Показателите за чифтосване са засегнати в негативна посока 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 развитие на безплодие при доза 1 mg/kg/дневно и повишена предимплантационна загуба на плода при доза 0,02 mg/kg/дневно. Тези ефекти се развиват в дози, съпоставими с клиничната. Не може да се изключи ефект при хора. Тези ефекти са свързани с фармакологичното действие на съединението и са напълно обратими след 5-седмичен период без прием на лекарствения продукт.

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

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



### Канцерогенен потенциал

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

Двугодишно проучване за онкогенен потенциал при мишки показва индуциране на развитието на доброкачествени тумори на яйчника и промени в честотата на развитие на лимфоретикуларни неоплазми (по-малко хистиоцитни 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

Повидон

Натриев нишестен гликолат

Магнезиев стеарат

Хипромелоза

Макрогол 300

Титанов диоксид

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

5 години.

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

Да се съхранява под 30°C.

### **6.5 Данни за опаковката**

Опаковки, съдържащи 20, 28, 30, 84, 98, 100 и 300 таблетки. Два блистера от PVC/Al x 14 таблетки.

Не всички видове опаковки ще бъдат пуснати в продажба.

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

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

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

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals 149 Boulevard Bataille de Stalingrad 69100 Villeurbanne  
Франция

## **8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПАРАЛЕЛЕН ВНОС:**

"Беста Мед" ЕООД, ул. "Кънчо Скорчев" №8, 5350 Трявна, България

## **9. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9700298

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

15.05.1997/02.02.2015

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

