

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КИАРЕСТА 1 mg филмирани таблетки
KYARESTA 1 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg анастрозол (*anastrozole*).
Помощни вещества: Всяка таблетка съдържа 93 mg лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Описание: Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Лечение на напреднал карцином на гърдата при жени в постменопауза. Не е доказана ефективност при пациентки, отрицателни за естрогенови рецептори, освен ако преди това не са имали положителен клиничен отговор към тамоксифен.
- Адювантно лечение при постменопаузални жени, които са с инвазивен ранен карцином на гърдата и позитивни хормонални рецептори.
- Адювантно лечение на ранен карцином на гърдата при постменопаузални жени с позитивни хормонални рецептори, които са получавали 2 до 3 години адювантна терапия с тамоксифен или не са могли да бъдат лекувани с тамоксифен, поради опасност от случаи на тромбемболия или аномалии на матката.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни (включително пациентки в напреднала възраст): Една таблетка Киареста от 1 mg се приема перорално веднъж дневно. При заболяване в ранен стадий се препоръчва 5 години продължителност на лечението.

Деца: Не се препоръчва употребата на анастрозол при деца.

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

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

4.3. Противопоказания

Киареста е противопоказан при:

- пременопаузални жени;
- бременност или кърмене;
- пациентки с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-нисък от 20 ml/min);
- пациентки с умерено до тежко увредена чернодробна функция;
- пациентки с известна свръхчувствителност към анастрозол или към някое от помощните вещества, посочени в точка 6.1.;

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20120509
Разрешение №	26/МВ/МР-40383
Одобрение №	09-02-2010



Естроген-съдържащи препарати не трябва да бъдат прилагани едновременно с Киареста, тъй като те ще блокират фармакологичното му действие.

Едновременното прилагане на Киареста с тамоксифен (виж точка 4.5.)

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Анастрозол не се препоръчва за употреба при деца, тъй като безопасността и ефикасността не са установени при тази група пациенти.

Менопаузата трябва да се установи биохимично при всяка пациентка, при която има съмнение за хормоналния статус. Няма данни за безопасното приложение на анастрозол при пациентки със средно тежко и тежко чернодробно увреждане или тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс по-нисък от 20 ml/min).

Жени с остеопороза или с риск от остеопороза, трябва да изследват плътността на костите си чрез костна денситометрия, напр. DEXA-сканиране, в началото на лечението и на редовни интервали след това. Лечението или профилактиката на остеопорозата трябва да се започнат, когато е необходимо, и внимателно да се проследят.

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

Тъй като анастрозол понижава нивата на циркулиращия естроген, може да предизвика понижаване на костната минерална плътност. Не са налични достатъчни данни за ефекта на бифосфонатите върху загубата на костно вещество, предизвикано от анастрозол или тяхната роля, когато се използват профилактично.

Този продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този продукт.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клинични изпитвания с антипирин и циметидин показват, че анастрозол не инхибира значимо метаболизма на веществата, които са метаболизирани чрез P450.

Данни от клиничните изпитвания относно сигурността на анастрозол не са показали никакви клинично значими взаимодействия с предписаните лекарства.

Съдържащите естроген лекарства не трябва да бъдат прилагани едновременно с анастрозол, тъй като това може да намали фармакологичното му действие.

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

4.5. Фертилитет, бременност и кърмене

Анастрозол е противопоказан при бременни жени и кърмачки.

4.6. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции



Следващата таблица представя нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания, пост-маркетингови проучвания и спонтанни доклади. Ако не е указано друго, честотата е изчислена от броя на нежеланите реакции, докладвани в голямо фаза III проучване, проведено при 9366 постменопаузални жени с операбилен карцином на млечната жлеза, получавали адювантна терапия в продължение на 5 години (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination [ATAC] проучване).

Нежеланите реакции са класифицирани по честота с помощта на с помощта на MedDRA конвенцията: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни). Най-често докладваните нежелани реакции са главоболие, горещи вълни, гадене, обрив, артралгия, скованост на ставите, артрит и астения.

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции по системно-органен клас и честота

Нежелани лекарствени реакции по СОК и честота		
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия Хиперхолестеролемия
	Нечести	Хиперкалцемиа (с или без увеличение на паратироидния хормон)
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Сомнолентност Синдром на карпалния канал*
Съдови нарушения	Много чести	Горещи вълни
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Диария Повръщане
Хепато-билиарни нарушения	Чести	Повишаване на алкалната фосфатаза, аланинаминотрансферазата и аспартатаминотрансферазата
	Нечести	Повишаване на гама-GT и билирубина Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив
	Чести	Оредяване на косата (алопеция) Алергична реакция
	Нечести	Уртикария
	Редки	Еритема мултиформе Анафилактоидна реакция Кожен васкулит (включително няколко случая на Henoch-Schönlein)**
	Много редки	Синдром на Stevens-Johnson Ангиодем
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Атралгия/Скованост на ставите Артрит Остеопороза
	Чести	Костна болка Миалгия
	Нечести	Щракащ пръст
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Сухота във влагалището Вагинално кървене ***
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Астения



* Съобщения за Синдром на карпалния канал са съобщавани при по-голям брой пациенти в клинични проучвания, получаващи терапия с анастрозол, отколкото при тези, получаващи тамоксифен. Въпреки това, повечето от тези събития възникват при пациенти с идентифицируеми рискови фактори за възникване на това състояние.

** Тъй като кожен васкулит и пурпура на Henoch-Schönlein не са наблюдавани при проучването АТАС, тези нежелани реакции могат да бъдат отнесени към категория "редки" ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$) въз основа на най-голямата приблизително оценена стойност.

*** Вагинално кървене е било наблюдавано често, предимно при пациентки с напреднал карцином на гърдата по време на първите няколко седмици след преминаване от хормонална терапия към лечение с анастрозол. Ако кървенето персистира, трябва да се помисли за допълнителна оценка на състоянието.

Следващата таблица представя честотата на предварително определени нежелани събития в проучването АТАС след медиана на периода на проследяване от 68 месеца, независимо от причинно-следствената връзка, наблюдавани при пациенти получаващи проучваното лечение и до 14 дни след прекратяване на проучваната терапия.

Таблица 2 Предварително определени събития в АТАС проучването

Нежелани събития	Анастрозол (N=3092)	Тамоксифен (N=3094)
Гореци вълни	1104 (35.7%)	1264(40.9%)
Болка / скованост в ставите	1100 (35.6%)	911 (29.4%)
Промени на 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 Коулс	133 (4.3%)	91 (2.9%)
- Китка / фрактура на Коулс	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%)
- Ангина пекторис	71 (2.3%)	51 (1.6%)
- Инфаркт на миокарда	37(1.2%)	34(1.1%)
- Нарушения на коронарната артерия	25 (0.8%)	23 (0.7%)
- Исхемия на миокарда	22 (0.7%)	14 (0.5%)
Вагинална секреция	109 (3.5%)	408(13.2%)
Венозен тромбоемболичен инцидент	87(2.8%)	140(4.5%)
Дълбоки венозни тромбоемболични инциденти, включително PE	48(1.6%)	74 (2.4%)
Цереброваскуларни исхемични инциденти	62 (2%)	88 (2.8%)
Ендометриален карцином	4 (0.2%)	13(0.6%)

Честота на фрактурите от 22 на 1000 пациенти/годишно и 15 на 1000 пациенти/годишно е наблюдавана в групите, съответно на анастрозол и тамоксифен, след проследяване средно 68



месеца. Наблюдаваната честота на фрактурите за анастрозол е подобна на честотата, наблюдавана във възрастовата група на постменопаузалната популация. Честотата на остеопороза е 10,5% при пациенти, лекувани с анастрозол и 7,3% при пациенти, лекувани с тамоксифен.

Не е определено дали честотите на фрактури и остеопороза, наблюдавани в АТАС при пациенти на терапия с анастрозол отразяват протективен ефект на тамоксифен, специфичен ефект на анастрозол, или и двете.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Клиничният опит със случайно предозиране е ограничен. При изследване анастрозолът е показал много ниска остра токсичност.

Клиничните изпитвания са провеждани с различни дози анастрозол, доза от 60 mg, прилагана на здрави доброволци - мъже и до 10 mg дневно, при жени в постменопауза, прилаган при напреднал карцином на гърдата; тези дозировки са понасяни добре. Не е установена единична доза Киареста, която да предизвика живото-застрашаващи симптоми.

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

При лечение на предозирането трябва да се има предвид възможността да са били приети и други медикаменти.

За намаляване на абсорбцията може да се направи промивка на стомаха, последвана от даване на активен въглен (абсорбент) или даване само на активен въглен.

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ензимни инхибитори;

АТС код: L02B G03

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Анастрозол е мощен и високо селективен нестероиден ароматазен инхибитор. При постменопаузални жени, естрадиолът се произвежда предимно чрез превръщане на андростендиона в естрон с помощта на ензимния комплекс ароматаза в периферните тъкани. След това естронът се превръща в естрадиол. Доказано е, че намаляването на нивата на циркулиращия естрадиол оказва благоприятно въздействие при жени с карцином на гърдата. При постменопаузални жени дневна доза от 1 mg анастрозол е довела до потискане на естрадиола над 80 %, което е доказано чрез високочувствителен метод.



Анастрозол не притежава прогестогенна, андрогенна или естрогенна активност.

Дневна доза анастрозол до 10 mg няма ефект върху секрецията на кортизол или алдостерон, измерени преди и след обичайното стимулиране на АКГХ. Поради това не е необходимо заместително лечение с кортикостероиди.

Клинична ефикасност и безопасност

Напреднал карцином на гърдата

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

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

При проучване 1033IL/0030 е установено, че анастрозол има статистически значимо превъзходство пред тамоксифен за времето до прогресиране на тумора (риск коефициент [HR] 1,42, 95% конфиденциални интервали (CI) [1,11,1,82]. Средното време до прогресиране е 11,1 и 5,6 месеца за анастрозол и тамоксифен съответно (p = 0,006); степента на обективно повлияване на тумора е подобна за анастрозол и тамоксифен. Обективното повлияване на тумора и времето до прогресия на тумора, наблюдавани в проучване 1033DL/0027 са подобни за анастрозол и тамоксифен. Резултатите от вторичните цели са в подкрепа на резултатите от целите за първична ефикасност. В двете проучвания честотата на смъртните случаи е твърде малка, за да се направи общо заключение за разликите в преживяемостта.

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

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

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

При голямо клинично изпитване фаза III, проведено на 9366 жени в постменопауза с операбилен карцином на гърдата, лекувани в продължение на 5 години, анастрозол показва статистически значимо превъзходство в сравнение с тамоксифен по отношение на свободната от заболяване преживяемост. Още по-благоприятни са резултатите наблюдавани по отношение на преживяемостта, свободна от заболяване при популацията с позитивни хормонални рецептори в полза на анастрозол в сравнение с тамоксифен.

Таблица 3 Резюме от проучването АТАС: Анализ на резултатите след 5-годишно лечение

Показатели за ефективност	Брой събития (честота)			
	Обща популацията на проучването (ITT)		Популация с позитивни хормонални рецептори	
	Анастрозол (N=3125)	Тамоксифен (N=3116)	Анастрозол (N=2618)	Тамоксифен (N=2618)



Преживяемост свободна от заболяване¹	575(18.4)	651 (20.9)	424(16.2)	497(19.1)
Коефициент на риск	0.87		0.83	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.78 до 0.97		0.73 до 0.94	
Вероятност резултатите да са случайни	0.0127		0.0049	
Преживяемост без далечни метастази²	500(16.0)	530(17.0)	370(14.1)	394(15.2)
Коефициент на риск	0.94		0.93	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.83 до 1.06		0.80 до 1.07	
Вероятност резултатите да са случайни	0.2850		0.2838	
Време до рецидив³	402(12.9)	498 (16.0)	282 (10.8)	370(14.2)
Коефициент на риск	0.79		0.74	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.70 до 0.90		0.64 до 0.87	
Вероятност резултатите да са случайни	0.0005		0.0002	
Време до далечна метастаза⁴	324 (10.4)	375(12.0)	226 (8.6)	265(10.2)
Коефициент на риск	0.86		0.84	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.74 до 0.99		0.70 до 1.00	
Вероятност резултатите да са случайни	0.0427		0.0559	
Контралатерален рак	35(1.1)	59(1.9)	26(1.0)	54(2.1)
Коефициент на риск	0.59		0.47	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.39 до 0.89		0.30 до 0.76	
Вероятност резултатите да са случайни	0.0131		0.0018	
Обща преживяемост⁵	411 (13.2)	420 (13.5)	296(11.3)	301 (11.6)
Коефициент на риск	0.97		0.97	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.85 до 1.12		0.83 до 1.14	
Вероятност резултатите да са случайни	0.7142		0.7339	

¹ Преживяемостта, свободна от заболяване включва всички рецидиви и се дефинира като първата поява на локо-регионален рецидив, контралатерален карцином, далечна метастаза или смърт (по каквато и да е причина).

² Преживяемост без метастази се дефинира като първата поява на далечна метастаза или смърт.



(по каквато и да е причина).

³ Времето до рецидив се дефинира като първата поява на локо-регионален рецидив, контралатерален карцином, далечна метастаза или смърт поради карцином на гърдата.

⁴ Времето до далечна метастаза се дефинира като първата поява на далечна метастаза или смърт поради карцином на гърдата.

⁵ Брой пациенти (%), които са починали.

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

При удължаване на проследяването до средно 10 години се установява, че дългосрочното сравнение на терапевтичните ефекти анастрозол и тамоксифен са сходни на тези от предходни анализи.

Адювантно лечение на ранен инвазивен карцином на гърдата при положителни за хормонални рецептори пациентки, третирани с адювантен тамоксифен

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

Таблица 4 ABCSG 8 финал на проучването и резюме на резултатите

ПОКАЗАТЕЛИ ЗА ЕФЕКТИВНОСТ	Брой на случаите (честота)	
	Анастрозол (N = 1297)	Тамоксифен (N = 1282)
Преживяемост, свободна от заболяване	65 (5.0)	93 (7.3)
Коефициент на риск	0.67	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.49 до 0.92	
Вероятност резултатите да са случайни	0.014	
Време до рецидив	36 (2.8)	66 (5.1)
Коефициент на риск	0.53	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.35 до 0.79	
Вероятност резултатите да са случайни	0.002	
Време до локален или отдалечен рецидив	29 (2.2)	51 (4.0)
Коефициент на риск	0.55	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.35 до 0.87	
Вероятност резултатите да са случайни	0.011	
Време до отдалечен рецидив	22 (1.7)	41 (3.2)
Коефициент на риск	0.52	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.31 до 0.88	
Вероятност резултатите да са случайни	0.015	
Контралатерален карцином на гърдата	7 (0.5)	15 (1.2)
Коефициент на риск	0.46	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.19 до 1.13	
Вероятност резултатите да са случайни	0.090	
Обща преживяемост	43 (3.3)	45 (3.5)
Коефициент на риск	0.96	
Двустранен 95% доверителен интервал	0.63 до 1.40	
Вероятност резултатите да са случайни	0.840	



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

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

Минерална плътност на костите

В проучване фаза III/IV (SABRE) 234 жени в постменопауза с ранен карцином на гърдата с рецептори, чувствителни към хормони са лекувани с анастрозол 1 mg дневно и са разпределени в групи с нисък, среден и висок риск от поява на фрактури. Основният параметър на ефикасност е анализ на костната плътност на лумбалните прешлени с помощта на DEXA сканиране. Всички пациенти са на терапия с витамин Д и калций. Пациентите с нисък риск приемат анастрозол монотерапия (n=42), тези със среден риск - анастрозол + ризедронат 35 mg еднократно седмично (n=77) или анастрозол с плацебо (n=77) и тези с висок риск анастрозол плюс ризедронат 35 mg еднократно седмично (n=38). Първичната цел е да се оцени промяната на костна плътност на лумбалните прешлени като се сравни изходното ниво с нивото след 12 месеца.

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

Това проучване предоставя доказателства, че при жени в менопауза с ранен карцином на гърдата, лекувани с анастрозол бифосфонатите са подходящо средство за профилактика на остеопения и остеопороза.

Педиатрична популация

Анастрозол не е показан за употреба при деца и юноши. Ефикасността му не е установена при проучвания сред педиатричната популация (вж. по-надолу). Броят на лекувани деца е много ограничен, за да се направят достоверни заключения за безопасността. Няма налични данни за потенциалните дългосрочни ефекти на лечението с анастрозол при деца и юноши (вж. също точка 5.3).

Европейската Медицинска Агенция не задължава да се подават резултати от проучванията с анастрозол в една или няколко подгрупи на педиатричната популация с нисък ръст вследствие дефицит на растежния хормон (GHD), тестикуларна токсикоза (наследствен гонадотропин независим мъжки преждевременен пубертет), гинекомастия и синдром на McCune-Albright (вж. точка 4.2).

Нисък ръст вследствие дефицит на растежния хормон

В рандомизирано, двойно-сляпо мултицентрово проучване са включени 52 момчета в пубертетна възраст (от 11 до 16 години включително) с дефицит на растежния хормон, които са лекувани в продължение на 12 до 36 месеца с анастрозол 1 mg дневно или плацебо в комбинация с растежен хормон. Само 14 от пациентите на лечение с анастрозол завършват 36 месечното проучване.

Не се наблюдава статистически значима разлика от плацебо на свързаните с растежа параметри, които прогнозираят ръста в зряла възраст, височината и стандартното отклонение на височината и скоростта на израстване. Няма окончателни данни за ръста. Като



лекувани деца е много ограничен, за да се направят достоверни заключения за безопасността, наблюдавана е повишена честота на фрактури и тенденция за понижаване на костната плътност в анастрозол рамото в сравнение с плацебо.

Гонадотропин-независим мъжки преждевременен пубертет

В открито, несравнително, мултицентрово проучване са оценени 14 пациенти от мъжки пол (на възраст от 2 до 9 години) с наследствен гонадотропин-независим мъжки преждевременен пубертет, известно още като тестикуларна токсикога, лекувани с анастрозол и бикалугамид. Първичните цели са оценка на безопасността и ефикасността от схемата на комбинирано лечение в продължение на 12 месеца. Тринадесет от 14 пациента на комбинирана терапия завършват проучването на 12 месец (един отпада от проследяване). Не се наблюдава статистически значима промяна в темпото на растеж след 12 месечно лечение, сравнено с темпото на растеж на 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 на 12 месеца, лекувани с анастрозол 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 лечение с анастрозол 1 mg дневно в сравнение с плацебо по отношение на броя пациенти с намаляване с 50% или повече на общия обем на гърдите.

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

Проучване при синдром на McCune-Albright

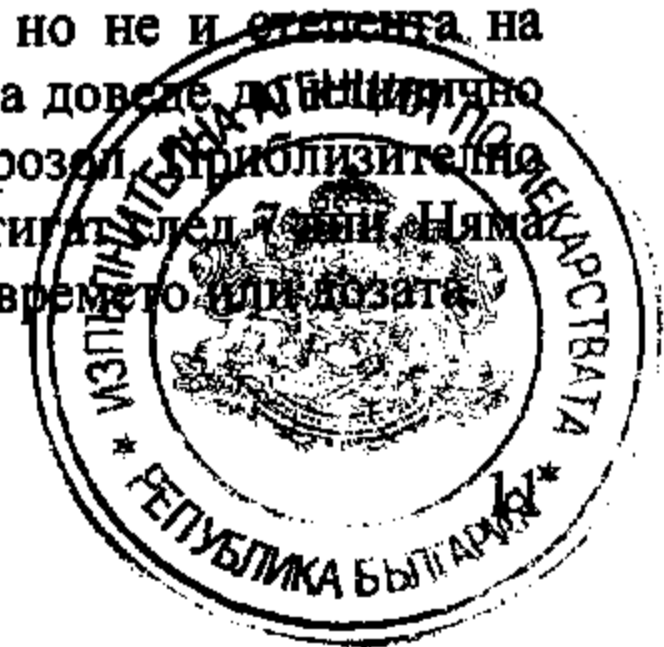
Проучване 0046 е международно, многоцентрово, открито проучване върху 28 момичета (на възраст от 2 до ≤ 10 години) със синдром на McCune-Albright (MAS), при които е приложен анастрозол. Първичната цел на проучването е оценката на безопасността и ефикасността на приложението на анастрозол 1 mg/дневно при пациенти с MAS. Ефикасността от лечението се оценява въз основа на процента пациентки, покриващи дефинираните критерии, свързани с вагинално кървене, костна възраст и скорост на растеж. В резултат на лечението броят на дните с вагинално кървене не се променя статистически значимо. Няма клинично значима промяна в стадията по Танер, средния яйчников обем и средния маточен обем. Не се наблюдава статистически значима промяна в скоростта на увеличаване на костната възраст по време на лечението в сравнение с изходната. Скоростта на растеж (в cm/годишно) статистически значимо намалява ($p < 0,05$) сравнено с изходната стойност (преди лечението) и по време на 12-месечното лечение, като и между изходната стойност (преди лечението) и второто 6-месечие от лечението (от 7-и до 12-ти месец).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на анастрозол е независима от възрастта на постменопаузалните жени.

Абсорбция

Абсорбцията на анастрозол е бърза и максималните плазмени концентрации се достигат до 2 часа след приемането (на гладно). Храната слабо намалява скоростта, но не и степента на резорбция. Не се очаква слабото намаление на скоростта на резорбция да доведе до клинично значим ефект върху равновесните концентрации при приемане на анастрозол. Приблизително 90 до 95 % от плазмените равновесни концентрации на анастрозол се достигат след 7 дни. Няма данни за зависимост на фармакокинетичните параметри на анастрозол от времето или дозата.



Разпределение

Анастрозол се свързва с плазмените протеини само в 40 %.

Биотрансформация

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

Елиминиране

Анастрозол се елиминира бавно с плазмен елиминационен полуживот от 40 до 50 часа. Привидният орален клирънс на анастрозол при доброволци със стабилна чернодробна цироза или бъбречно увреждане е в границите, наблюдавани при здрави доброволци.

Бъбречно или чернодробно увреждане

Привидният клирънс (CL/F) на анастрозол след перорално приложение е приблизително по-нисък при доброволци с необратима 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 здрави 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. Анастрозол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация

При момчета с гинекомастия (10-17 години) през пубертета анастрозол се резорбира бързо, разпределя се широко и се елиминира бавно с полуживот приблизително 2 дни. При момичета (3-10 години) клирънсът на анастрозол е по-нисък, отколкото при по-големите момчета, а експозицията му е по-висока. При момичета анастрозол се разпределя широко и се елиминира бавно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора от популацията, за която продуктът е показан, на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност.

Остра токсичност

В проучвания при животни токсичност се наблюдава само при прилагане на високи дози. В проучвания за остра токсичност при гризачи следната летална доза на анастрозол е била по-висока от 100 mg/kg/ден при перорално приемане и по-голяма от 50 mg/kg/ден при интраперитонеално въвеждане. В проучване за остра токсичност при перорално приложение при кучета, средната летална доза за кучета е била по-висока от 45 mg/kg/ден.



Хронична токсичност

В проучвания при животни нежелани реакции се наблюдават само при прилагане на високи дози. Проучвания за токсичност при многократно приложение са проведени върху плъхове и кучета. При токсичните изследвания не е установена прагова неефективна доза. Ефектите, които са били наблюдавани при ниска доза (1 mg/kg/ден) и при умерени дози (при куче 3 mg/kg/ден и плъх 5 mg/kg/ден) са свързани с фармакологично или ензимно индуцирани свойства на анастрозола и не са съпроводени от токсични или дегенеративни промени.

Мутагенен потенциал

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

Репродуктивна токсичност

В проучване за ефект върху фертилитета на наскоро отбити мъжки плъхове анастрозол е прилаган перорално с водата за пиене в доза 50 или 400 mg/1 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 повлияни негативно и в двете групи, но понижен фертилитет е установен само в групата, получавала анастрозол в доза 400 mg/1. 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 при женски плъхове води до висока честота на развитие на безплодие при дози от 1 mg/kg/дневно и до повишена предимплантационна загуба в дози от 0,02 mg/kg/дневно. Тези ефекти се появяват при приложими клинично дози. Не може да се изключи вероятността за ефект при хора. Тези ефекти са свързани с фармакологичното действие на лекарственото вещество и са напълно обратими и изчезват след 5 – седмичен период на прекратяване на лечението.

Пероралното приложение на анастрозол при бременни плъхове и зайци не предизвиква тератогенни ефекти в дози респективно 1,0 и 2,0 mg/kg/дневно. Наблюдаваните ефекти (хипертрофия на плацентата при плъхове и прекъсване на бременността при зайци) са свързани с фармакологичните свойства на лекарственото вещество.

Преживяването на потомството на плъхове, третирани с анастрозол в дози от и над 0,02mg/kg/дневно (от 17 ден на бременността до 22 ден след раждането) е нарушена. Тези ефекти са свързани с фармакологичните ефекти на веществото върху раждането. Не са наблюдавани странични явления в поведението или репродуктивните възможности на първото поколение, които да бъдат свързани с третирането на майката с анастрозол.

Карциногенен потенциал

Резултатите от двугодишно проучване на онкогенността при плъхове показват нарастване на заболяемостта от чернодробни неоплазми и полипи на тялото на матката при женски и тиреоидни аденоми при мъжки животни само при високи дози (25mg/kg/дневно). Тези промени възникват при доза, която е 100-кратно по-висока от тази, която се приема като терапевтична при хора и се смята, че промените не са от клинично значение за хора, лекувани с анастрозол.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Повидон
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат
Хидроксипропилметилцелулоза
Макрогол 300
Титанов диоксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

60 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30 ° С.

6.5 Данни за опаковката

PVC / алуминиеви блистери

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НЕОЛА ФАРМА ЕООД
Ул. Бяло поле № 17, ет. 3, ап. 8,
София 1618, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20120509

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

10.10.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2017

