# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Анаромат 1 mg филмирани таблетки

Anaromat 1 mg film-coated tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg анастрозол *(anastrozole).*

Помошно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели, филмирани, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с надпис “ANA” и “1” от едната страна.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Анаромат е показан за:

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

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

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

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

*Специални популации*

*Педиатрична популация*

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

*Бъбречно увреждане*

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

При пациенти с тежко бъбречно увреждане Анаромат трябва да се прилага с повишаваневнимание (вж. точка 4.4 и 5.2).

*Чернодробно увреждане*

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

### Начин на приложение

Перорално приложение

## 4.3. Противопоказания

Анаромат е противопоказан при:

* бременни 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

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

Анастрозол не трябва да се прилага едновременно с тамоксифен или естрогени, които могат да понижат фармакологичното му действие (вж. точка 4.5 и 5.1).

Ефект върху минералната плътност на костите

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

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

Чернодробни нарушения

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

Бъбречни нарушения

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

Педиатрична популация

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

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

Помощни вещества

*Лактоза*

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

*Натрий*

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

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

Анастрозол инхибира цитохром Р450 1А2,2С8/9 и ЗА4 изоензими in vitro. Клинични проучвания с антипирин и варфарин показват, че анастрозол прилаган в дози от 1 mg не потиска значимо метаболизма на антипирин и R- и S-варфарин, което означава че едновременното прилагане на анастрозол с други лекарствени продукти е малко вероятно да доведе до клинично значими взаимодействия, медиирани чрез цитохром Р450 - ензимите.

Ензимите, които медиират метаболизма на анастрозол не са идентифицирани.

Циметидин, който е слаб, неспецифичен инхибитор на цитохром Р450 - ензимите не оказва влияние върху плазмените концентрации на анастрозол.

Ефектът на мощните инхибитори е неизвестен.

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

Едновременното приложение на тамоксифен или естроген-съдържащи продукти с анастрозол трябва да се избягва, тъй като това може да понижи фармакологичното му действие (вж. точка 4.4 и 5.1).

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Няма достатъчно данни за приложението на анастрозол при бременни. Проучвания върху животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5. 3). Не е известен потенциалният риск при хора. Анастрозол е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

### Кърмене

Няма данни за използването на анастрозол по време на кърмене. Прилагането на анастрозол е противопоказано по време на кърмене.

### Фертилитет

Ефектите на анастрозол върху фертилитета при хора не е изследван. Проучвания върху животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5. 3).

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

Анаромат не повлиява или повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, по време на лечение с анастрозол са наблюдавани астения и сомнолентност и докато тези симптоми продължават трябва да се внимава при шофиране и работа с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

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

**Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции, разпределени по системо-органнн класове и по честота**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системно-органна класификация** | **Честота** | **Нежелани реакции** |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Чести | АнорексияХиперхолестеролемия |
| Психични нарушения | Много чести | Депресия |
| Нарушения на нервната система | Много чести | Главоболие |
| Чести | СомнолентностКарпал-тунел синдром\* |
| Съдови нарушения | Много чести | Горещи вълни |
| Стомашно-чревни нарушения | Много чести | Гадене |
| Чести | Диария Повръщане |
| Хепатобилиарни нарушения | Честа | Повишени стойности на алкалната фосфатаза, аланинаминотрансферазата или аспартатаминотрансферазата |
| Нечести | Повишени стойности на гама глутамилтрансфераза (ГГT) и билирубин Хепатит |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Много чести | Обрив |
| Чести | АлопецияАлергични реакции |
| Нечести | Уртикария |
| Редки | Еригема мултаформе Анафилактоидни реакцииКожни васкулити (вкл. някои съобщения за пурпура на Henoch-Schonlein\*\* |
| Много редки | Синдром на Stevens-Johnson Ангиоедем |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Много чести | Артралгия/скованост на ставитеАртритОстеопороза |
| Чести | Болки в костите |
| Нечести | Стенозиращ тендосиновит на някой от пръстите на ръцете |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Чести | Сухота на влагалището Вагинално кървене\*\*\* |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Много чести | Астения |

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

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

\*\*\* Вагинално кървене е наблюдавано често, предимно при пациентки с напреднал карцином на гърдата по време на първите няколко седмици след преминаване от хормонална терапия към лечение с анастрозол. Ако кървенето персистира са необходими допълнителни изследвания.

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

прекратяването и.

**Таблица 2. Предварително определени нежелани събития в изпитването АТАС**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Нежелани лекарствени реакции** | **Анастрозол (n=3092)** | **Тамоксифен (n=3094)** |
| Горещи вълни | 1 104(35,7%) | 1 264 (40,9%) |
| Болка/скованост в ставите | 1 100 (35,6%) | 911 (29,4%) |
| Промени в настроението | 597 (19,3%) | 554 (17,9%) |
| У мора/астения | 575 (18,6%) | 544 (17,6%) |
| Гадене и повръщане | 393 (12,7%) | 384 (12,4%) |
| Фрактури | 315(10,2%) | 209 (6,8%) |
| Фрактури на прешлени, бедрото или китката/фрактури на Colles | 133 (4,3%) | 91 (2,9%) |
| Китка/фрактури на Colles | 67 (2,2%) | 50 (1,6%) |
| Фрактури на прешлени | 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 (10,23%) |
| Исхемична болест | 127 (4,1%) | 104(3,4%) |
| Ангина пекторис | 71 (2,3%) | 51(1,6%) |
| Инфаркт на миокарда | 37 (1,2%) | 34(1.1%) |
| Увреждане на коронарната артерия | 25 (0,8%) | 23 (0,7%) |
| Миокардна исхемия | 22 (0,7%) | 14 (0,5%) |
| Вагинална секреция | 109 (3,5%) | 408 (13,2%) |
| Венозен тромбоемболичен инцидент | 87 (2,8%) | 140 (4,5%) |
| Дълбоки венозни тромбоемболични инциденти, вкл. белодробна емболия | 48 (1,6%) | 74 (2,4%) |
| Исхемични цереброваскуларни инциденти | 62 (2,0%) | 88 (2,8%) |
| Ендометриален карцином | 4 (0,2%) | 13 (0,6%) |

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

Не е установено дали честотата на фрактурите и появата на остеопороза при пациентки на анастрозол от проучването АТ АС отразяват превантивния ефект на тамоксифен, специфичния ефект на анастрозол или и двете.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул.,Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

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

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

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група: Ензимни инхибигори, АТС код: L02BG03**

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Анастрозол е мощен и високо селективен нестероиден ароматазен инхибитор. При жени впостменопауза естрадиол се продуцира главно от превръщането на андростенедион в естрон посредством ароматазен ензимен комплекс в периферните тъкани. Впоследствие естронът се превръща в естрадиол. Намаляването на концентрацията на циркулиращия естрадиол има благоприятен ефект у жени с карцином на гърдата. При използване на високочувствителни методи е установено, че при жени в постменопауза, анастрозол в дневна доза 1 mg, води до супресия на естрадиол в повече от 80%.

Анастрозол не притежава прогестогенна, андрогенна или естрогенна активност.

Дневни дози анастрозол до 10 mg нямат ефект върху кортизоловата или алдостероновата секреция, измерени преди и след стандартни тестове за АСТН, поради което не се налага допълнителен прием на кортикоиди.

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 (рисков 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 (р = 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 1033IL/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 прогресия и на преживяемост. В двете проучвания не се установява статистически значима разлика в терапевтичните повлияване по отношение на параметрите за ефикасност.

*Адювантнатерапия на ранен инвазивен карцином на гърдата при пациенти с чувствителни към хормони рецептори*

При голямо клинично проучване фаза III, проведено при 9366 жени в постменопауза с операбилен рак на гърдата, лекувани в продължение на 5 години, анастрозол е показал статистически значимо превъзходство, в сравнение с тамоксифен, по отношение на преживяемостта без заболяване. Още по-благоприятни са резултатите, наблюдавани по отношение на преживяемостта без заболяване при популацията с позитивни хормонални рецептори в полза на анастрозол в сравнение с тамоксифен.

**Таблица 3. Резюме на параметрите на проучването АТАС: анализ на резултатите след 5 годишна терапия**

|  |  |
| --- | --- |
| **Показатели за ефективност** | **Брой събития (честота)** |
| **Обща популация на проучването (ITT) с намерение да се лекува** | **Популация с позитивни хормонални рецептори** |
| **анастрозол (N=3125)** | **тамоксифен (N=3116)** | **анастрозол (N=2618)|** | **тамоксифен (N=2598)** |
| **Преживяемост, свободна от заболяванеa** | 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 |
| р-стойности | 0,0127 | 0,0049 |
| **Преживяемост без далечни метастазиb** | 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 |
| р-стойности | 0,2850 | 0,2838 |
| **Време до рецидивc** | 402 (12,9) | 498 (16,0) | 282 (10,8) | 370 (14,2) |
| Коефициент на риск | 0.79 | 0.74 |
| Двустранен 95% интервал на доверителност | 0,70 до 0,90 | 0,64 до 0,87 |
| р-стойности | 0,0005 | 0,0002 |
| **Време до далечна метастазаd** | 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 |
| р-стойности | 0,0427 | 0,0559 |
| **Нов карцином на контралатералната гърда** | 35 (1,1) | 59 (1,9) | 26 (1,0) | 54 (2,1) |
| Съотношение | 0,59 | 0,47 |
| Двустранен 95% доверителен интервал | 0,39 до 0,89 | 0,30 до 0,76 |
| р-стойности | 0,0131 | 0,0018 |
| **Обща преживяемостe** | 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 |
| р-стойности | 0,7142 | 0,7339 |

aПреживяемост свободна от заболяване включва всички рецидиви и се дефинира като първата поява на локо-регионален рецидив, нов контралатералеи рак, далечен рецидив или смърт (по каквато и да е причина).

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

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

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

е 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 е чувствителни хормонални рецептори. По време на проучването лечението в това рамо е прекратено.

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

*Адювантна терапия наранен инвазивен карцином на гърдата при пациенти с хормоно чувствителни рецептори третирани на адювантна терапия с тамоксифен*

Във фаза 111 клинично проучване ABCSG 8, проведено при 2579 жени с постменопауза и ранен карцином на гърдата с позитивни хормонални рецептори, които са оперирани с или без провеждане на лъчелечение и без провеждане на химиотерапия (вж. по-долу), преминали на лечение с анастрозол след 2 години адювантна терапия с тамоксифен, е налице статистически значимо 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**

|  |
| --- |
| ***ABCSG 8 финал на проучването и резюме на резултатите*** |
| *Финална ефикасност* | ***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 |
| р-стойности | 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 |
| р-стойности | 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 |
| р-стойности | 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 |
| р-стойност | 0,015 |
| **Нов карцином на контралатералната гърда** | 7(0,5) | 15(1,2) |
| Съотношение | 0,46 |
| Двустранен 95% доверителен интервал | 0,19 до 1,13 |
| р-стойности | 0,090 |
| **Обща преживяемост** | 43 (3,3) | 45 (3,5) |
| Коефициент на риск | 0.96 |
| Двустранен 95% доверителен интервал | 0,63 до 1,46 |
| р-стойности | 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, потвърждават тези резултати.

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

*Минерална плътност на костите (BMP)*

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 риседронат 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 прогнозират ръста в зряла възраст, височината и стандартното отклонение на височината и скоростта на израстване. Няма окончателни данни за ръста. Като цяло броят на 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 токсикоза, лекувани с анастрозол и бикалутамид Първичните цели са оценка на безопасността и ефикасността от схемата на комбинирано лечение в продължение на 12 месеца. Тринадесет от 14 пациента на комбинирана терапия завършват проучването на 12 месец (един отпада от проследяване). Не се наблюдава статистически значима промяна в темпото на растеж след 12 месечно лечение, сравнено с темпото на растеж по време на 6-те месеца преди включване в проучването.

*Проучвания за лечение на гинекомастия*

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

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

*Проучване при синдром на McCune-Albright*

Проучване 0046 е международно, многоцентрово, открито проучване върху 28 момичета (на възраст от 2 до ≤ 10 години) със синдром на McCune-Albright (MAS), при които е приложен анастрозол. Първичната цел на проучването е оценката на безопасността и ефикасността на приложението на анастрозол 1 mg/дневно при пациенти с MAS. Ефикасността от лечението се оценява въз основа на процента пациентки, покриващи дефинираните критерии, свързани с вагинално кървене, костна възраст и скорост на растеж. В резултат на лечението броят на дните с вагинално кървене не се променя статистически значимо. Няма клинично значима промяна в стадиите 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 (р<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 максимални плазмени концентрации се достигат до 2 часа след приема (при приемане на гладно). Храната слабо забавя скоростта, но не и степента на резорбцията. Не се очаква слабото забавяне на скоростта на резорбция да доведе до клинично значим ефект върху равновесните плазмени концентрации след прием на еднократна дневна доза. Около 90 до 95% от равновесните плазмени концентрации се достигат след 7 дни. Няма данни за зависимост на фармакокинетичните параметри на анастрозол от времето или дозата.

### Разпределение

Анастрозол се свързва с плазмените протеини само в 40%.

### Биотрансформапия

Анастрозол се метаболизира екстензивно у жени в менопауза, като по-малко от 10% от дозата се екскретира в непроменен вид в урината до 72 часа след приема. Метаболизмът се извършва чрез N-деалкилиране, хидроксилиране и глюкуронизация. Метаболитите се екскретиратпредимно чрез урината. Триазол, главният метаболит в плазмата, не инхибира ароматаза.

### 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 30% 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 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. Анастрозол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2 и 4.4).

Педиатрична популапия

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

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

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

Остра токсичност

В проучвания при животни токсичност се наблюдава само при прилагане на високи дози. В проучвания за остра токсичност при гризачи средната летална доза анастрозол надвишава 100 mg/kg/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 прилагане на високи дози. Проучвания за токсичност при многократно прилагане са провеждани при плъхове и кучета. В проучванията за токсичност на анастрозол не са установени концентрации, при които да не се проявява ефект, но ефектите, наблюдавани при приложение на ниски (1 mg/kg/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 със значима токсичност или дегенеративни промени.

Мутагенен потенциал

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

Репродуктивна токсичност

В проучване за ефект върху фертилитета на наскоро отбити мъжки плъхове анастрозол е прилаган перорално с водата за пиене в доза 50 или 400 mg/1 в продължение на 10 седмици. Измерените средни плазмени концентрации са съответно 44,4 (±14,7) ng/ml и 165 (±90) ng/ml. Показателите за чифтосване са повлияни негативно и в двете групи, но понижен фертилитет е установен само в групата, получавала анастрозол в доза 400 mg/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 на женски плъхове води до висока честота 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 веществото и са напълно обратими след 5-седмичен период без прием на лекарствения продукт.

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

Преживяемостта на плъхове, на чиито майки е прилаган анастрозол в доза 0,02 mg/kg/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 продукта върху родовата дейност. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху поведението или възпроизводството на първото поколение, които биха могли да се отдадат на приложението на анастрозол при майката.

Канцерогенен потенциал

Двугодишно проучване за онкогенен потенциал при плъхове показа повишаване на честотата на чернодробни неоплазми и на стромални полипи на матката при женски плъхове, и на аденоми на щитовидната жлеза при мъжки плъхове - само при високата доза (25 mg/kg/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.

При двугодишно проучване за онкогенен потенциал при мишки се наблюдава развитие на доброкачествени тумори на яйчника и промени в честотата на развитие на лимфоретикуларни неоплазми (по-малко хистеоцитни саркоми при женски мишки и повече смъртни случаи от лимфоми). Смята се, че това са специфични за мишки ефекти от инхибирането на ароматазата и нямат клинично значение за лечението на хора с анастрозол.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД

ул. „Люба Величкова“ № 9,1407 София

България

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Peг. №: 20070082

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

Дата на първо разрешаване: 20 август 2007 г.

Дата на последно подновяване: 06 август 2012 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/03/2021