

Кратка характеристика на продукта - приложение 1
КЪМ РУ 4960, 22.05.2009
Одобрено: М 18/23.04.2009
ИЛПД

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Arimidex 1 mg Film-coated Tablets
Аримидекс 1 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За помощни вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Бяла, кръгла, двойно изпъкнала таблетка с лого върху едната страна и доза върху другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на напреднал карцином на рак 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 рак на гърдата и позитивни хормонални рецептори.

Адювантно лечение на ранен рачна гърдата при постменопаузални жени с позитивни хормонални рецептори, които са получавали 2 до 3 години адювантна терапия с тамоксифен.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни, включително пациентки в напреднала възраст: Една таблетка от 1 mg се приема перорално веднъж дневно.

Деца: Не се препоръчва за употреба при деца. (вж. точка 5.1 и 5.2).



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.

При ранен рак на гърдата, препоръчителното продължение на лечението трябва да бъде 5 години.

4.3. Противопоказания

Аримидекс е противопоказан при:

- * Пременопаузални жени;
- * Бременни и кърмачки;
- * Пациентки с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък от 20 ml/min)
- * Пациентки с умерено до тежко чернодробно увреждане
- * Пациентки с анамнеза за свръхчувствителност към anastrozole или някой от другите помощни вещества отбелязани в секция 6.1.

Естроген-съдържащи препарати не трябва да се прилагат едновременно с Аримидекс, защото те ще анулират фармакологичното му действие.

Едновременно лечение с тамоксифен (виж секция 4.5)

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Аримидекс не се препоръчва за употреба при деца тъй като безопасността и ефикасността не са установени при тази група от пациенти (вж. точка 5.1 и 5.2).

Менопаузата трябва да се установи биохимично при всяка пациентка при която има съмнение за хормоналния статус.

Няма данни за безопасното приложение на Аримидекс при пациентки със средно тежко и тежко чернодробно увреждане или тежко разстройство в бъбречната функция (креатининов клирънс под 20 ml/min).

Жени с остеопороза или с риск от остеопороза трябва да изследват костната си минерална плътност на костите 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 проследяват.



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

Аримидекс понижава нивата на циркулиращия естроген, което може да предизвика понижаване на костната минерална плътност с възможен последващ повишен риск от фрактури. Употребата на бисфосфонати може да спре последваща загуба на костно минерално съдържимо, предизвикана от анастрозол при постменопаузални жени и това може да се вземе предвид.

Този продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми, свързани с непоносимост към галактоза, Lapp-лактазен дефицит или малабсорбция на глюкоза- галактоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

Проучванията на клиничните взаимодействия с антипирин и циметидин показват, че е малко вероятно едновременното прилагане на Аримидекс с други лекарствени продукти да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия, медирирани от цитохром P450.

При прегледа на базата данни от клиничните изпитвания, касаеща безопасността, не са намерени доказателства за клинично значими взаимодействия при пациентки, лекувани с Аримидекс, които са получавали и други често предписвани лекарства. Няма клинично значими взаимодействия с бифосфонати (вж. точка 5.1).

Естроген-съдържащи препарати не трябва да се прилагат едновременно с Аримидекс, защото те ще анулират фармакологичното му действие.

Tamoxifen не трябва да се прилага едновременно с Arimidex, тъй като това може да намали фармакологичното му действие (виж раздел 4.3).

4.6. Бременност и кърмене

Аримидекс е противопоказан за бременни и кърмещи жени.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко е вероятно Аримидекс да наруши способността за шофиране и работа с машини. При употреба на Аримидекс 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



Освен ако не е указано друго, следните категории на честота са изчислени според броя на нежеланите събития, съобщени в голямо фаза III проучване, проведено при 9366 постменопаузални жени с операбилен карцином на млечната жлеза, лекуван 5 години (проучването АТАС).

Честота	Система Орган Клас	Нежелана реакция
Много чести (≥10%)	<i>Съдови</i>	Горещи вълни, предимно леко или умерено изразени
	<i>Общи</i>	Астения, предимно леко или умерено изразена
	<i>Мускулно-скелетни, съединителна тъкан и кости</i>	Болка/скованост в ставите, предимно леко или умерено изразени
	<i>Нервна система</i>	Главоболие, предимно леко или умерено изразено
	<i>Стомашно-чревни</i>	Гадене, предимно леко или умерено изразено.
	<i>Кожна и подкожна тъкан</i>	Обрив, предимно леко или умерено изразен.
Чести (≥1% и ≤10%)	<i>Кожна и подкожна тъкан</i>	Оредяване на косата (алопеция), предимно леко или умерено изразено Алергични реакции
	<i>Стомашно-чревни</i>	Диария, предимно леко или умерено изразена Повръщане, предимно



	<p><i>Нервна система</i></p> <p><i>Хепато-билиарни нарушения</i></p> <p><i>Репродуктивна система и гърди</i></p> <p><i>Метаболизъм и хранене</i></p>	<p>леко или умерено изразено</p> <p>Сомнолентност, предимно леко или умерено изразена</p> <p>Синдром на карпалния канал*</p> <p>Повишаване на алкалната фосфатаза, аланин аминотрансферазата или аспартат аминотрансферазата</p> <p>Сухота във влагалището, предимно леко или умерено изразено</p> <p>Вагинално кървене, предимно леко или умерено изразено**</p> <p>Анорексия, предимно слабо или умерено изразена</p> <p>Хиперхолестеролемия, предимно леко или умерено изразена</p>
<p>Нечести (≥0.1% и <1%)</p>	<p><i>Хепато-билиарни нарушения</i></p> <p><i>Кожа и подкожна тъкан</i></p> <p><i>Мускулно-скелетни, съединителнотъканни и костни</i></p>	<p>Повишение на ГГТ и билирубина</p> <p>Хепатит</p> <p>Уртикария</p> <p>“Щракащ пръст”</p>



Редки ($\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$)	<i>Кожа и подкожна тъкан</i>	Еритема мултиформе Анафилактоидна реакция
Неизвестна честота	<i>Кожа и подкожна тъкан</i>	Синдром на Stevens-Johnson*** Ангиедема***

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

**Вагиналното 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 Arimidex. Ако кървенето персистира, трябва да се помисли за допълнителна оценка на състоянието.

*** Не може да бъде оценено от наличните данни.

Аримидекс понижава нивата на циркулиращия естроген, което може да предизвика понижаване на костната минерална плътност и по-висок риск от фрактури за някои пациенти (вж. точка 4.4). Таблицата по-долу представя честотата на поява на предварително определени нежелани събития от проучването АТАС, независимо от наличието на причинно-следствена връзка между лечението и нежеланото събитие, съобщени от пациентите по време на терапията и до 14 дни след спирането ѝ.

Нежелани лекарствени реакции	Arimidex (N=3092)	Tamoxifen (N=3094)
Горещи 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 Colles	133 (4.3%)	91 (2.9%)
Китка /фрактури на Colles	67 (2.2%)	50 (1.6%)
Фрактури на гръбначния стълб	43 (1.4%)	22 (0.7%)



Бедрени фрактури	28 (0.9%)	26 (0.8%)
Катаракта	182 (5.9%)	213 (6.9%)
Вагинално кървене	167 (5.4%)	317 (10.2%)
Исхемична съдова болест	127 (4.1%)	104 (3.4%)
Ангина пекторис	71 (2.3%)	51 (1.6%)
Инфаркт на миокарда	37 (1.2%)	34 (1.1%)
Нарушение на коронарната артерия	25 (0.8%)	23 (0.7%)
Исхемия на миокарда	22 (0.7%)	14 (0.5%)
Вагинална секреция	109 (3.5%)	408 (13.2%)
Венозен тромбоемболичен 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%)
Рак на ендометриума	4 (0.2%)	13 (0.6%)

Наблюдаваната честота на фрактурите след 68 месеца средносрочно проследяване на резултатите на пациентите на Arimidex и tamoxifen са съответно 22 на 1000 пациенто-години и 15 на 1000 пациенто-години. Наблюдаваната честота на фрактурите при Arimidex е сходна с тази при жените в постменопауза. Не е установено дали честотата на фрактурите и появата на остеопороза при пациентки на anastrozole от проучването АТАС отразяват превантивния ефект на tamoxifen, специфичния ефект на anastrozole или и двете.

Появата на остеопороза е наблюдавана при 10.5% от пациентките лекувани с Arimidex и при 7.3% от пациентките на tamoxifen.

4.9. Предозиране

Клиничният опит със случайно предозиране е ограничен. При изследванията върху животни анастрозолът е показал ниска остра токсичност. Клиничните изпитвания са се провеждали с различни дози на Аримидекс до 60 mg единична доза, прилагана на здрави доброволци - мъже и до 10 mg дневно, прилагани на жени в менопауза с напреднал карцином на гърдата; тези дозировки са се понасяли добре. Не е установена единична доза Аримидекс, която да предизвиква животозастрашаващи симптоми. Няма специфичен антидот при предозиране и лечението трябва да бъде симптоматично.

При лечение на предозирането трябва да се има предвид възможността за приемане на множество лекарствени продукти. Ако пациентката е в съзнание, може да се



предизвика повръщане. Диализата може да бъде от полза, защото Аримидекс 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

АТС код: L02B G03 (Ензимни инхибитори)

Аримидекс е мощен и високо селективен нестероиден инхибитор на ароматазата. 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 рак на гърдата. При постменопаузални жени дневна доза от 1 mg Аримидекс е довела до потискане на естрадиола над 80%, което е доказано чрез високо чувствителна проба.

Аримидекс не притежава прогестагенно, андрогенно или естрогенно действие.

До 10 mg дневна доза Аримидекс не е повлияла секрецията на кортизола или алдостерона, измерена преди и след обичайното стимулиране на АКТХ. Поради това не е необходимо добавяне на кортикостероиди.

Първична адювантна терапия на ранния рак на гърдата

При голямо клинично проучване фаза III, проведено при 9366 жени в постменопауза с операбилен рак на гърдата, лекувани в продължение на 5 години, Arimidex е показал статистически значимо превъзходство в сравнение с tamoxifen по отношение на преживяемостта, свободна от заболяване. Още по-благоприятни са резултатите, наблюдавани по отношение на преживяемостта, свободна от заболяване, при популацията с позитивни хормонални рецептори в полза на Arimidex в сравнение с tamoxifen. Arimidex статистически превъзхожда tamoxifen по отношение на времето до рецидивирание на болестта. Превъзходството на Arimidex е още по-значително и в сравнение с параметъра преживяемост, свободна от заболяване, при двете групи пациенти – обща популация на проучването (ITT) и популацията с позитивни хормонални рецептори. Arimidex превъзхожда tamoxifen и по отношение на времето до поява на далечни метастази. Честотата на поява на контралатерален рак на гърдата е статистически по-ниска в сравнение с tamoxifen. В резултат на 5 годишен период на лечение anastrozole доказва ефективност, сравнима с тази на tamoxifen по отношение на общата преживяемост. Въпреки това, малкият брой смъртни случаи налага събирането на допълнителна информация за по-прецизна оценка на дългосрочната преживяемост на anastrozole.



сравнена с tamoxifen. Периодът на проследяване след 5 годишно лечение в рамките на клиничното проучване АТАС е средно 68 месеца и не е достатъчен за сравнение на дългосрочния ефект след лечение с Arimidex и след лечение с tamoxifen.

Резюме на параметрите от 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	
	Arimidex (N=3125)	Tamoxifen (N=3116)	Arimidex (N=2618)	Tamoxifen (N=2598)
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% интервал на доверителност	0.78 до 0.97		0.73 до 0.94	
Вероятността 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% интервал на доверителност	0.83 до 1.06		0.80 до 1.07	
Вероятността 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% интервал на доверителност	0.70 to 0.90		0.64 to 0.87	
Вероятността 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% интервал на доверителност	0.74 до 0.99		0.70 до 1.00	
Вероятността резултатите да са случайни	0.0427		0.0559	
Нов рак на контралатералната гърда	35 (1.1)	59 (1.9)	26 (1.0)	54 (2.1)
Съотношение	0.59		0.47	
Двустранен 95% интервал на доверителност	0.39 до 0.89		0.30 до 0.76	
Вероятността резултатите да са случайни	0.0131		0.0018	
Обща преживяемост^{1,5}	411 (13.2)	420 (13.5)	296 (11.3)	



Коефициент на риск	0.97	0.97
Двустранен 95% интервал на доверителност	0.85 до 1.12	0.83 до 1.14
Вероятността резултатите да са случайни	0.7142	0.7339

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

2 Преживяемост без далечни 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 рак, далечна метастаза или смърт поради рак на гърдата

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

5 Брой пациенти (%), които са починали

Както при всяка терапия, жените с рак на гърдата и лекуващите им лекари трябва да направят оценка на ползите и рисковете от лечението.

Когато Arimidex и tamoxifen са били прилагани едновременно, ефективността и безопасността са били подобни на лечението само с tamoxifen, независимо от статуса на хормоналния рецептор. Точният механизъм на това още не е ясен. Не се счита, че това се дължи на намаление на степента на потискане на естрадиола, получавана с Arimidex.

Адювантна терапия на ранен рак на гърдата за пациенти третирани с адювантен тамоксифен

Във фаза III клинично проучване ABCSG 8 проведено при 2579 постменопаузални жени с ранен рак на гърдата с позитивни хормонални рецептори, преминали на Arimidex 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.

Времето до рецидив, времето до локален или отдалечен рецидив и времето до отдалечен рецидив потвърждават статистическото предимство на Arimidex, в съгласие с резултатите от преживяемостта, свободна от заболяване. Рискът от контралатерален рак на гърдата беше много нисък при двете терапевтични групи с числено предимство за Arimidex. Общата преживяемост беше сходна за двете групи.

ABCSG 8 финал на проучването и резюме на резултатите

Финална Ефикасност	Брой на Случаите (честота)	
	Arimidex (N=1297)	Tamoxifen (N=1282)
Преживяемост, свободна от заболяване	65(5.0)	93(7.3)



ABCSG 8 финал на проучването и резюме на резултатите

Финална Ефикасност	Брой на Случаите (честота)	
	Arimidex (N=1297)	Tamoxifen (N=1282)
Коефициент на риск	0.67	
Двустранен 95% интервал на доверителност	0.49 до 0.92	
р-стойност	0.014	
Време до рецидив	36(2.8)	66(5.1)
Коефициент на риск	0.53	
Двустранен 95% интервал на доверителност	0.35 до 0.79	
р-стойност	0.002	
Време до локален или отдалечен рецидив	29(2.2)	51(4.0)
Коефициент на риск	0.55	
Двустранен 95% интервал на доверителност	0.35 до 0.87	
р-стойност	0.011	
Време до отдалечен рецидив	22 (1.7)	41(3.2)
Коефициент на риск	0.52	
Двустранен 95% интервал на доверителност	0.31 до 0.88	
р-стойност	0.015	
Нов рак на контралатералната гърда	7(0.5)	15(1.2)
Съотношение	0.46	
Двустранен 95% интервал на доверителност	0.19 до 1.13	
р-стойност	0.090	
Обща преживяемост	43(3.3)	45(3.5)
Коефициент на риск	0.96	
Двустранен 95% интервал на доверителност	0.63 до 1.46	
р-стойност	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 Arimidex при тези 3 проучвания беше в съответствие с известния вече профил на безопасност, установен при постменопаузални жени с ранен рак на гърдата с позитивни хормонални рецептори.

Проучване на анастрозол с бисфосфонат ризедронат (SABRE)

Костна минерална плътност

Във фаза III/IV от проучването SABRE 234 постменопаузални жени с ранен карцином на гърдата с позитивни хормонални рецептори са били планирани за лечение с Arimidex и разпределени в ниско-, умерено- и високо рискова група според техния съществуващ риск от възникване на остеопоротична фрактура. Първичният проследяван показател е анализът на костната плътност на лумбалния дял на гръбначния стълб чрез DEXA сканиране. Всички пациентки са получавали лечение с витамин D и калций. Пациентите от групата с нисък риск са получавали само Arimidex (n=42), тези от групата с умерен риск са били рандомизирани на Arimidex плюс ризедронат 35 mg веднъж седмично (N=77) или Arimidex плюс плацебо (N=77), а тези от групата с висок риск са получавали Arimidex плюс ризедронат 35 mg веднъж седмично (N=38). Първичният показател е промяната в костната плътност в лумбалния дял на гръбначния стълб на 12-ия месец спрямо изходните нива.

12-месечният основен анализ показва, че при пациентите с предшестващ умерен или висок риск от фрактури не се наблюдава понижение на костната плътност (оценено костната плътност на лумбалния дял на гръбначния стълб чрез DEXA сканиране), успешно поддържано чрез приложение на Arimidex 1 mg на ден в комбинация с ризедронат 35 mg веднъж седмично. В допълнение, наблюдава се статистически незначимо понижение в костната минерална плътност в групата с нисък ръст, лекувана с Arimidex 1 mg/ ден самостоятелно. Тези резултати се повтарят при вторичния проследяван показател - промяната в общата костна минерална плътност на бедрената кост на 12^{-ия} месец спрямо изходното ниво.

Това проучване предоставя доказателства, че употребата на бисфосфонати трябва да се има предвид при овладяването на вероятна загуба на костно минерално съдържимо при постменопаузални жени с ранен карцином на гърдата, планирани за лечение с Arimidex.

Липиди

В проучването SABRE е налице неутрален ефект върху плазмените липиди при пациентите, лекувани с Arimidex плюс ризедронат.

Педиатрия



Три клинични проучвания са били проведени при педиатрични пациенти (2 при пубертетни момчета с гинекомастия и 1 при момичета със синдром на McCune Albright).

Проучвания при гинекомастия

Проучване 0006 е рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово проучване при 82 пубертетни момчета (на възраст 11-18 години, включително) с гинекомастия с продължителност над 12 месеца, лекувани с Arimidex 1 mg дневно или плацебо до 6 месеца. Не се наблюдава значима разлика между групата на анастрозол 1 mg и тази на плацебо по отношение на броя пациенти с >50% намаление на общия обем на млечната жлеза след 6-месечно лечение.

Проучване 0001 е открито, фармакокинетично проучване с многократно дозиране с Arimidex 1 mg дневно при 36 пубертетни момчета с гинекомастия с давност под 12 месеца. Вторични проследявани показатели са процента пациенти с редукция на изчисления обем на гинекомастията на двете млечни жлези най-малко с 50% спрямо началото (между ден 1 и на 6-я месец от лечението); поносимост и безопасност.

Селектирани са 25 момчета като фармакодинамична субпопулация в това проучване за изучаване на потенциалните ползи от анастрозол. Отбелязано е понижение с 50% или повече на общият обем на млечната жлеза при 55.6% от момчетата (измерено чрез ултразвук) и при 77.8% от момчетата (измерено чрез калипер) като това са данни само от наблюдения без да е направен статистически анализ.

Проучване при синдром на McCune Albright

Проучване 0046 е международно, многоцентрово, отворено, проучване с Arimidex при 28 момичета (на възраст от 2 до 10 години, включително) със синдром на McCune Albright (MAS).

Първичният показател е оценка на безопасността и ефикасността на анастрозол 1 mg дневно при пациенти с MAS. Ефикасността от лечението в проучването е оценена въз основа на процента пациенти, които покриват определени критерии по отношение на вагинално кървене, костна възраст и бързина на растеж.

Не се наблюдават статистически значими промени в честотата на дните с вагинално кървене по време на терапията. Не са наблюдавани клинично значими промени в степен на развитие по скалата на Танер, средния обем на яйчниците или средния обем на матката. Не се наблюдава статистически значима промяна в степента на нарастване на костната възраст по време на терапията в сравнение с изходното ниво. Растежът (в cm за година) е значително намалял (р=0.05).



периода преди начало на лечението до месец 0 и месец 12, както и от периода преди начало на лечението до вторите 6 месеца (от месец 7 до месец 12).

От групата на пациентите с изходно вагинално кървене 28% са получили понижение $\geq 50\%$ на честотата на дните с вагинално кървене по време на лечението; 40% са получили спиране на вагиналното кървене за период от 6 месеца, а 12% са получили спиране на кървенето за период от 12 месеца.

Цялостната оценка на нежеланите лекарствени реакции при деца под 18 години не предизвиква безпокойство за безопасността и поносимостта на лекарствения продукт.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбцията на анастрозол е бърза и максималните серумни концентрации се достигат до 2 часа след приемането (на гладно). Анастрозол се елиминира бавно с време на полуживот от 40 до 50 часа. Храната слабо намалява скоростта, но не и степента на резорбция. Не се очаква слабото намаление на скоростта на резорбцията да доведе до клинически значим ефект върху равновесните концентрации при приемане на Аримидекс таблетки веднъж дневно. 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.

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

При момчета с пубертетна гинекомастия анастрозол се абсорбира бързо, разпределя се широко и се елиминира бавно с полуживот от приблизително 2 дни. Клирънсът на анастрозол е по-нисък при момчетата, отколкото при момчетата, а експозицията е по-висока. Анастрозол при момчетата се разпределя широко и се елиминира бавно с изчислен полуживот приблизително 0.8 дни.

Анастрозол се свързва с плазмените протеини само в 40%.

Анастрозол се метаболизира много добре при жени в менопауза, 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.

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

5.3. Предклинични данни за безопасност от значение за предписващия лекар



Остра токсичност

В проучванията за остра токсичност при гризачи средната летална доза на анастразол беше по-голяма от 100mg/kg/24h при перорално приемане и по-голяма от 50mg/kg/24h при интраперитонеално въвеждане. При проучване за остра токсичност при кучета, средната летална доза за кучета беше по-голяма от 45mg/kg/24h.

Хронична токсичност

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

Мутагенност

Генетични токсикологични проучвания на анастразол са показали, че той няма мутагенно или кластогенно действие.

Репродуктивна токсичност

Оралното въвеждане на анастразол на бременни плъхове и зайци не е причинило тератогенни ефекти в дози до 1.0 и 0.2 mg/kg дневно съответно. Ефектите, които са били наблюдавани (увеличение на плацентата при плъхове и прекъсване на бременността при зайци), са били свързани с фармакологичните свойства на съединението.

Преживяването на потомството на плъхове, третирани с анастразол в дози от и над 0.02mg~kg/ден (от 17 ден на бременността до 22 ден след раждането) беше компрометирано. 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 анастразол.

Карциногенност

Резултатите от двугодишно проучване на онкогенността при плъхове показва 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/ден). 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 пациентките, лекувани с анастрозол.

Резултатите от двугодишно проучване на онкогенността при мишки показаха индукция на доброкачествени овариални тумори и нарушения в заболеваемостта от лимфогретивни неоплазми (по-малко хистиоцитни саркоми при женски и повече смъртни случаи като резултат на 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 пациенти 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

Не са известни

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5. Естество и съдържание на контейнера

28 таблетки – блистер в картонена опаковка.

6.6. Указания за употреба/работа с препарата

Не се налагат специални предпазни мерки.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astra Zeneca Pharmaceuticals AB,
151 85 Södertälje,
Швеция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



9700298

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ

1997-05-15/ 2003-09-19/ 2008-11-10

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ

2009-05-15

