

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рез. № <u>20110050</u>
Разрешение № <u>4-11727</u> , <u>12.01.2011</u>
Обработка №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АНАСТРОЗЕКС 1 mg филмирани таблетки
ANASTROZEX 1 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Анастрозекс съдържа 1 mg анастразол (*anastrozole*) като активна съставка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

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 на жени в постменопауза, които са с инвазивен ранен рак на гърдата и позитивни хормонални рецептори.

Адювантно лечение на ранен рак на гърдата при постменопауза с позитивни хормонни рецептори, които са получавали от две до три 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: Приложението на Анастрозекс при деца не се препоръчва поради липсата на достатъчно данни за безопасността и ефикасността му (вж. точки 4.4 и 5.1).

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

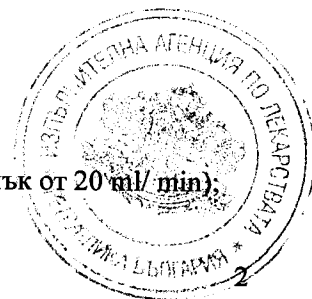
Чернодробно увреждане: Не се препоръчва промяна на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане.

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

4.3 Противопоказания

Анастрозекс 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 активното вещество или към някой от другите помощни вещества отбелязани в точка 6.1.

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

Едновременно лечение с тамоксифен (виж точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Приложението на Анастрозекс при деца не се препоръчва, тъй като не е установена безопасността му и ефикасността му при тази група пациенти (вж. точка 5.1.).

Анастрозекс не трябва да се използва при момчета с дефицит на соматотропен хормон като допълнение към лечението със соматотропен хормон. В основните клинични изпитвания не е демонстрирана ефикасност и не е установена безопасност (вж. точка 5.1.). Тъй като анастразол понижава нивата на естрадиол, Анастрозекс 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.

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

Няма данни за безопасното приложение на Анастрозекс при пациентки със средно тежко и тежко чернодробно увреждане или тежко растройство в бъбречната функция (креатининов клирънс по-малък от 20 ml/ min).

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

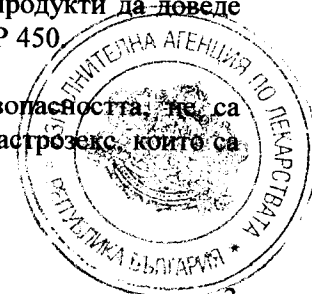
Анастрозекс понижава нивата на циркулиращия естроген, което може да предизвика понижаване на костната минерална плътност с възможен последващ повишен риск от фрактури. Употребата на бисфосфонати може да спре последваща загуба на костно минерално съдържимо, предизвикана от анастразол при постменопаузални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

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

4.5 Взаимодействие 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 Анастрозекс с други лекарствени продукти да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия, медиирани от цитохром P 450.

При прегледа на базата данни от клиничните изпитвания, касаеща безопасността, не са намерени клинично значими взаимодействия при пациентки, лекувани с Анастрозекс, които са получавали други често предписвани лекарства.



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

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

4.6 Бременност и кърмене

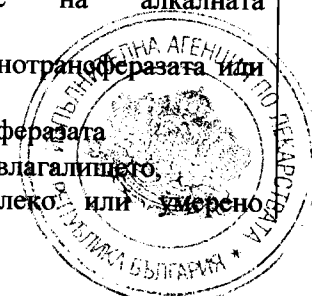
Анастрозекс е противопоказан при бременни и кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко е вероятно Анастрозекс да увреди способността за шофиране и работа с машини. При употреба на Анастрозекс 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

Честота	Система орган клас	Нежелана реакция
Много чести (> 1/10):	<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 умерено изразени
	<i>Нервна система</i>	Главоболие, предимно леко и умерено изразено
	<i>Стомашно-чревни Кожга и подкожна тъкан</i>	Гадене, предимно леко или умерено изразено Обрив, предимно леко или умерено изразен
Чести (>1/100 и < 1/10):	<i>Кожга и подкожна тъкан</i>	Оредяване на косата (алопеция), предимно леко или умерено изразено
	<i>Стомашно-чревни</i>	Алергични реакции Повръщане, предимно леко или умерено изразена; диария, леко или умерено изразена.
	<i>Нервна система</i>	Сомнолентност, Предимно леко или умерено изразена Синдром на карпалния канал *
	<i>Хепато - билиарни нарушения</i>	Повишаване на алкалната фосфатаза, аланин аминотрансферазата или аспартат аминотрансферазата
	<i>Репродуктивна система и гърди</i>	Сухота във влагалището, предимно леко или умерено



	<i>Метаболизъм и хранене</i>	изразено Вагинално кървене, предимно леко или умерено изразено ** Хиперхолестеролемия, предимно леко или умерено изразена
Не чести ($\geq 1/1000$ до $1/100$):	<i>Хепато - билиарни нарушения</i> <i>Кожна и подкожна тъкан</i> <i>Мускулно-скелетни, съединителна тъкан и кости</i>	Повишение на ГТТ и билирубина Хепатит Уртикария “Щракащ пръст”
Редки ($>1/10000$ и $<1/1000$)	<i>Кожна и подкожна тъкан</i>	Еритема мултиформе Анафилактоидна реакция
Неизвестна честота	<i>Кожна и подкожна тъкан</i>	синдром на Стивънс-Джонсън*** Ангиоедема ***

*Съобщения за Синдром на карпалния тунел са съобщавани при по-голям брой пациенти в клинични проучвания, получаващи терапия с Анастрозекс, 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 често, предимно при пациентки с напреднал карцином на гърдата по време на първите няколко седмици след преминаване от хормонална терапия към лечение с Анастрозекс. Ако кървенето персистира, трябва да се помисли за допълнителна оценка на състоянието.

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

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 Анастрозекс 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 Анастрозекс, която да предизвика животозастрашаващи симптоми. Няма специфичен антидот при предозиране и лечението трябва да бъде симптоматично.

При лечение на предозирането трябва да се има предвид възможността за приемане на множество лекарствени продукти. Ако пациентката е в съзнание, може да се предизвика повръщане. Диализата може да бъде от полза, защото Анастрозекс 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

ATC code: L02BG03 (ензимни инхибитори)

Анастрозекс е мощен и високоселективен 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 Анастрозекс е довела до подтискане на естрадиола над 80 %, което е доказано чрез висока чувствителна проба.

Анастрозекс не притежава прогестагенно, андрогенно или естрогенно действие.

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

Първична адювантна терапия на ранния рак на гърдата.

Първият анализ на АТАС клинично изпитване (Анастрозекс, Тамоксифен самостоятелно или в комбинация) показва, че като адювантна терапия на пациентки в менопауза с ранен рак на гърдата, анастразол показва значително превъзходство в сравнение с тамоксифен по отношение на преживяемостта свободна от заболяване. Анастрозекс превъзхожда тамоксифен по отношение на времето до рецидивирание на болестта. Честотата на поява на контралатерален рак на гърдата е статистически по-ниска в сравнение с тамоксифен. В резултат на 4 годишен период на лечение анастразол доказва ефективност сравнима с тази на тамоксифен по отношение на общата преживяемост. Превъзходството на анастразол е още по-значително и в сравнение с параметъра преживяемост свободна от заболяване при двете групи пациенти – популацията с желание да се лекува и популацията с позитивни хормонни рецептори.

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

Ефикасност на анастразол при постменопаузални жени с напреднал карцином на гърдата с метастази във вътрешните органи.

Анастразол е безопасен при продължителна употреба.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбцията на анастразол е бърза и максималните серумни концентрации се достигат до два часа след приемането (на гладно). Анастразол 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 Анастрозекс таблетки веднъж дневно. Приблизително 90 до 95% от плазмените равновесни концентрации на анастразол се достигат след 7 дни. Няма данни за зависимост между фармакокинетичните параметри на анастразол от времето или дозата.



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

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

Анастразол се свързва с плазмените протеини само в 40%.

Анастразол 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 анастразол 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 анастразол при доброволци със стабилна чернодробна цироза или бъбречно увреждане е била в границите, наблюдавани при здрави доброволци.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

В проучванията за остра токсичност при гризачи средната летална доза на анастразол беше по-голяма от 100 mg/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 е по-голяма от 45 mg/ kg/ 24 h.

Хронична токсичност

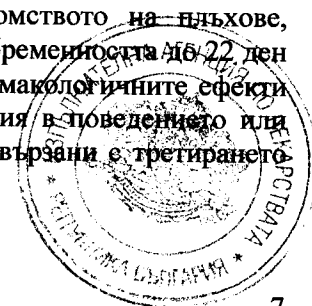
Изследванията на токсичността при многократно приложение са проведени върху плъхове и кучета. При токсичните изследвания не е била установена прагова неефективна доза, но ефектите, наблюдавани при ниските дози (1 mg/kg дневно) и при средните дози (кучета – 3 mg/kg дневно; плъхове- 5 mg/kg дневно), са 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 свързани с фармакологичните свойства на веществото. Преживяването на потомството на плъхове, третирани с анастразол в дози от и над 0,02 mg/kg/на 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 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 (25 mg/kg/ден). Тези промени възникват при доза, която е 100кратно 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 анастразол.

Резултатите от двугодишно проучване на онкогенността при мишки показаха индукция на доброкачествени овариални тумори и нарушения в заболяемостта от лимфоретикуларни 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 анастразол.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Повидон К30
Пречистена вода
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат

Филмирано покритие:

Хипромелоза Е-5
Макрогол 300
Титаниев диоксид
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °С в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Всеки блистер съдържа 14 таблетки. Два блистера са поставени в картонена кутия с листовка за пациента.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
Гр. София 1172, бул.” Г. М. Димитров” №1, България
тел.: +359 2 962 54 54
факс: +359 2 962 703
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември, 2010

