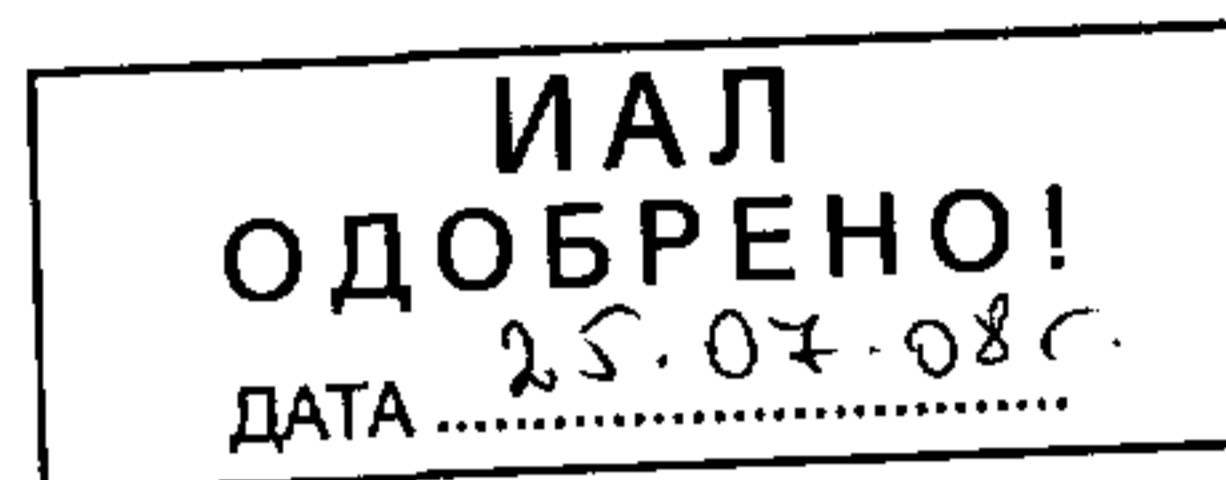


# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Egistrozol® 1 mg film-coated tablets

Егистрозол 1 mg филмирани таблетки



## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1 mg anastrozole.

Помощни вещества:

Всяка таблетка съдържа 93 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки за перорално приложение.

Бели, филмирани, кръгли, биконвексни таблетки, маркирани с "ANA" и "1" от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на напреднал карцином на млечната жлеза при жени в постменопауза. Ефективността на лекарствения продукт при пациентки, негативни за естрогенови рецептори не е доказана, с изключение на тези, които са имали позитивен клиничен резултат при лечение с tamoxifen.

Адювантно лечение на жени в постменопауза с ранен инвазивен карцином на млечната жлеза, които са позитивни на хормонни рецептори.

Адювантно лечение на жени в постменопауза с ранен карцином на млечната жлеза, които са позитивни на хормонни рецептори и са приемали tamoxifen като адювантно лечение в продължение на 2 – 3 години.



## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Възрастни и пациенти в старческа възраст

Една таблетка (1 mg) еднократно дневно.

### Деца

Приложението на anastrozole не се препоръчва при деца.

### Пациенти с бъбречни увреждания

Не се препоръчва намаляване на дозата при пациенти с леки до умерени бъбречни увреждания.

### Пациенти с чернодробни увреждания

Не се препоръчва намаляване на дозата при пациенти с леки чернодробни увреждания.

При карцином на млечната жлеза в ранен стадий, препоръчваната продължителност на лечението е 5 години.

## 4.3 Противопоказания

Anastrozole е противопоказан при:

- Жени преди менопаузата.
- Бременни или кърмачки.
- Пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък от 20 ml/min).
- Пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане.
- Известна свръхчувствителност към anastrozole или към някои от помощните вещества, посочени в т. 6.1.

Лекарства, съдържащи естрогени не трябва да се прилагат едновременно с anastrozole, тъй като те намаляват неговите фармакологични ефекти.

Едновременно приложение на tamoxifen (вижте т. 4.5).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не се препоръчва приложението на anastrozole при деца, тъй като безопасността и ефективността на лекарството не са установени в тази възрастова група.

Настъпването на менопауза трябва да се установи с лабораторни изследвания при всяка пациентка, където има съмнения за това.

Няма данни в подкрепа на безопасното приложение на anastrozole при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, или такива с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс по-малък от 20 ml/min).

При жени с остеопороза или с риск от развитието ѝ, трябва да се изследва минералната костна плътност чрез костна денситометрия, например DEXA сканиране преди започването на лечението, а също и на редовни интервали след това. Лечението или профилактиката на остеопорозата трябва да започнат, ако е подходящо и да се проследяват внимателно.



Няма данни за едновременно приложение на anastrozole и аналози на LHRH. Тази комбинация не трябва да се използва освен в клиничните проучвания.

Тъй като anastrozole намалява нивата на естрогените в плазмата, това може да доведе до намаляване на минералната костна плътност. Понастоящем няма адекватни данни за ефекта на бифосфонатите върху загубата на минерална костна плътност, причинена от приложението на anastrozole, както и за тяхното приложение с цел профилактика.

Това лекарство съдържа лактоза. Пациентите с редките наследствени заболявания галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат това лекарство.

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

Anastrozole инхибира цитохром P450 1A2, 2C8/9 и 3A4 изоензимите *in vitro*, но едно клинично проучване с warfarin върху лекарствени взаимодействия показва, че anastrozole прилаган в дози от 1 mg не потиска значително метаболизма на субстратите на цитохром P450.

Не са открити клинично значими взаимодействия на anastrozole и бифосфонати.

Tamoxifen не трябва да се прилага едновременно с anastrozole защото това може да доведе до намаление на фармакологичните му ефекти (вижте т. 4.3).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма данни за приложение на anastrozole при бременни. Проучвания върху животни показват токсичност върху репродуктивната функция (виж т. 5.3). Не е известен потенциалният риск при хора. Anastrozole е противопоказан при бременни жени.

##### Кърмене

Не е известно дали anastrozole се екскретира в кърмата. Приложението на anastrozole е противопоказано при кърмачки.

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

Малко вероятно е приложението на anastrozole да влоши способността за шофиране и работа с машини. Наблюдавани са обаче слабост и сънливост при приложението му и ако те персистират тези дейности трябва да се извършват с повишено внимание.

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

Изброените по-долу нежелани реакции могат да бъдат много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (не може да се прецени според наличните данни).



#### Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, обикновено леко или средно тежко

Нечести: сънливост, обикновено лека или умерена

#### Гастро-интестинални нарушения

Чести: гадене и диария, обикновено леки или умерени

Нечести: повръщане, обикновено леко или умерено

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: изтъняване на космите и обрив, обикновено леки или умерени

Много редки: еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън и алергични реакции, като ангиоедем, уртикария и анафилаксия

#### Нарушения на мускуло-скелетната система и на съединителната тъкан

Чести: болки/скованост в ставите, обикновено леки или умерени

Тъй като anastrozole намалява нивата на естрогените в плазмата, може да се намали минералната костна плътност, което води до повишен риск от фрактури при някои пациенти (вижте т. 4.4).

#### Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: анорексия, обикновено лека или умерена и хиперхолестеролемия, обикновено лека или умерена

#### Съдови нарушения

Много чести: горещи вълни, обикновено леки или умерени

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: астения, обикновено лека или умерена

#### Хепатобилиарни нарушения

Нечести: повишени гамаглутамилтрансфераза и алкална фосфатаза

Не е намерена причинна връзка за горните нарушения.

#### Нарушения на репродуктивната система и млечната жлеза

Чести: сухота във влагалището, обикновено лека или умерена

Нечести: вагинално кървене, обикновено леко или умерено

Вагинално кървене е наблюдавано в нечести случаи, обикновено при пациенти с напреднал карцином на млечната жлеза, по време на първите няколко седмици след смяната на лечението с хормонни лекарства към anastrozole. Ако кървенето персистира трябва да се направят по-нататъшни изследвания.

По-долната таблица представя честотата на поява на набелязани нежелани реакции в проучването АТАС, независимо от причинната връзка, наблюдавани при пациенти, получаващи лечение, а също и до 14 дни след прекратяването му.



Нежелана реакция	Anastrozole (n=3092)	Tamoxifen (n=3094)
Горещи вълни	1104 (35,7 %)	1264 (40,9 %)
Болки/скованост на ставите	1100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Нарушения в настроението	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Уморяемост/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 гръбнака, бедрото или китката/Colles	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Фрактури на китката/Colles	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Фрактури на гръбначния стълб	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Фрактури на бедрото	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 %)
Миокарден инфаркт	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Увреждания на коронарните артерии	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Исхемия на миокарда	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Вагинално течение	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Венозен тромбоемболичен инцидент	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Дълбоки венозни тромбоемболични инциденти, включително белодробна емболия	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Исхемични цереброваскуларни инциденти	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Карцином на ендометриума	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Честота на фрактурите от 22 на 1000 пациент/години и 15 на 1000 пациент/години се наблюдават за групата на anastrozole и tamoxifen респективно, след средносрочно проследяване на пациентите в продължение на 68 месеца. Наблюдаваната честота на фрактурите след anastrozole е подобна на тази, наблюдавана в същата възраст при жените в пост-менопауза. Не е установено дали честотата на фрактурите и остеопорозата наблюдавана в АТАС при жени, лекувани с anastrozole показва протективен ефект на tamoxifen, специфичен ефект на anastrozole или и двете.

Честотата на развитие на остеопороза е 10,5 % при пациентите лекувани с anastrozole и 7,3 % при пациентите на tamoxifen.

#### 4.9 Предозиране

Има ограничен клиничен опит от случайно предозиране.

При проучвания на животни, anastrozole показва ниска остра токсичност.

Проведени са клинични проучвания с приложение на различни дози anastrozole, достигайки до 60 mg еднократна доза, давана на здрави доброволци – мъже и до 10 mg еднократна доза, давана на жени в пост-менопаузата с напреднал карцином на млечната жлеза, като тези дози са били добре толерирани. Не е установена еднократна доза anastrozole, която да причинява животно-застрашаваща реакция.

Няма специфичен антидот и затова лечението на предозирането е симптоматично.



При лечението трябва да се има предвид, че е възможно приемането на множество лекарства.

Резорбцията може да бъде намалена чрез стомашна промивка, последвана от приложение на активен въглен (като абсорбент) или само на активен въглен.

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

Препоръчва се общоукрепващо лечение, включително мониториране на жизнените функции, както и внимателното наблюдение на пациента.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ензимни инхибитори  
АТС код: L02B G03.

Anastrozole е мощен и високо селективен нестероиден инхибитор на ароматазата. При жени в пост-менопаузата естрадиол се получава главно от превръщането на андростендион в естрон, катализирано от ароматазния ензимен комплекс в периферните тъкани. Естронът след това се превръща в естрадиол. Намаляването на плазмените нива на естрадиол води до позитивен ефект при жени с карцином на млечната жлеза.

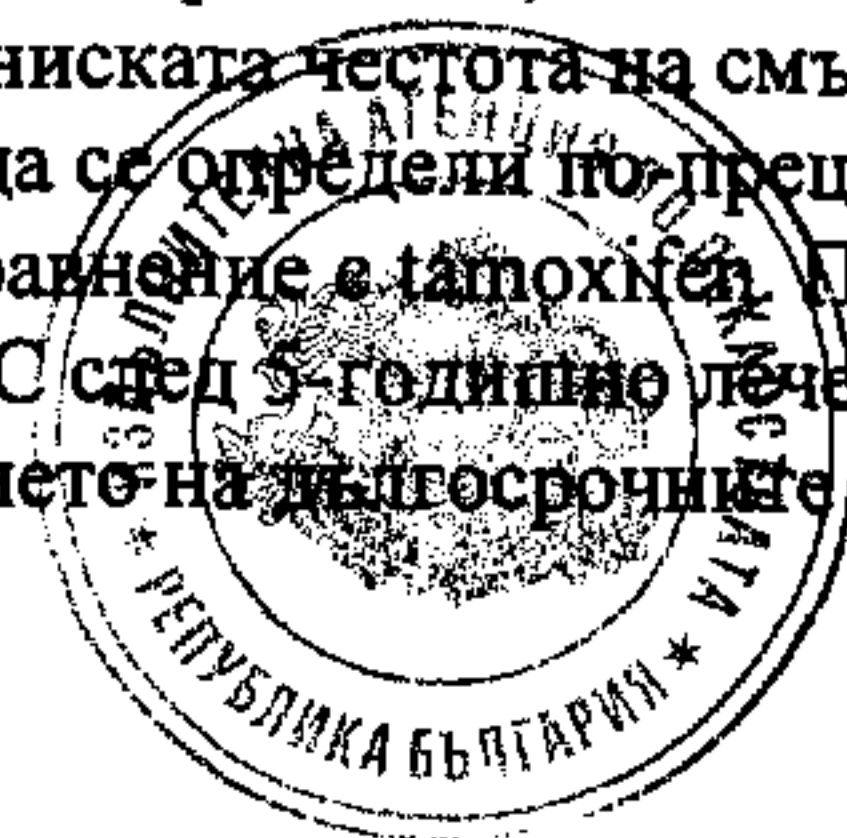
При жени в пост-менопаузата, дневната доза от 1 mg anastrozole води до намаляване на нивата на естрадиола с повече от 80 %, измерено с високо чувствителни методи.

Anastrozole не притежава прогестагенен, андрогенен или естрогенен ефекти.

Дневни дози anastrozole до 10 mg нямат ефект върху секрецията на кортизол или алдостерон, измерена преди и след стандартно изследване с провокация с АСТН. Следователно не е необходима субституция с кортикостероиди.

#### Първично адювантно лечение на карцином на млечната жлеза в ранен стадий

В едно голямо проучване във фаза III, проведено на 9366 жени в пост-менопауза с операбилен карцином на гърдата, лекувани 5 години, anastrozole увеличи статистически значимо преживяемостта свободна от заболяване в сравнение с tamoxifen. Още по-благоприятни са ефектите на anastrozole за преживяемостта свободна от заболяване при пациентки позитивни на хормонни рецептори, отколкото тези на tamoxifen. Anastrozole превъзхожда tamoxifen статистически значимо и в периода до възникване на рецидив. Тази разлика е дори по-голяма отколкото при преживяемостта свободна от заболяване и за жените показани да бъдат лекувани и за тези, позитивни за хормонни рецептори. Anastrozole превъзхожда статистически значимо tamoxifen и по отношение на времето до късните рецидиви. Честотата на възникване на карцином в контралатералната гърда е статистически значимо намалено при приложението на anastrozole в сравнение с това на tamoxifen. След 5-годишно лечение anastrozole е поне толкова ефективен, колкото tamoxifen по отношение на общата преживяемост. Поради ниската честота на смъртност е необходим по-продължителен период на проследяване, за да се определи по-прецизно дългосрочната преживяемост при лечение с anastrozole в сравнение с tamoxifen. При 68 месеца среден период на проследяване в проучването АТАС след 5-годишно лечение, периодът не е достатъчен за да направи възможно сравнението на дългосрочните лечебни ефекти на anastrozole в сравнение с tamoxifen.



Обобщени показатели от АТАС – анализ на завършване на 5-годишното лечение				
Показатели за ефективност	Брой инциденти (честота)			
	Показани за лечение		Позитивни за хормонни рецептори	
	anastrozole (n=3125)	tamoxifen (n=3116)	anastrozole (n=2618)	tamoxifen (n=2598)
Преживяемост свободна от заболяване <sup>a</sup>	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	
Стойност на р	0,0127		0,0049	
Преживяемост без метастази <sup>b</sup>	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	
Стойност на р	0,2850		0,2838	
Време до рецидив <sup>c</sup>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Коефициент на риск	0,79		0,74	
Двустранен 95 % доверителен интервал	0,70 до 0,90		0,64 до 0,87	
Стойност на р	0,0005		0,0002	
Време до далечни метастази <sup>d</sup>	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	
Стойност на р	0,0427		0,0559	
Първичен рак в 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	
Стойност на р	0,0131		0,0018	
Обща преживяемост <sup>a,e</sup>	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	
Стойност на р	0,7142		0,7339	

<sup>a</sup> Преживяемост свободна от заболяване включва всички рецидиви и се определя като първа поява на локално-регионален рецидив, нов контралатерален карцином, далечни метастази или смърт (по всяка причина).

<sup>b</sup> Преживяемост без метастази се определя като първа поява на далечни метастази или смърт (по всяка причина).

<sup>c</sup> Време до рецидив се определя като първа поява на локално-регионален рецидив, контралатерален нов карцином, далечни метастази или смърт в резултат на карцином на гърдата.

<sup>d</sup> Време до далечни метастази се определя като първа поява на далечни метастази или смърт в резултат на карцином на гърдата.

<sup>e</sup> Брой (%) на починали пациенти

Както при всички терапевтични подходи жените с карцином на млечната жлеза и лекуващия лекар трябва да оценят ползата и риска от приложението на това лечение.

При едновременното приложение на anastrozole и tamoxifen ефективността и безопасността са подобни на тези при приложението само на tamoxifen, независимо от статуса на



хормонните рецептори. Не е известен точният механизъм на този факт. Малко вероятно е да се дължи на намаление на степента на потискане на естрадиола поради ефекта на anastrozole.

Адювантно лечение на ранен карцином на гърдата при пациенти, лекувани с tamoxifen адювантно

В едно проучване във фаза III (ABCSG 8) проведено при 2579 жени в пост-менопауза с хормонен рецептор позитивен ранен карцином на гърдата, оперирани, с или без радиотерапия, но без химиотерапия, преминаването към адювантно лечение с anastrozole след 2-годишно адювантно лечение с tamoxifen статистически значимо превъзхожда по отношение на преживяемостта свободна от заболяване, тази при пациентите останали на tamoxifen, след среден период на проследяване от 24 месеца.

Времето до рецидив, времето до локален или далечен рецидив и времето до далечни метастази потвърждават статистическо предимство на anastrozole, в съответствие с резултатите от преживяемостта свободна от заболяване. Честотата на поява на контралатерален карцином е много ниска в двата ръкава на проучването, като има известно предимство за anastrozole. Общата преживяемост е подобна при двете терапевтични групи.

Обобщени показатели от ABCSG 8		
Показатели за ефективност	Брой инциденти (честота)	
	anastrozole (n=1297)	tamoxifen (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	
Стойност на р	0,014	
Време до кой да е рецидив	36 (2,8)	66 (5,1)
Коефициент на риск	0,53	
Двустранен 95 % доверителен интервал	0,35 до 0,79	
Стойност на р	0,002	
Време до локален или далечен рецидив	29 (2,2)	51 (4,0)
Коефициент на риск	0,55	
Двустранен 95 % доверителен интервал	0,35 до 0,87	
Стойност на р	0,011	
Време до далечен рецидив	22 (1,7)	41 (3,2)
Коефициент на риск	0,52	
Двустранен 95 % доверителен интервал	0,31 до 0,88	
Стойност на р	0,015	
Първичен рак в контралатералната гърда	7 (0,5)	15 (1,2)
Коефициент на риск	0,46	
Двустранен 95 % доверителен интервал	0,19 до 1,13	
Стойност на р	0,090	
Обща преживяемост	43 (3,3)	45 (3,5)
Коефициент на риск	0,96	
Двустранен 95 % доверителен интервал	0,63 до 1,46	
Стойност на р	0,840	

Две други по-нататъшни проучвания (GABG/ARNO 95 и ITA), в едното от които пациентите са оперирани и след хемотерапия, а също и комбинираният анализ на ABCSG 8 и GABG/ARNO 95, потвърждават тези резултати.





Профилът на безопасност на anastrozole в тези три проучвания е в съответствие с известния профил, установен при жени в пост-менопаузата с ранен карцином на млечната жлеза, позитивни за хормонни рецептори.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на anastrozole при жени в пост-менопаузата не зависи от възрастта.

Тя не е изучена при деца.

### Резорбция

Резорбцията на anastrozole е бърза, като максимална плазмена концентрация обикновено се постига до два часа след приема (прием на гладно).

Нахранването слабо намалява скоростта, но не и степента на резорбцията. Малката промяна в скоростта на резорбцията не е вероятно да доведе до клинично значим ефект върху равновесните концентрации, при еднократен дневен прием на Egistrzol 1 mg таблетки. Приблизително 90 – 95 % от плазмените равновесни концентрации на anastrozole се постигат след 7 приема. Няма доказателства за зависимост от времето или от дозата на фармакокинетичните параметри на anastrozole.

### Разпределение

Anastrozole е свързан с плазмените протеини само в 40 %.

### Биотрансформация

Anastrozole екстензивно се метаболизира при жени в пост-менопаузата с по-малко от 10 % от дозата екскретирана непроменена с урината за 72 часа след приема.

Anastrozole се метаболизира чрез N-деалкилиране, хидроксилиране и глюкурониране. Метаболитите му се екскретират предимно чрез урината. Триазол, основният метаболит в плазмата и урината, не потиска ароматазата.

### Елиминиране

Anastrozole се елиминира бавно, плазменият му полуживот е 40 до 50 часа.

Намереният му клирънс след перорален прием при доброволци с хронични стабилни чернодробна цироза или бъбречно увреждане е в диапазона на клирънса при здрави доброволци.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания при животни токсичността, свързана с фармакодинамичното действие се наблюдава само при приложение на високи дози.

Нежелани реакции са наблюдавани при проучвания върху репродуктивната функция (намален брой на нормалните бременности и обратим инфертилитет). Тези реакции са свързани с фармакологичния ефект на лекарственото вещество. Диапазонът на безопасност е достатъчен по отношение на клиничните дози.

Не са наблюдавани тератогенни ефекти при плъхове и зайци.

Генетични токсикологични проучвания с anastrozole показват, че той не е нито мутаген, нито кластоген.



В проучвания за карциногенност увеличава честотата на поява на карциноми при плъхове, стромни полипи на матката при женските, а също и тиреоидни аденоми при мъжките животни, при дози 100 пъти надвишаващи терапевтичните. Тези проучвания не се приемат за клинично релевантни.

Едно 2-годишно проучване при мишки за карциногенност показва индукция на доброкачествени овариални тумори и промяна в появата на лимфоретикуларни тумори (по-малко хистиоцитни саркоми при женските животни и повече смърти като резултат от лимфоми). Тези ефекти се разглеждат като присъщи на вида ефекти от инхибирането на ароматазата и не са клинично релевантни.

## **6. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Таблетка

Лактоза монохидрат

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Повидон (К31) (Е1201)

Магнезиев стеарат (Е572)

#### Филмираща обвивка

Макрогол 400

Хипромелоза (Е464)

Титанов диоксид (Е171)

### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни

### **6.3 Срок на годност**

30 месеца.

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

Не се изискват специални условия на съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

PVC/PE/PVDC/Al блистери от 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 или 300 таблетки и болнични PVC/PE/PVDC/Al блистери от 28, 50, 84, 98, 300 или 500 таблетки.

Не всички опаковки ще бъдат пускани на пазара.



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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EGIS Pharmaceuticals PLC  
H-1106, Keresztúri út 30-38.  
BUDAPEST, УНГАРИЯ

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Май 2008 г.

