

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Грижаемостен код разрешение за употреба № 12175/12.02.06г.	
687/13.12.05	<i>Мед</i>

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1 mg anastrozole

За помощни вещества виж Раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филм таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Лечение на напреднал 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 хормонни рецептори.

#### 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.

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 мл/мин)
- \* 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 антагонизират фармакологичното му действие.

Едновременно лечение с тамоксифен (виж секция 4.5)

### 4.4. Предупреждения и предпазни мерки при употреба

Аримидекс не се препоръчва за употреба при деца и пременопаузални жени тъй като безопасността и ефективността не са установени при тази група от пациенти.

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 мл/мин).

Жени с остеопороза или с риск от остеопороза трябва да изследват костната плътност на костите си чрез костна денситометрия, напр. DEXA сканиране, в началото на лечението и на редовни интервали след това. Лечението или профилактиката на остеопорозата трябва да се започнат, когато е необходимо, и внимателно да се 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. Не са налични данни за ефекта на бифосфонатите върху загубата на костно вещество, предизвикано от anastrozole или тяхната роля, когато се използват профилактично.



#### 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 клинически значими лекарствени взаимодействия, медиранни от цитохром P450.

При прегледа на базата данни от клиничните изпитвания, касаеща безопасността, не са намерени доказателства за клинически значими взаимодействия при пациентки, лекувани с Аримидекс, които са получавали и други често предписвани лекарства.

Естроген-съдържащи препарати не трябва да се прилагат едновременно с Аримидекс, защото те ще антагонизират 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 увреди 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 реакции

Много чести (>10%)	Съдови	Горещи вълни, предимно слабо или умерено изразени
Чести (>1% и 10%)	Общи  Мускулно-скелетни, съединителна тъкан и кости Репродуктивна система и гърди  Кожа и подкожна тъкан	Астения, предимно слабо или умерено изразена Болка/скованост в ставите, предимно слабо или умерено изразени Сухота на влагалището, предимно слабо или умерено изразена Изтъняване на космите, предимно слабо или умерено изразено



	Стомашно-чревни  Нервна система	Обрив, предимно слабо или умерено изразен. Гадене, предимно слабо или умерено изразено. Диария, предимно слабо или умерено изразена Главоболие, предимно слабо или умерено изразено
Не чести (>0.1% и <1%)	Репродуктивна система и гърди  Метаболизъм и хранене  Стомашно-чревни  Нервна система	Вагинално кървене, предимно слабо или умерено изразено* Анорексия, предимно слабо или умерено изразена Хиперхолестеролемия, предимно слабо или умерено изразена Повръщане, предимно слабо или умерено изразено. Сънливост, предимно слабо или умерено изразена
Много редки (<0.01%)	Кожа и подкожна тъкан	Еритема мултиформе, Синдром на Stevens-Johnson Алергични реакции, включително ангиоедем, уртикария и анафилаксия

\* Вагиналното кървене е било наблюдавано не често, предимно при пациентки с напреднал рак 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.

Аримидекс понижава нивата на циркулиращия естроген, което може да предизвика понижаване на костната минерална плътност и по-висок риск от фрактури за някои пациенти (виж Раздел 4.4).

Не често се съобщава за повишение на гама-GT и алкалната фосфатаза (>0.1% и <1%). Не е установена причинно-следствена връзка за тези промени.

Таблицата представя честотата на поява на предварително определени нежелани събития от изпитването 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 събития	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 Коулс	133 (4.3%)	91 (2.9%)
Китка /фрактура на Коулс	67 (2.2%)	50 (1.6%)
Фрактури на гръбначния стълб	43 (1.4%)	22 (0.7%)
Бедрени фрактури	28 (0.9%)	26 (0.8%)
Катаракта	182 (5.9%)	213 (6.9%)
Вагинално кървене	167 (5.4%)	317 (10.2%)
Исхемична 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	48 (1.6%)	74 (2.4%)
Цереброваскуларни исхемични 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 пациентогодини и 15 на 1000 пациентогодини. 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 мг единична доза, прилагана на здрави доброволци - мъже и до 10 мг 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

АТС код: L02B G03 (Ензимни инхибитори)

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

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

Аримидекс не притежава гестагенно, андрогенно или естрогенно действие.

До 10 мг 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.



При голямо клинично изпитване фаза III, проведено на 9366 жени в постменопауза с оперируем 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 хормонни 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 – популацията с желание да се лекува и популацията с позитивни хормонни 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)			
	Популация с желание да се лекува		Популация с позитивни хормонни рецептори	
	Arimidex (N=3125)	Tamoxifen (N=3116)	Arimidex (N=2618)	Tamoxifen (N=2598)
Преживяемост свободна от заболяване <sup>1</sup>	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 метастази <sup>2</sup>	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 рецидив <sup>3</sup>	402 (12.9)	498 (16.0)	282 (10.8)	370 (14.2)
Коефициент на риск	0.79		0.74	
Двустранен 95% интервал	0.70 to 0.90		0.64 to 0.87	



на доверителност			
Вероятността резултатите да са случайни	0.0005		0.0002
Време до далечна метастаза <sup>4</sup>	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
Контралатерален рак	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 <sup>1,5</sup>	411 (13.2)	420 (13.5)	296 (11.3)   301 (11.6)
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 (5), 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 хормонния 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.

## 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.

Фармакокинетиката на анастрозол при деца не е изследвана.

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 анастрозол беше по-голяма от 100мг/кг/24h при перорално приемане и по-голяма от 50мг/кг/24h при интраперитонеално въвеждане. При проучване за остра токсичност при кучета, средната летална доза за кучета беше по-голяма от 45мг/кг/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 мг/кг дневно) и при средните дози (кучета - 3 мг/кг дневно; плъхове - 5 мг/кг дневно), са били свързани или с фармакологичните свойства на анастрозол или с индуцирането на ензимна активност и не са били придружени от токсични или дегенеративни промени.

#### Мутагенност

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



## Репродуктивна токсичност

Оралното въвеждане на анастрозол на бременни плъхове и зайци не е причинило тератогенни ефекти в дози до 1.0 и 0.2 мг/кг 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 анастрозол в дози от и над 0.02мг~кг/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 анастрозол.

## 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 (25мг/кг/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 заболяемостта от лимфогенни 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**

Lactose Monohydrate Ph. Eur.  
Povidone Ph. Eur.  
Sodium Starch Glycollate B.P.  
Magnesium Stearate Ph. Eur.  
Hypromellose Ph. Eur.  
Macrogol 300 Ph. Eur.  
Titanium Dioxide Ph. Eur.

### **6.2. Несъвместимости**

Не са познати



**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**

AstraZeneca UK Limited,  
600 Capability Green,  
Luton, LU1 3LU, UK

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9700298

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ**

15 май 1997/ 19 септември 2003

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ**

09 април 2004

