
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anastrozol Bluefish, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 1 mg anastrozolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 93 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Biała, okrągła, dwuwypukła tabletkę o średnicy 6 - 6,2 mm.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Anastrozol Bluefish jest wskazany:

- w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Anastrozol Bluefish u pacjentek dorosłych, w tym w podeszłym wieku, to jedna tabletkę 1 mg raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Anastrozol Bluefish nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest zalecana zmiana dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. W przypadku stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, podczas podawania produktu Anastrozol Bluefish należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest zalecana zmiana dawkowania u pacjentów z łagodną chorobą wątroby. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Anastrozol jest przeznaczony do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Anastrozol Bluefish jest przeciwwskazany:

- u kobiet w ciąży lub karmiących piersią,
- w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Anastrozol nie powinien być stosowany u pacjentek przed menopauzą. W przypadku wątpliwości dotyczących stanu hormonalnego pacjentek należy wykonać oznaczenie stężenia hormonów: hormonu luteinizującego [LH], hormonu stymulującego wydzielanie folikuliny [FSH] i estradiolu w celu potwierdzenia menopauzy. Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania z analogami LHRH.

Należy unikać jednoczesnego stosowania tamoksyfenu lub leków zawierających estrogeny z anastrozolem, ponieważ zmniejsza to jego działanie farmakologiczne (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Wpływ na wysycenie mineralne kości

Anastrozol powoduje zmniejszenie zawartości estrogenów we krwi i może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości. Dlatego u niektórych pacjentek może zwiększyć się ryzyko złamań kości (patrz punkt 4.8).

Kobiety z rozpoznaną osteoporozą lub ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinny mieć wykonane badanie densytometryczne kości przed rozpoczęciem leczenia. Badanie to należy regularnie powtarzać podczas leczenia. Jeżeli istnieją wskazania, należy rozpocząć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i regularnie monitorować ich skuteczność. Należy rozważyć zastosowanie leków specjalistycznych, np. bisfosfonianów, które mogą zahamować utratę minerałów spowodowaną stosowaniem anastrozolu u pacjentek po menopauzie (patrz punkt 4.8).

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Anastrozol nie był badany u pacjentek z rakiem piersi, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentek z niewydolnością wątroby może się zwiększyć ekspozycja na anastrozol (patrz punkt 5.2); podczas stosowania anastrozolu u pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2). Leczenie powinno być oparte na ocenie korzyści i ryzyka u każdej pacjentki.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Anastrozol nie był badany u pacjentek z rakiem piersi, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie zwiększa się ekspozycja na anastrozol (GRF < 30 ml/min., patrz punkt 5.2); u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy anastrozol stosować ostrożnie (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Anastrozol nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

Anastrozol nie powinien być stosowany u chłopców z niedoborem hormonu wzrostu w połączeniu z terapią hormonem wzrostu. W głównym badaniu klinicznym, nie wykazano skuteczności i nie ustalono bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1). Ponieważ anastrozol zmniejsza stężenie estradiolu, anastrozolu nie wolno stosować u dziewcząt z niedoborem hormonu wzrostu jako uzupełnienia leczenia hormonem wzrostu. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży są niedostępne.

Nadwrażliwość na laktozę

Ten lek zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Anastrozol Bluefish zawiera sól.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Anastrozol *in vitro* hamuje aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C8/9 i 3A4. Badania kliniczne z antypiryną i warfaryną wykazały, że anastrozol w dawce 1 mg nie hamował znacząco metabolizmu antypiryny i R- i S-warfaryny, co wskazuje, że jednoczesne podawanie anastrozolu z innymi produktami leczniczymi nie wydaje się spowodować klinicznie istotnych interakcji lekowych z udziałem izoenzymów CYP.

Enzymy biorące udział w procesie metabolizmu anastrozolu nie zostały zidentyfikowane. Cymetydyna, która jest słabym niespecyficznym inhibitorem izoenzymów CYP nie ma wpływu na stężenie anastrozolu w osoczu. Nie jest znany wpływ silnych inhibitorów CYP.

W analizie danych z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku nie stwierdzono występowania interakcji u pacjentek zażywających jednocześnie anastrozol i inne, często stosowane produkty lecznicze. Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji z bisfosfonianami (patrz punkt 5.1).

Należy unikać jednoczesnego stosowania tamoksyfenu lub leków zawierających estrogeny z anastrozolem, ponieważ zmniejsza to jego działanie farmakologiczne (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania anastrozolu u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone u zwierząt wykazały toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Anastrozol jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie ma danych na temat stosowania anastrozolu w okresie karmienia piersią. Anastrozol jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Wpływ stosowania anastrozolu na płodność ludzi nie był badany. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Anastrozol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, podczas stosowania anastrozolu zgłaszano występowanie osłabienia i senności, i jeżeli takie objawy utrzymują się, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgłaszane z badań klinicznych, badań po wprowadzeniu do obrotu lub raportów spontanicznych. Jeżeli nie podano inaczej, wyszczególnione kategorie częstości występowania zostały skalkulowane z działań niepożądanych zaobserwowanych w dużym badaniu 3. fazy [ATAC], prowadzonym u 9 366 pacjentek po menopauzie z operacyjnym

rakiem piersi, leczonych uzupełniająco przez 5 lat (anastrozol, tamoksyfen w monoterapii lub stosowane jednocześnie).

Wymienione poniżej działania niepożądane są uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. System Organ Class – SOC) i częstością zdefiniowaną jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, pokrzywka, bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów, osłabienie.

Tabela 1. Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz częstości

Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz częstości		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Anoreksja Hipercholesterolemia
	Niezbyt często	Hiperkalcemia (z lub bez zwiększenia stężenia hormonu przytarczyc)
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Senność Zespół cieśni nadgarstka* Zaburzenia czucia (w tym parestezje, utrata smaku i zaburzenia smaku)
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka Wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w surowicy
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (gamma-GT) i stężenia bilirubiny w surowicy Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
	Często	Ścieńczenie i przerzedzenie włosów Reakcje alergiczne
	Niezbyt często	Pokrzywka
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy Reakcje anafilaktoidalne Zapalenie naczyń skórnych, w tym przypadki płamicy Henocha-Schönleina**
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle i sztywność stawów Zapalenie stawów Osteoporoza
	Często	Bóle kości

		Ból mięśni
	Niezbyt często	Palec trzaskający
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Suchość pochwy Krwawienia z pochwy***
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Oslabienie

* Przypadki zespołu cieśni nadgarstka zgłaszane były w większej liczbie u pacjentek stosujących anastrozol w trakcie badań klinicznych niż u tych zażywających tamoksyfen. Jednak większość tych przypadków jest zgłaszana u pacjentek posiadających predyspozycje do tego schorzenia.

** Zapalenie naczyń skórnych i przypadki plamicy Henocha-Schönleina nie były obserwowane u pacjentek w badaniu ATAC, dlatego częstość tego zdarzenia można określić jako "rzadko" ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$) w oparciu o najmniej korzystną wartość estymacji punktowej.

*** Krwawienia z pochwy obserwowano często, zwykle u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, podczas pierwszych kilku tygodni po zmianie terapii z hormonalnej na terapię anastrozolem. Jeśli krwawienie się przedłuży należy rozważyć zmianę leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania wstępnie określonych działań niepożądanych dla mediany okresu obserwacji 68 miesięcy w badaniu ATAC, niezależnie od przyczyn, zgłaszanych u pacjentek otrzymujących leczenie w badaniu klinicznym i do 14 dni po zaprzestaniu leczenia w badaniu klinicznym.

Tabela 2. Określone działania niepożądane w badaniu ATAC

Działania niepożądane	Anastrozol (N=3092)	Tamoksyfen (N=3094)
Uderzenia gorąca	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Bóle i sztywność stawów	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Zaburzenia nastroju	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Zmęczenie/osłabienie	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Nudności i wymioty	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Złamania kości	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Złamania kręgow, szyjki kości udowej lub nadgarstka	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Złamania nadgarstka	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Złamania kręgow	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Złamania szyjki kości udowej	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Zaćma	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Krwawienia z pochwy	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Choroba niedokrwienna sercowo-naczyniowa	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Dławica piersiowa	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Zawał mięśnia sercowego	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Zaburzenia dotyczące tętnic wieńcowych	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Niedokrwienie mięśnia sercowego	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Wydzielina z pochwy	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Wszelkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe żył	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Zakrzepica żył głębokich włącznie z zatorowością płucną	48 (1,6%)	74 (2,4%)

Zdarzenia niedokrwienne mózgowo-naczyniowe	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Rak endometrium	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Dla mediany okresu obserwacji 68 miesięcy, w grupie anastrozolu i w grupie tamoksyfenu wskaźniki złamań wynosiły odpowiednio 22 na 1000 pacjento-lat i 15 na 1000 pacjento-lat. Obserwowany wskaźnik złamań w grupie anastrozolu jest podobny do wskaźnika zgłaszanego u pacjentek po menopauzie, w populacjach o podobnym rozkładzie grup wiekowych. Częstość występowania osteoporozy wynosiła 10,5% u pacjentek leczonych anastrozolem oraz 7,3% u pacjentek leczonych tamoksyfenem.

Nie ma danych potwierdzających, że wskaźniki złamań i osteoporozy obserwowane w przeprowadzonym badaniu odzwierciedlają ochronne działanie tamoksyfenu, swoiste działanie anastrozolu, czy też oba wymienione działania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane kliniczne dotyczące przypadkowego przedawkowania są ograniczone. W badaniach u zwierząt anastrozol wykazywał małą ostrą toksyczność.

Badania kliniczne prowadzono z zastosowaniem różnych dawek anastrozolu, u zdrowych ochotników płci męskiej podawano do 60 mg w jednorazowej dawce, a u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, do 10 mg na dobę; te dawki były dobrze tolerowane. Nie ustalono jednorazowej dawki anastrozolu powodującej objawy zagrażające życiu.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania i leczenie musi być objawowe.

W leczeniu przedawkowania należy wziąć pod uwagę, że pacjent mógł zażyć wiele produktów.

U osoby przytomnej można wywołać wymioty.

Ponieważ anastrozol nie jest silnie wiązany z białkami, może być pomocna dializa.

Wskazane jest zastosowanie ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym częstego monitorowania czynności życiowych oraz ścisłej obserwacja pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów

Kod ATC: L02B G03

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Anastrozol jest silnym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest głównie wytwarzany w tkankach obwodowych w wyniku przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron jest następnie przekształcany w estradiol. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi korzystne działanie wywołuje zmniejszenie stężenia krążącego estradiolu. Stosując bardzo czuły test stwierdzono, że u kobiet po menopauzie stosowanie anastrozolu w dawce 1 mg na dobę powoduje zahamowanie wytwarzania estradiolu o ponad 80%.

Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej.

Anastrozol podawany w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu mierzone przed lub po standardowym teście prowokacyjnym hormonu kortykotropowego (ACTH). Dlatego nie jest konieczna suplementacja glikokortykosteroidów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zaawansowany rak piersi

Leczenie zaawansowanego raka piersi u pacjentek po menopauzie jako leczenie pierwszego rzutu

Dwa podobne, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badania kliniczne (badanie 1033IL/0030 i badanie 1033IL/0027) prowadzono w celu zbadania skuteczności anastrozolu w porównaniu z tamoksyfenem w leczeniu pierwszego rzutu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u pacjentek po menopauzie z potwierdzoną lub nieznaną obecnością receptorów dla hormonów płciowych. Wszystkie z 1 021 pacjentek zrandomizowano do grupy otrzymującej 1 mg anastrozolu raz na dobę lub 20 mg tamoksyfenu raz na dobę. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w obu badaniach były: czas do nawrotu guza, odsetek obiektywnych odpowiedzi guza i bezpieczeństwo stosowania.

Pod względem pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu 1033IL/0030 wykazano, że anastrozol miał znaczącą statystycznie przewagę nad tamoksyfenem w zakresie czasu do nawrotu guza (współczynnik ryzyka (HR) 1,42, 95% przedział pewności (CI) [1,11, 1,82] mediana czasu do wznowy 11,1 i 5,6 miesięcy dla anastrozolu i dla tamoksyfenu odpowiednio, $p=0,006$), odsetek obiektywnych odpowiedzi guza był podobny dla anastrozolu i tamoksyfenu. Badanie 1033IL/0027 wykazało, że anastrozol i tamoksyfen wykazały podobny odsetek obiektywnych odpowiedzi guza i czasu do nawrotu guza. Wyniki drugorzędowych punktów końcowych potwierdziły wyniki pierwszorzędowych punktów końcowych. Nieliczne zgony podczas leczenia w obu grupach badanych, nie pozwalają wyciągnąć wniosków na temat różnic w całkowitym przeżyciu.

Leczenie drugiego rzutu zaawansowanego raka piersi u pacjentek po menopauzie

Anastrozol był badany w dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych (badanie 0004 i badanie 0005) u pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, u których nastąpił nawrót po leczeniu tamoksyfenem zarówno zaawansowanego jak i wczesnego raka piersi. Wszystkie z 764 pacjentek zostały zrandomizowane do otrzymania pojedynczej dawki dobowej 1 mg lub 10 mg anastrozolu lub octanu megestrolu w dawce 40 mg cztery razy na dobę. Pierwszorzędowymi zmiennymi skuteczności były czas do nawrotu i odsetek obiektywnych odpowiedzi. Odsetek dłuższych (więcej niż 24 tygodnie) stabilizacji choroby, odsetek nawrotów i przeżyć również podlegały analizie. W obu badaniach nie było znaczących różnic między sposobami leczenia w odniesieniu do parametrów skuteczności.

Wysycenie mineralne kości (ang. Bone Mineral Density, BMD)

W badaniu klinicznym III/IV fazy (Badanie nad zastosowaniem anastrozolu z bisfosfonianami – ryzedronianem [ang. *Study of anastrozole with the bisphosphonate risedronate SABRE*]), 234 kobiety po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, z obecnością receptora estrogenowego w guzie, u których zaplanowano leczenie anastrozolem w dawce 1 mg na dobę zostały zakwalifikowane do grupy małego, umiarkowanego lub dużego ryzyka, zgodnie z występującym u nich ryzykiem złamań niskoenergetycznych. Pierwszorzędowym parametrem skuteczności była analiza gęstości masy kostnej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, przeprowadzona metodą DEXA. Wszystkie pacjentki

otrzymywały leczenie witaminą D i wapniem. Pacjentki w grupie małego ryzyka otrzymywały wyłącznie anastrozol (N=42), pacjentki z grupy umiarkowanego ryzyka były randomizowane do leczenia anastrozolem i ryzedronianem w dawce 35 mg, raz na tydzień (N=77) lub anastrozolem i placebo (N=77), a pacjentki z grupy dużego ryzyka otrzymywały anastrozol i ryzedronian w dawce 35 mg, raz na tydzień (N=38). Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana gęstości kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, po 12 miesiącach w stosunku do wartości w chwili rozpoczęcia badania.

Główna analiza 12 miesięczna wykazała, że u pacjentek ze stwierdzonym wcześniej umiarkowanym do dużego ryzykiem złamań niskoenergetycznych, otrzymujących anastrozol w dawce 1 mg na dobę w połączeniu z ryzedronianem w dawce 35 mg, raz na tydzień, nie wystąpiło zmniejszenie gęstości masy kostnej (oceniane w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, metodą DEXA). Dodatkowo, nieznamiennie statystycznie zmniejszenie BMD obserwowano w grupie małego ryzyka otrzymującej tylko anastrozol w dawce 1 mg na dobę. Wyniki te były jednakowe dla zmiany od początku badania BMD dla całego stawu biodrowego, po 12 miesiącach, tj. drugiej zmiennej służącej do oceny skuteczności.

Wyniki badania dowodzą, że stosowanie bisfosfonianów można rozważyć u kobiet po menopauzie, z wczesnym rakiem piersi, u których planowane jest leczenie anastrozolem, w leczeniu możliwej demineralizacji kości.

Dzieci i młodzież

Anastrozol Bluefish nie jest wskazany do stosowania u dzieci. Nie ustalono skuteczności w badanej populacji dzieci (patrz poniżej). Liczba leczonych dzieci była zbyt mała, aby można było wyciągnąć wiarygodne wnioski na temat bezpieczeństwa stosowania. Brak danych dotyczących możliwości, odległego wpływu leczenia anastrozolem u dzieci i młodzieży (patrz także punkt 5.3).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań z anastrozolem w jednej lub kilku podgrupach pacjentów pediatrycznych z niskim wzrostem, spowodowanym niedoborem hormonu wzrostu (ang. Growth Hormone Deficiency - GHD), testotoksykozą, ginekomastią i zespołem McCune-Albright (patrz punkt 4.2).

Niski wzrost spowodowany niedoborem hormonu wzrostu

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym oceniono 52 chłopców z GHD, w okresie pokwitania (w wieku 11-16 lat włącznie) leczonych przez 12 do 36 miesięcy anastrozolem, w dawce 1 mg/dobę lub placebo jednocześnie z hormonem wzrostu. Tylko 14 pacjentów otrzymujących anastrozol ukończyło 36 miesięczny okres badania.

Nie zaobserwowano różnicy znamiennej statystycznie w porównaniu do placebo dla takich parametrów wzrostu, jak przewidywany wzrost docelowy, wzrost, wzrost SDS (ang. Standard Deviation Score) i szybkość wzrostu. Brak danych o końcowym wzroście. Choć liczbą leczonych dzieci była zbyt mała, aby wyciągnąć wiarygodne wnioski o bezpieczeństwie, w grupie anastrozolu w porównaniu do placebo odsetek złamań był zwiększony i występował trend zmniejszenia gęstości mineralnej kości.

Testotoksykoza

W otwartym, nie-porównawczym, wieloośrodkowym badaniu oceniono 14 pacjentów płci męskiej (w wieku 2-9 lat) z rodzinnym przedwczesnym dojrzewaniem męskim, nazywanym także testotoksykozą, leczonych jednocześnie anastrozolem i bikalutamidem. Celem pierwszorzędownym badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leczenia połączonego, w okresie 12 miesięcy. Trzynastu z 14 włączonych pacjentów ukończyło 12 miesięcy leczenia połączonego (jeden z pacjentów nie odbył obserwacji po zakończeniu badania). Nie stwierdzono znaczącej różnicy we wskaźnikach wzrostu po 12 miesiącach leczenia, w odniesieniu do wartości z okresu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania.

Badania nad ginekomastią

Badanie 0006 to randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe badanie z udziałem 82 chłopców w okresie dojrzewania (w wieku od 11 do 18 lat – włącznie) z ginekomastią trwającą dłużej niż 12 miesięcy, leczonych anastrozolem przez okres do 6 miesięcy, w dawce 1 mg na dobę lub otrzymujących codziennie placebo. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między liczbą pacjentów, u których zmniejszenie całkowitej masy piersi wyniosło 50% lub więcej po 6 miesiącach leczenia, pomiędzy grupą leczoną anastrozolem i otrzymującą placebo.

Badanie 0001 to otwarte badanie nad farmakokinetyką anastrozolu w dawce 1 mg na dobę, podawanej wielokrotnie, przeprowadzone z udziałem 36 chłopców w wieku dojrzewania z ginekomastią trwającą krócej niż 12 miesięcy. Drugorzędowym punktem końcowym było zbadanie odsetka pacjentów, u których doszło do zmniejszenia wyliczonej łącznej objętości obu piersi przynajmniej o 50%, a także tolerancja przez pacjentów i bezpieczeństwo. U 56% (20/36) chłopców, którzy ukończyli 6 miesięcy zaobserwowano zmniejszenie łącznej objętości obu piersi o 50% lub więcej.

Badanie zespołu McCune-Albright

Badanie 0046 to międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte, poznawcze badanie z udziałem 28 dziewcząt (w wieku od 2 do ≤ 10 lat) z zespołem McCune-Albright (ang. MAS). Pierwszorzędowym punktem końcowym było zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa anastrozolu w dawce 1 mg, na dobę u pacjentów z MAS. Skuteczność badanego leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów spełniających wcześniej określone kryteria odnoszące się do krwawień z pochwy, wieku kostnego i szybkości wzrostu. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie zmiany częstości występowania krwawień w czasie leczenia. Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w skali Tannera, średniej objętości jajników lub średniej objętości macicy. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej zmiany wskaźnika zwiększenia wieku kostnego w czasie leczenia w porównaniu do wartości tego wskaźnika w momencie rozpoczęcia badania. Wskaźnik wzrostu (w cm/rok) był znacząco zmniejszony ($p < 0,05$) w 12. miesiącu w porównaniu do okresu sprzed leczenia i w miesiącu 0, a także w okresie drugich 6 miesięcy (miesiące 7. do 12.).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie anastrozolu jest szybkie i maksymalne stężenie w osoczu występuje zwykle w ciągu dwóch godzin od zażycia produktu (na czczo). Pokarm nieznacznie zmniejsza szybkość, ale nie wpływa na stopień wchłaniania. Nie wydaje się, aby niewielka zmiana szybkości wchłaniania miała znaczący klinicznie wpływ na stężenie anastrozolu w osoczu po podawaniu raz na dobę. Po siedmiu dawkach dobowych stężenie anastrozolu w osoczu osiąga około 90 do 95% stężenia w stanie stacjonarnym i kumulacja jest 3 do 4 razy większa. Brak danych świadczących, że parametry farmakokinetyczne anastrozolu zależą od czasu podawania lub dawki.

U kobiet po menopauzie farmakokinetyka anastrozolu nie zależy od wieku.

Dystrybucja

Anastrozol wiąże się z białkami osocza tylko w 40%.

Eliminacja

Anastrozol jest wolno eliminowany, a czas półtrwania eliminacji z osocza wynosi od 40 do 50 godzin. Anastrozol jest wydalany powoli, a jego okres półtrwania w osoczu wynosi 40 do 50 godzin. U kobiet po menopauzie anastrozol jest w znacznym stopniu metabolizowany, mniej niż 10% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 72 godzin od zażycia. Anastrozol ulega metabolizmowi na drodze N-dealkilacji, hydroksylacji i glukuronidacji. Metabolity są wydalane głównie z moczem. Triazol, który jest głównym metabolitem występującym w osoczu, nie hamuje aktywności aromatazy.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Klirens (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym miał wartość w przybliżeniu o 30% mniejszą u ochotników ze stabilną marskością wątroby niż u grupy kontrolnej (badanie 103 3IL/0014). Jednak, u ochotników ze stabilną marskością wątroby stężenia anastrozolu w osoczu były podobne do

obserwowanych u zdrowych ochotników. Stężenia anastrozolu w osoczu obserwowane podczas długoterminowych badań skuteczności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby były nieporównywalne z obserwowanymi u pacjentów bez zaburzeń czynności wątroby.

Klirens (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym nie różnił się u ochotników z ciężką niewydolnością nerek (GFR<30 ml/min) w badaniu 103 3IL/0018 z uwagi na fakt, że anastrozol jest eliminowany głównie przez metabolizm. Stężenia anastrozolu w osoczu obserwowane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w długotrwałych badaniach skuteczności były podobne do obserwowanych u zdrowych ochotników. Anastrozol powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

U chłopców z ginekomastią w okresie pokwitania (10 do 17 lat), anastrozol był szybko wchłaniany, rozlegle dystrybuowany i wydalany powoli, z okresem półtrwania około 2 dni.

Klirens anastrozolu był mniejszy u dziewcząt (3 do 10 lat) niż u starszych chłopców, a ekspozycja większa. U dziewcząt anastrozol był rozlegle dystrybuowany i wydalany powoli.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ostra

W badaniach na zwierzętach toksyczność była obserwowana tylko po zastosowaniu dużych dawek. W badaniach toksyczności ostrej u gryzoni mediana dawki śmiertelnej anastrozolu podawanego doustnie była większa niż 100 mg/kg mc./dobę, a podawanego dootrzewnowo większa niż 50 mg/kg mc./dobę. W badaniach toksyczności ostrej na psach mediana doustnej śmiertelnej dawki była większa niż 45 mg/kg mc./dobę.

Toksyczność przewlekła

W badaniach na zwierzętach toksyczność była obserwowana tylko po zastosowaniu dużych dawek. Badanie toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek anastrozolu przeprowadzono na szczurach i psach. W badaniach toksyczności nie ustalono poziomu niepowodującego szkodliwych działań, natomiast działania obserwowane dla małych (1 mg/kg mc./dobę) i średnich (psy 3 mg/kg mc./dobę; szczury 5 mg/kg mc./dobę) dawek były związane albo z właściwościami farmakologicznymi anastrozolu, albo z jego właściwościami indukowania enzymów i nie towarzyszyły im istotne zmiany toksyczne lub zwyrodnieniowe.

Mutagenność

W badaniach toksyczności genetycznej wykazano, że anastrozol nie działa mutagennie lub klastogennie.

Toksyczny wpływ na rozród

W badaniu nad wpływem na płodność, samcom szczura, odstawionym od karmienia przez samice, podawano doustnie, w wodzie do picia 50 lub 400 mg/l, anastrozolu przez 10 tygodni. Średnie zmierzone stężenie w osoczu wynosiło odpowiednio 44,4 (±14,7) ng/ml i 165 (±90) ng/ml. Wskaźniki łączenia się w pary były niekorzystne w grupach obu dawek, podczas gdy zmniejszenie płodności było oczywiste tylko w grupie otrzymującej dawkę 400 mg/l. Zmniejszenie było przemijające, a wszystkie parametry dotyczące łączenia się w pary i płodności były podobne jak wartości w grupie kontrolnej po okresie 9 tygodni od zakończenia leczenia.

Doustne podanie anastrozolu samicom szczurów w dawce 1 mg/kg mc./dobę wywoływało wysoką częstotliwość bezpłodności, a w dawce 0,02 mg/kg mc./dobę zwiększone straty zarodków przed implantacją. Efekty te występują przy dawkach odpowiadających dawkom klinicznym. Nie można wykluczyć takiego działania u człowieka. Skutki te były związane z właściwościami

farmakologicznymi badanego związku i całkowicie przemijały po 5 tygodniach od zaprzestania jego stosowania.

Doustne podanie anastrozolu ciężarnym samicom szczurów i królików odpowiednio w dawkach 1,0 i 0,2 mg/kg mc./dobę, nie wywoływało zmian teratogennych. Zaobserwowane efekty (powiększenie łożyska u szczurów i niepowodzenie ciąży u królików) związane były z właściwościami farmakologicznymi badanego związku.

Przeżycie miotów szczurów, którym podawano anastrozol w dawkach 0,02 mg/kg mc. i wyższych (od 17 dnia ciąży do 22 dnia *post partum*) było zagrożone. Efekty te związane były z działaniem farmakologicznym anastrozolu w czasie porodu. Brak dających się przypisać stosowaniu anastrozolu u matki działań niepożądanych w odniesieniu do zachowania lub rozrodności pierwszego pokolenia potomstwa.

Rakotwórczość

W 2-letnim badaniu onkogenności na szczurach zaobserwowano wzrost częstości występowania nowotworów wątroby i polipów śluzówki macicy u samic i gruczolaków tarczycy u samców, tylko dla wysokich dawek (25 mg/kg mc./dobę). Zmiany te występowały po dawce odpowiadającej 100-krotnie większej ekspozycji niż dawka terapeutyczna u ludzi. Nie uważa się, by miało to znaczenie kliniczne dla leczenia ludzi z zastosowaniem anastrozolu.

W dwuletnim badaniu onkogenności na myszach stwierdzono indukcję łagodnych guzów jajników i zmianę częstości występowania nowotworów limforetikularnych (mniejsza liczba mięsaków histiocytarnych u samic i większa liczba zgonów spowodowanych chłoniakami). Zmiany te przypisano swoistemu dla myszy skutkowi hamowania aktywności aromatazy i uznano, że nie mają one istotnego znaczenia klinicznego dla leczenia ludzi anastrozolem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Powidon (K30)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Hypromeloza
Makrogol 300
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium.
Wielkości opakowań: 28, 30, 98 i 100 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluefish Pharmaceuticals AB, P.O. Box 49013, 100 28 Stockholm, Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17141

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.06.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.06.2021