

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anastrozol Teva, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg anastrozolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 87 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki powlekana, okrągła, w kolorze białym lub białawym. Na jednej stronie tabletki wytłoczona liczba „93”. Na drugiej stronie tabletki wytłoczony symbol „A10”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Anastrozol Teva jest wskazany w:

- leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego.
- leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego,
- leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego, po 2 do 3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

U pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego, zaleca się hormonalne leczenie uzupełniające przez 5 lat.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. W przypadku stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Anastrozol Teva jest przeznaczony do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie anastrozolu jest przeciwwskazane u:

- kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią,
- pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancje czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Anastrozol Teva 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 folikulin [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 Teva 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 produktu Anastrozol Teva u pacjentek po menopauzie (patrz punkt 4.8).

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt Anastrozol Teva 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 produktu Anastrozol Teva 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 (GFR<30 ml/min., patrz punkt 5.2.); u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek anastrozol należy 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, produktu Anastrozol Teva nie wolno stosować u dziewcząt z niedoborem hormonu wzrostu jako uzupełnienia leczenia hormonem wzrostu. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży są niedostępne.

Substancje pomocnicze

Laktoza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, 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 CYPs 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 produktu Anastrozol Teva 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).

Tamoksyfen oraz leki zawierające estrogeny nie powinny być stosowane jednocześnie z anastrozolem, ponieważ może to zmniejszyć jego działanie farmakologiczne (patrz punkt 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych na temat stosowania anastrozolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Anastrozol jest przeciwwskazany u kobiet w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie ma danych na temat stosowania anastrozolu w okresie karmienia piersią. Anastrozol jest przeciwwskazany u kobiet w okresie karmienia 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

Jest mało prawdopodobne, aby anastrozol zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano jednak przypadki osłabienia i senności wywołanych stosowaniem anastrozolu, jeśli objawy się utrzymują, 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. 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 (badania ATAC)).

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, wysypka, bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów, osłabienie.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Anoreksja Hipercholesterolemia
	Niezbyt często	Hiperkalcemia (ze wzrostem lub bez wzrostu poziomu 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 asparaginianowej (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 (łysienie)

		Reakcje alergiczne
	Niezbyt często	Pokrzywka
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy Reakcja anafilaktoidalna Zapalenie naczyń krwionośnych skóry (włączając przypadki plamicy Henocha-Schönleina)**
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból/sztywność stawów Zapalenie stawów Osteoporoza
	Często	Ból kości Ból mięśni
	Niezbyt często	Palce przeskakujące
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Suchość pochwy Krwawienie 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" ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) 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 przedłuża należy rozważyć zmianę leczenia.

Zamieszczona poniżej tabela przedstawia częstość występowania określonych działań niepożądanych dla mediany okresu obserwacji 68 miesięcy po rozpoczęciu badania ATAC, które, niezależnie od przyczyn, wystąpiły w czasie prowadzenia badania lub do 14 dni po zakończeniu podawania produktu w tym badaniu.

Tabela 2 Określone działania niepożądane w badaniu ATAC

Działania niepożądane	Anastrozol (N=3092)	Tamoksyfen (N=3094)
Uderzenia gorąca	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Ból i (lub) zeszywnienie stawów	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Zaburzenia nastroju	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Zmęczenie i (lub) 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 kręgosłupa, biodra lub nadgarstka / złamania Collesa	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Złamania nadgarstka / złamania Collesa	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Złamania kręgosłupa	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Złamania biodra	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Zaćma	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Krwawienie z pochwy	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Choroba niedokrwienna serca	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Dusznicza bolesna	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%)
Upławy	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Wszelkie żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Zakrzepica żył głębokich, w tym zatorowość płucna	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Zdarzenia niedokrwienne mózgowo-naczyniowe	62 (2%)	88 (2,8%)
Rak endometrium	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Dla mediany okresu obserwacji 68 miesięcy częstość złamań w grupie otrzymującej anastrozol i odpowiednio w grupie otrzymującej tamoksyfen wynosiła 22 na 1 000 pacjento-lat i 15 na 1 000 pacjento-lat. Częstość złamań obserwowana w grupie zażywającej anastrozol była zbliżona do częstości obserwowanej w populacji pacjentek po menopauzie 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 częstość złamań i występowania osteoporozy obserwowana w przeprowadzonym badaniu wskazuje na 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 181C, 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

Doświadczenie kliniczne związane z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego jest ograniczone. Anastrozol wykazywał małą toksyczość ostrą w badaniach z udziałem zwierząt. Prowadzono badania kliniczne z zastosowaniem różnych dawek anastrozolu, wynoszących do 60 mg w dawce pojedynczej podawanej ochotnikom płci męskiej i do 10 mg na dobę podawanych kobietom po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi; dawki te były dobrze tolerowane. Nie ustalono pojedynczej dawki anastrozolu wywołującej objawy stanowiące zagrożenie dla życia. Brak swoistego antidotum na przedawkowanie anastrozolu; należy stosować leczenie objawowe.

W przypadku przedawkowania należy wziąć pod uwagę możliwość, że przyjęte zostały różne rodzaje leków. U osoby przytomnej można wywołać wymioty. Ponieważ anastrozol nie wiąże się w dużym stopniu z białkami, pomocne może być zastosowanie dializy. Wskazane jest ogólne leczenie podtrzymujące, obejmujące między innymi częste monitorowanie czynności życiowych i ścisłą obserwację pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów, kod ATC: L02B G03

Mechanizm działania i aktywność farmakodynamiczna

Anastrozol jest silnym i wysoce wybiórczym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Estradiol u kobiet po menopauzie produkowany jest głównie w tkankach obwodowych w wyniku konwersji androstendionu do estronu za pośrednictwem kompleksu aromatazy. Estron jest następnie

przekształcany w estradiol. Wykazano, że zmniejszenie stężenia estradiolu w krążeniu wywiera korzystne działanie u kobiet chorujących na raka piersi. U kobiet po menopauzie anastrozol przyjmowany w dobowej dawce 1 mg prowadził do zahamowania produkcji estradiolu o ponad 80%, jak wykazał wysoko czuły test.

Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej.

Dawki dobowe anastrozolu do 10 mg nie wywierają żadnego wpływu na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu, mierzone przed lub po standardowym teście prowokacji hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). W związku z powyższym nie jest wymagane stosowanie suplementacji glikokortykosteroidowej.

Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

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. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w obu badaniach były: czas do nawrotu guza, odsetek obiektywnych odpowiedzi guza i bezpieczeństwo stosowania.

Pod względem pierwszorzędownych punktów końcowych w badaniu 1033IL/0030 wykazano, że anastrozol miał znaczącą statystycznie przewagę nad tamoksyfenem w zakresie czasu do nawrotu guza (współczynnik ryzyka (HR) 142,95% 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 drugorzędownych punktów końcowych potwierdziły wyniki pierwszorzędownych 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. Pierwszorzędownymi zmiennymi skuteczności były czas do nawrotu i odsetek obiektywnych odpowiedzi. Odsetek przedłużenia (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.

Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u pacjentek z potwierdzoną obecnością receptorów dla hormonów płciowych

W dużym badaniu fazy III z udziałem 9 366 pacjentek po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi leczonych przez 5 lat wykazano statystycznie znamienne przewagę leczenia uzupełniającego anastrozolem nad leczeniem tamoksyfenem pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby. Jeszcze większą korzyść u chorych otrzymujących anastrozol w porównaniu z tamoksyfenem obserwowano dla tego parametru w prospektywnej ocenie populacji pacjentek z potwierdzoną obecnością receptorów dla hormonów płciowych.

Tabela 3 Zestawienie punktów końcowych w badaniu ATAC: analiza po zakończeniu 5-letniego okresu leczenia

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii	Liczba zdarzeń (częstość)			
	Populacja ITT		Pacjentki z guzem z ekspresją receptorów dla hormonów płciowych	
	Arimidex (N=3 125)	tamoksyfen (N=3 116)	Arimidex (N=2 618)	tamoksyfen (N=2 598)
Przeżycie wolne od choroby^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Współczynnik ryzyka	0,87		0,83	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,78 do 0,97		0,73 do 0,94	
Wartość p	0,0127		0,0049	
Przeżycie wolne od wznowy odległej^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Współczynnik ryzyka	0,94		0,93	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,83 do 1,06		0,80 do 1,07	
Wartość p	0,2850		0,2838	
Czas do nawrotu^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Współczynnik ryzyka	0,79		0,74	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,70 do 0,90		0,64 do 0,87	
Wartość p	0,0005		0,0002	
Czas do wznowy odległej^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Współczynnik ryzyka	0,86		0,84	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,74 do 0,99		0,70 do 1,00	
Wartość p	0,0427		0,0559	
Pierwotny rak drugiej piersi	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Iloraz szans	0,59		0,47	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,39 do 0,89		0,30 do 0,76	
Wartość p	0,0131		0,0018	
Całkowite przeżycie^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Współczynnik ryzyka	0,97		0,97	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,85 do 1,12		0,83 do 1,14	
Wartość p	0,7142		0,7339	

^a Przeżycie wolne od choroby dotyczy wszystkich przypadków nawrotu choroby w postaci wznowy miejscowej lub regionalnej, nowego guza drugiej piersi, wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).

^b Przeżycie wolne od wznowy dotyczy wystąpienia wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).

^c Czas do nawrotu choroby jest definiowany, jako czas do wystąpienia wznowy miejscowej lub regionalnej, nowego raka drugiej piersi, wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi.

^d Czas do wznowy odległej jest definiowany, jako czas do wystąpienia wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi.

^e Liczba chorych (%), którzy zmarli.

Jednoczesne podawanie anastrozolu i tamoksyfenu nie wykazało zwiększenia skuteczności w porównaniu z samym tamoksyfenem zarówno u wszystkich pacjentek jak i u pacjentek z obecnością receptora estrogenowego w guzie. Grupa leczona w ten sposób została wyłączona z badania.

Przy medianie okresu obserwacji 10 lat w wyniku długotrwałej obserwacji porównawczej skutków leczenia anastrozolem i tamoksyfenem wykazano zgodność wyników z poprzednimi analizami.

Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u pacjentek z potwierdzoną obecnością receptorów dla hormonów płciowych, które wcześniej były leczone tamoksyfenem w leczeniu uzupełniającym

W badaniu fazy III (ABCSG 8) z udziałem 2579 pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego, i które zostały poddane zabiegowi chirurgicznemu z następczym napromienianiem lub bez napromieniania, oraz które nie otrzymywały chemioterapii, zmiana leczenia na anastrozol po wcześniejszym, 2 letnim leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem wykazała statystycznie znamienne przewagę pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby, w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem, przy medianie okresu obserwacji 24 miesiące.

Tabela 4 Zestawienie punktów końcowych w badaniu ABCSG 8: analiza danych

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii	Liczba incydentów (częstość)	
	anastrozol (N=1 297)	tamoksyfen (N=1 282)
Przeżycie wolne od choroby	65 (5,0)	93 (7,3)
Współczynnik ryzyka	0,67	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,49 do 0,92	
Wartość p	0,014	
Czas do nawrotu choroby	36 (2,8)	66 (5,1)
Współczynnik ryzyka	0,53	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,35 do 0,79	
Wartość p	0,002	
Czas do wznowy odległej	22 (1,7)	41 (3,2)
Współczynnik ryzyka	0,52	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,31 do 0,88	
Wartość p	0,015	
Pierwotny rak drugiej piersi	7 (0,5)	15 (1,2)
Iloraz szans	0,46	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,19 do 1,13	
Wartość p	0,090	
Przeżycie całkowite	43 (3,3)	45 (3,5)
Współczynnik ryzyka	0,96	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,63 do 1,46	
Wartość p	0,840	

Dwa kolejne, podobne badania (GABG/ARNO 95 i ITA), z których w jednym pacjentki były poddawane zarówno zabiegowi chirurgicznemu jak i chemioterapii, a także łączna analiza badań ABCSG 8 i GABG/ARNO 95, potwierdziły te wyniki.

Profil bezpieczeństwa anastrozolu w tych trzech badaniach był zgodny z obserwowanym wcześniej, u pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego.

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). Pierwszorzędowym 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, 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 nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie ustalono skuteczności w badanej populacji dzieci i młodzieży (patrz poniżej). Liczba leczonych dzieci była zbyt mała, aby można było wyciągnąć wiarygodne wnioski na temat bezpieczeństwa stosowania. Brak danych dotyczących możliwego, 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'a-Albrighta (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. Chociaż liczba 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, nieporównawczym, 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 pierwszorzędowym 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 zaślepienie, 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 badań zaobserwowano zmniejszenie łącznej objętości obu piersi o 50% lub więcej.

Badanie zespołu McCune'a-Albrighta

Badanie 0046 to międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte, poznawcze badanie z udziałem 28 dziewcząt (w wieku od 2 do ≤ 10 lat) z zespołem McCune'a-Albrighta (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 przed leczeniem i w miesiącu 0, a także w okresie drugich 6 miesięcy (miesiące 7. do 12.).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie anastrozolu następuje szybko, a maksymalne stężenia w osoczu są z reguły osiągnięte w ciągu 2 godzin od podania dawki (na czczo). Przyjmowanie posiłków w niewielkim stopniu zmniejsza szybkość wchłaniania, nie zmieniając jednak jego stopnia. Nie oczekuje się, aby nieznaczna zmiana szybkości wchłaniania wywierała istotny klinicznie wpływ na stężenie leku w stanie równowagi dynamicznej w osoczu po dawkowaniu anastrozolu 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. Nie ma dowodów na zależność parametrów farmakokinetycznych anastrozolu od czasu lub dawki.

Farmakokinetyka anastrozolu u kobiet po menopauzie jest niezależna od wieku.

Dystrybucja

Anastrozol wiąże się z białkami osocza jedynie w 40%.

Eliminacja

Anastrozol jest wydalany powoli, a jego okres półtrwania w osoczu wynosi 40 do 50 godzin. Anastrozol jest u kobiet po menopauzie intensywnie metabolizowany, przy czym w czasie 72 godzin od podania w moczu wydalane jest w niezmięnionej postaci mniej niż 10% dawki. Przemiany metaboliczne anastrozolu obejmują N-dealkilację, hydroksylację i glukuronidację. Metabolity wydalane są głównie w moczu. Triazol – główny metabolit 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<30ml/min) w badaniu 1033IL/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 nerek (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci

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 i rozwój potomstwa 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 prowadzonych u gryzoni mediana dawki śmiertelnej anastrozolu wynosiła więcej niż 100 mg/kg mc./dobę po podawaniu doustnym i powyżej 50 mg/kg mc./dobę po podaniu dootrzewnowym. W badaniu toksyczności ostrej po podaniu doustnym u psów mediana dawki śmiertelnej wynosiła więcej niż 45 mg/kg mc./dobę.

Toksyczność przewlekła

W badaniach na zwierzętach toksyczność była obserwowana tylko po zastosowaniu dużych dawek. Badania nad toksycznością dawek wielokrotnych prowadzono u szczurów i psów. W badaniach toksyczności nie ustalono stężenia niepowodującego szkodliwych działań, natomiast działania obserwowane dla niskich (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

Badania toksyczności genetycznej anastrozolu wykazują, że anastrozol nie jest lekiem mutagennym lub klastogennym.

Toksyczny wpływ na rozmnażanie

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 ($\pm 14,7$) 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 dużą częstość bezpłodności, a w dawce 0,02 mg/kg mc./dobę zwiększone straty zarodków przed implantacją. Efekty te występują po dawkach klinicznych. Nie można wykluczyć działania na mężczyzn. Działania takie były związane z właściwościami farmakologicznymi badanego związku i były całkowicie odwracalne po 5 tygodniach od odstawienia leku.

Doustne podanie anastrozolu ciężarnym samicom szczurów i królików nie wywoływało efektów teratogennych dla dawek odpowiednio 1 i 0,2 mg/kg mc./dobę. Efekty takie (powiększenie łożyska u szczurów i niepowodzenie ciąży u królików) związane były z właściwościami farmakologicznymi badanego związku.

Obserwowano zmniejszenie odsetków przeżycia miotów szczurów, którym podawano anastrozol w dawkach 0,02 mg/kg mc. i wyższych (od 17 dnia ciąży do 22 dnia *post partum*). 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 rozrodczości pierwszego pokolenia potomstwa.

Rakotwórczość

W 2-letnim badaniu rakotwórczości u szczurów zaobserwowano zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby i stromalnych polipów w macicy u samic i gruczolaków tarczycy u samców, jedynie dla dużych dawek (25 mg/kg mc./dobę). Zmiany te występowały po dawce odpowiadającej stukrotnie większej ekspozycji na lek niż w przypadku dawek terapeutycznych u ludzi. Nie uważa się, by miało to znaczenie kliniczne dla leczenia ludzi z zastosowaniem anastrozolu.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości u myszy stwierdzono indukcję łagodnych guzów jajników i zmianę częstości występowania nowotworów tkanki limfatycznej (mniejsza liczba mięsaków histiocytowych u samic i większa liczba zgonów spowodowanych chłoniakami). Zmiany te przypisano swoistemu dla myszy efektowi hamowania aktywności aromatazy i uznano, że nie mają one znaczenia klinicznego na leczenie ludzi anastrozolem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian (E572)
Powidon K-30
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka

Hypromeloza 5cP 2910 (E464)
Makrogol 400 i makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z przezroczystej folii aluminiowej PVC/PVDC.

Wielkości opakowań:

1, 14, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 56, 60, 84, 90, 98, 100 lub 30 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

Opakowanie szpitalne zawierające 84 tabletki powlekane.

Opakowanie szpitalne zawierające dawki pojedyncze: 10 (10x1), 50 (50x1) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14257

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.12.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14.08.2013 r.

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29 czerwca 2021 r.