

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anastralan, 1 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 1 mg anastrozolu (*Anastrozolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletkę zawiera 65 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Biała, okrągła tabletkę powlekana o średnicy około 6,6 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych u kobiet po menopauzie.
- Leczenie uzupełniające wczesnej postaci inwazyjnego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych u kobiet po menopauzie.
- Leczenie uzupełniające wczesnej postaci inwazyjnego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych u kobiet po menopauzie, u których stosowano leczenie uzupełniające tamoksyfenem przez okres 2 do 3 lat.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Pacjentki dorosłe (w tym również w podeszłym wieku):

1 tabletkę powlekana (1 mg) doustnie raz na dobę.

U kobiet po menopauzie z wczesną postacią inwazyjnego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, zalecany czas uzupełniającego leczenia endokrynologicznego wynosi 5 lat.

##### Szczególne grupy pacjentów

##### *Dzieci i młodzież*

Anastralan 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 łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. U pacjentek z ciężką niewydolnością nerek produkt Anastralan należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentek z łagodną niewydolnością wątroby. Zaleca się ostrożność u osób z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Sposób stosowania

Anastralan jest przeznaczony do stosowania doustnego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Anastralan jest przeciwwskazany:

- u kobiet w okresie ciąży lub karmienia piersią,
- u pacjentek z nadwrażliwością (alergią) na substancję czynną anastrozol lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ogólne

Nie należy stosować produktu leczniczego Anastralan u kobiet przed menopauzą. Rozpoznanie menopauzy należy ustalić w oparciu o wyniki badań biochemicznych (stężenie hormonu luteinizującego [LH], hormonu folikulotropowego [FSH] i/lub estradiolu). Brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania anastrozolu z analogami LHRH.

Należy unikać jednoczesnego stosowania tamoksyfenu lub estrogenów z produktem Anastralan, ponieważ może to osłabić jego działanie farmakologiczne (patrz punkt 4.5 i 5.1).

#### Wpływ na gęstość mineralną kości

Anastrozol zmniejsza stężenie estrogenów we krwi, dlatego może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości, a w konsekwencji zwiększać ryzyko złamań (patrz punkt 4.8).

Kobiety z osteoporozą lub z grupy ryzyka osteoporozy powinny mieć wykonane badanie densytometryczne kości na początku leczenia (np. metodą DEXA). Badanie należy regularnie powtarzać. Leczenie lub profilaktyka osteoporozy powinny być odpowiednio wdrożone i ściśle monitorowane. Zastosowanie specjalistycznego leczenia np. z użyciem bisfosfonianów może powstrzymać dalszą demineralizację kości wywołaną stosowaniem anastrozolu u kobiet po menopauzie i może być rozważone (patrz punkt 4.8).

#### Niewydolność wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania anastrozolu u pacjentek z rakiem piersi i umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby. Ekspozycja na anastrozol może się zwiększać u osób z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2); u pacjentek z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby Anastralan należy stosować z ostrożnością (patrz punkt 4.2). Leczenie należy opierać na ocenie korzyści i ryzyka dla każdej pacjentki.

#### Niewydolność nerek

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania anastrozolu u pacjentek z rakiem piersi i ciężką niewydolnością nerek. Ekspozycja na anastrozol nie zwiększa się u osób z ciężką niewydolnością

nerek (GFR <30ml/min, patrz punkt 5.2); u pacjentek z ciężką niewydolnością nerek Anastralán należy stosować z ostrożnością (patrz punkt 4.2).

### Dzieci i młodzież

Anastralán nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ nie określono 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 kluczowym badaniu klinicznym nie wykazano skuteczności ani nie ustalono bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1). Ponieważ anastrozol zmniejsza stężenie estradiolu, produktu Anastralán nie wolno stosować u dziewcząt z niedoborem hormonu wzrostu jako uzupełnienia leczenia hormonem wzrostu. Nie są dostępne długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży.

### Nadwrażliwość na laktozę

Produkt zawiera laktozę. Leku nie należy stosować u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Anastrozol *in vitro* hamuje CYP 1A2, 2C8/9 i 3A4. W badaniach klinicznych z zastosowaniem antypiryny i warfaryny wykazano, że anastrozol w dawce 1 mg nie hamuje istotnie metabolizmu antypiryny oraz izomerów R i S warfaryny, co wskazuje na małe prawdopodobieństwo występowania klinicznie istotnych interakcji z produktami leczniczymi za pośrednictwem enzymów CYP podczas jednoczesnego stosowania anastrozolu z innymi produktami leczniczymi.

Nie zidentyfikowano enzymów metabolizujących anastrozol. Cymetydyna, słaby, niespecyficzny inhibitor enzymów CYP nie wpływa na stężenie anastrozolu w osoczu. Nieznany jest wpływ silnych inhibitorów CYP.

Przegląd danych z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie ujawnił klinicznie istotnych interakcji u pacjentek leczonych anastrozolem, którzy stosowali jednocześnie inne, często stosowane produkty lecznicze. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji z bisfosfonianami (patrz punkt 5.1).

Należy unikać jednoczesnego stosowania tamoksyfenu lub estrogenów z produktem Anastralán, ponieważ może to osłabić jego działanie farmakologiczne (patrz punkt 4.4 i 5.1).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania anastrozolu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Anastralán jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

### Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania anastrozolu u kobiet w okresie laktacji. Anastralán jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

## Płodność

Nie zbadano wpływu anastrozolu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn**

Anastralan nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas stosowania anastrozolu obserwowano osłabienie i senność, i jeśli 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 produktu leczniczego do obrotu i zgłoszeń spontanicznych. Na podstawie liczby zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w dużym badaniu III fazy, w którym uczestniczyło 9366 kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi, leczonych uzupełniająco przez 5 lat (badanie ATAC), wyznaczono następujące kategorie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (o ile nie zaznaczono inaczej).

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Brak łaknienia Hipercholesterolemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Ból głowy
	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Senność Zespół cieśni nadgarstka*
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Nudności
	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Biegunka Wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferazy alaninowej i asparaginowej w surowicy
	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Zwiększenie aktywności $\gamma$ -glutamylotransferazy i stężenia bilirubiny w surowicy Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Wysypka
	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Ścieńczenie i przerzedzenie włosów Reakcje alergiczne
	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Pokrzywka
	Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ )	Rumień wielopostaciowy Reakcje anafilaktoidalne Zapalenie naczyń skórnych, w tym przypadki płamicy Henocha-Schönleina**
	Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )	Zespół Stevensa-Johnsona Obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Ból/sztywność stawów, Zapalenie stawów Osteoporoza
	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Bóle kości
	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Palec trzaskający
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Suchość pochwy Krwawienie z pochwy***
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Oslabienie

\* Przypadki zespołu cieśni nadgarstka zgłaszane były w większej liczbie u pacjentek stosujących anastrozol w badaniach klinicznych niż u leczonych tamoksyfenem. Jednak większość tych przypadków wystąpiła u pacjentek z grupy ryzyka tego schorzenia.

\*\* Zapalenie naczyń skórnych i przypadki płamicy Henocha-Schönleina nie były obserwowane w badaniu ATAC, kategoria częstości może być określona jako "rzadko" ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) 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.

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

**Tabela 2 Działania niepożądane zdefiniowane w badaniu ATAC**

Działanie niepożądane	Anastrozol (n=3092)	Tamoksyfen (n=3094)
Uderzenia gorąca	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Ból/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	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Złamania kręgosłupa, biodra lub nadgarstka/złamania typu Collesa	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Złamania nadgarstka/złamania typu 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%)
Dławica piersiowa	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Zawał mięśnia sercowego	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Choroba wieńcowa	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Niedokrwienie mięśnia sercowego	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Upławy z pochwy	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Jakiegolwiek żyłne incydenty zakrzepowozatorowe	87 (2,8%)	140 (4,5%)

Incydenty zakrzepowo-zatorowe dotyczące żył głębokich, w tym zatorowość płucna	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Incydenty niedokrwienne mózgowo-naczyniowe	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Rak endometrium	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Po okresie obserwacji o medianie równej 68 miesięcy częstość występowania złamań w grupie otrzymującej anastrozol wynosiła 22 na 1000 pacjentko-lat, natomiast w grupie otrzymującej tamoksyfen 15 na 1000 pacjentko-lat. Częstość występowania złamań w grupie stosującej anastrozol była podobna do tej, jaką stwierdzono w dopasowanej pod względem wieku populacji kobiet po menopauzie. Częstość występowania osteoporozy wynosiła 10,5% u pacjentek leczonych anastrozolem oraz 7,3% u pacjentek leczonych tamoksyfenem.

Nie określono, czy częstości występowania złamań i osteoporozy, obserwowane w badaniu ATAC u pacjentek leczonych anastrozolem, odzwierciedlają ochronne działanie tamoksyfenu, swoiste działanie anastrozolu, czy też oba wymienione działania.

#### 4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące przypadkowego przedawkowania jest ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały małą toksyczność ostrą anastrozolu. W badaniach klinicznych stosowano różne dawki anastrozolu, do dawki sięgającej 60 mg podawanej jednorazowo zdrowym ochotnikom płci męskiej i do dawki 10 mg na dobę podawanej kobietom po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi. Dawki te były dobrze tolerowane. Nie ustalono jednorazowej dawki anastrozolu wywołującej objawy zagrażające życiu. Nie istnieje specyficzna odtrutka po przedawkowaniu i konieczne jest leczenie objawowe.

Podczas leczenia przedawkowania należy wziąć pod uwagę, że przyjętych mogło zostać wiele środków. Jeśli pacjent jest przytomny, można wywołać wymioty. Pomocna może być dializa, ponieważ anastrozol nie wiąże się w wysokim stopniu z białkami. Zaleca się ogólne leczenie podtrzymujące, w tym monitorowanie parametrów życiowych i ścisłą obserwację pacjenta.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów, kod ATC: L02BG03

#### Mechanizm działania i aktywność farmakodynamiczna

Anastrozol jest silnym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest głównie produkowany w tkankach obwodowych na drodze przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron ulega następnie przekształceniu do estradiolu. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi poprawę wywołuje zmniejszenie stężenia estradiolu we krwi. Stosując bardzo czułe testy 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 ani estrogenowej.

Anastrozol podawany w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu, zarówno bez, jak i po stymulacji wydzielania przez ACTH. Z tego względu w czasie leczenia anastrozolem nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów.

## Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

### Zaawansowany rak piersi

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

Dwa podobne, podwójnie zaślepione, 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 hormonalnych. 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 ufności (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 losowo przydzielone 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 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.

### Leczenie uzupełniające wczesnego raka inwazyjnego piersi u pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych

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 hormonalnych	
	anastrozol (N=3,125)	tamoksyfen (N=3,116)	anastrozol (N=2,618)	tamoksyfen (N=2,598)
<b>Przeżycie wolne od choroby<sup>a</sup></b>	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	
<b>Przeżycie wolne od wznowy odległej<sup>b</sup></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	
<b>Czas do nawrotu<sup>c</sup></b>	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	
<b>Czas do wznowy odległej<sup>d</sup></b>	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	
<b>Pierwotny rak</b>	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)



<b>drugiej piersi</b>				
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	
<b>Całkowite przeżycie<sup>e</sup></b>	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	

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

<sup>b</sup> Przeżycie wolne od wznowy odległej dotyczy wystąpienia wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Czas do wznowy odległej jest definiowany jako czas do wystąpienia wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi.

<sup>e</sup> 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 (ABC SG 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 ABC SG 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	
<b>Czas do nawrotu choroby</b>	36 (2,8)	66 (5,1)
Współczynnik ryzyka	0,53	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,35 do 0,79	
Wartość p	0,002	
<b>Czas do wznowy odległej</b>	22 (1,7)	41 (3,2)
Współczynnik ryzyka	0,52	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,31 do 0,88	
Wartość p	0,015	
<b>Pierwotny rak drugiej piersi</b>	7 (0,5)	15 (1,2)
Iloraz szans	0,46	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,19 do 1,13	
Wartość p	0,090	
<b>Przeżycie całkowite</b>	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. Pierwszorzędnym 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 losowo przydzielone 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). Pierwszorzędnym 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, nieznamienne 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.

Badanie daje podstawy do rozważenia stosowania bisfosfonianów w postępowaniu z możliwym wystąpieniem utraty mineralizacji kości u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi przygotowywanych do leczenia anastrozolem.

### Dzieci i młodzież

Anastrozol nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie określono skuteczności w badanych populacjach dzieci i młodzieży (patrz poniżej). Liczba leczonych dzieci była zbyt mała, aby można było wyciągnąć jakiegokolwiek wiarygodne wnioski na temat bezpieczeństwa stosowania. Brak danych dotyczących możliwego, odległego wpływu leczenia anastrozolem u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.3).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań anastrozolu 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, wielośrodkowym badaniu klinicznym oceniono 52 chłopców w okresie pokwitania (w wieku 11 do 16 lat włącznie) z GHD, otrzymujących przez 12 do 36 miesięcy anastrozol w dawce 1 mg/dobę lub placebo jednocześnie z hormonem wzrostu. Tylko 14 dzieci z grupy otrzymującej anastrozol ukończyło 36 miesięczny okres badania.

W porównaniu do placebo, nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic dla takich parametrów związanych ze wzrostem, jak przewidywany wzrost ostateczny, wzrost, wartość odchylenia parametru wzrost - SDS (ang. Standard Deviation Score) i szybkość wzrostu. Brak końcowych danych dotyczących wzrostu. Chociaż liczba leczonych dzieci była zbyt mała, aby wyciągnąć wiarygodne wnioski dotyczące bezpieczeństwa, wzrost odsetek złamań i tendencja do zmniejszania gęstości mineralnej kości była obserwowana w grupie anastrozolu w porównaniu do placebo.

#### *Testotoksykoza*

W otwartym, nieporównawczym, wielośrodkowym badaniu oceniono 14 pacjentów płci męskiej (w wieku od 2 do 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 skojarzonego w okresie 12 miesięcy. Trzynastu z 14 włączonych pacjentów ukończyło dwunastomiesięczny cykl leczenia skojarzonego (jeden z pacjentów nie odbył pełnego okresu obserwacji po zakończeniu badania). Nie stwierdzono znaczącej różnicy w tempie wzrostu po 12 miesiącach leczenia, w odniesieniu do wartości z okresu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania.

#### *Badania u pacjentów z ginekomastią*

Badanie Trial 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 zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą leczoną anastrozolem w dawce 1 mg a grupą placebo pod względem liczby pacjentów, u których doszło do co najmniej 50% zmniejszenia całkowitej wielkości piersi po 6 miesiącach leczenia.

Badanie Trial 0001 było otwartym badaniem farmakokinetycznym analizującym dawkowanie wielokrotne, w którym 36 chłopcom w okresie pokwitania z ginekomastią trwającą mniej niż 12 miesięcy podawano anastrozol w dawce 1 mg/dobę. Drugorzędowe cele badania obejmowały: określenie odsetka pacjentów ze zmniejszeniem, w stosunku do wartości wyjściowych, obliczonej wielkości ginekomastii (obu piersi łącznie) o co najmniej 50% między 1. dniem a końcem 6. miesiąca badania oraz ocenę tolerancji i bezpieczeństwa leczenia. Zmniejszenie całkowitej objętości piersi o 50% lub więcej zaobserwowano u 56% (20/36) chłopców po 6 miesiącach.

#### *Badania u pacjentek z zespołem McCune'a-Albrighta*

Badanie Trial 0046 było międzynarodowym, wielośrodkowym, otwartym badaniem, w którym anastrozol podawano dziewczętom (w wieku od 2 do 10 lat włącznie) z zespołem McCune'a-Albrighta. Celem pierwszorzędowym badania było przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania anastrozolu w dawce 1 mg/dobę u pacjentek z zespołem McCune'a-Albrighta. Skuteczność badanego leczenia analizowano na podstawie odsetka pacjentek spełniających określone kryteria dotyczące krwawienia z pochwy, wieku kostnego i tempa wzrostu.

Podczas leczenia nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian dotyczących częstości dni, w których występowało krwawienie z pochwy. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w zakresie wyników w skali Tannera, średniej wielkości jajników czy średniej wielkości macicy. W porównaniu z wartościami początkowymi, w leczonej grupie nie odnotowano statystycznie istotnej zmiany w tempie przyrastania wieku kostnego. Wskaźnik wzrostu (w cm/rok) był znacząco zmniejszony ( $p < 0,05$ ) w 12. miesiącu w porównaniu okresu sprzed leczenia i w miesiącu 0, a także w okresie drugich 6 miesięcy (miesiące 7. do 12.).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Anastrozol jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w osoczu występuje zwykle w ciągu 2 godzin od zażycia (na czczo). Pokarm nieznacznie zmniejsza szybkość wchłaniania, ale nie wpływa na stopień wchłaniania. Niewielka zmiana tempa wchłaniania nie ma klinicznie istotnego wpływu na stężenie stacjonarne produktu w osoczu przy schemacie dawkowania produktu Anastralan raz na dobę. Po podaniu 7 dawek dobowych, stężenie anastrozolu w osoczu osiągnęło około 90 do 95% stężenia stacjonarnego. Nie ma dowodów, że właściwości farmakokinetyczne anastrozolu zależą od czasu podawania produktu lub jego dawki.

U kobiet po menopauzie właściwości farmakokinetyczne anastrozolu nie zależą od wieku.

Anastrozol tylko w 40% wiąże się z białkami osocza.

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; poniżej 10% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem w ciągu 72 godzin od podania. Metabolizm anastrozolu następuje głównie przez N-dealkilację, hydroksylację i glukuronidację. Metabolity są wydalane głównie z moczem. Triazol, będący głównym metabolitem anastrozolu w osoczu, nie hamuje aktywności aromatazy.

#### Niewydolność 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, z szacunkowym okresem półtrwania około 0,8 dnia.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Na podstawie nieklinicznych danych z konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologii, toksyczności wielokrotnych dawek, genotoksyczności, możliwej rakotwórczości, negatywnego wpływu na rozrodczość wybranej populacji, nie wykazano szczególnego ryzyka dla ludzi.

#### Toksyczność ostra

W badaniach na zwierzętach toksyczność była obserwowana tylko po zastosowaniu dużych dawek. W badaniach toksyczności ostrej przeprowadzonych u gryzoni średnia dawka śmiertelna anastrozolu podawanego doustnie wynosiła więcej niż 100 mg/kg mc./dobę, a podawanego dootrzewnowo więcej niż 50 mg/kg mc./dobę. W badaniach doustnej toksyczności ostrej przeprowadzonych na psach średnia dawka śmiertelna wynosiła więcej niż 45 mg/kg mc./dobę.

#### Toksyczność przewlekła

W badaniach na zwierzętach toksyczność była obserwowana tylko po zastosowaniu dużych dawek. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzono na szczurach i psach. W badaniach toksyczności nie ustalono wielkości dawki, która nie powodowałaby działań toksycznych, jednak objawy występujące po dawkach małych (1 mg/kg mc./dobę) i średnich (3 mg/kg mc./dobę u psów, 5 mg/kg mc./dobę u szczurów) związane były albo z właściwościami farmakologicznymi, albo indukującymi enzymy anastrozolu i nie towarzyszyły im istotne zmiany toksyczne czy zwyrodnieniowe.

#### Mutagenność

W badaniach genotoksyczności wykazano, że anastrozol nie działa mutagennie ani 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 stężenia stwierdzone w osoczu wynosiły odpowiednio 44,4 ( $\pm$ 14,7) ng/ml i 165 ( $\pm$ 90) ng/ml. W obu grupach stwierdzono pogorszenie się wskaźników łączenia się w pary, natomiast zmniejszenie płodności było widoczne tylko w grupie otrzymującej dawkę 400 mg/l. Obie wymienione zmiany były przemijające i po 9 tygodniach od zakończenia leczenia wszystkie parametry dotyczące łączenia się w pary i płodności były podobne do odpowiednich parametrów w grupie kontrolnej.

U samic szczura doustne podawanie anastrozolu w dawce 1 mg/kg mc./dobę powodowało zwiększenie częstości występowania niepłodności, a w dawce 0,02 mg/kg mc./dobę zwiększenie liczby poronień w okresie przedimplantacyjnym. Zmiany te wystąpiły po zastosowaniu dawek istotnych klinicznie. Nie można wykluczyć, że anastrozol może wpływać na rozród u ludzi. Przedstawione zmiany związane były z właściwościami farmakologicznymi anastrozolu i całkowicie ustępowały po 5 tygodniach od odstawienia tego związku.

Doustne podawanie anastrozolu ciężarnym szczurom i królikom, w dawkach odpowiednio do 1 mg/kg mc./dobę i do 0,2 mg/kg mc./dobę, nie powodowało wystąpienia zmian teratogennych. Zmiany, które

zaobserwowano (powiększenie się łożyska u szczurów i zwiększenie liczby ciąż kończących się niepowodzeniem u królików) były związane z właściwościami farmakologicznymi związku.

Przeżywalność potomstwa szczurów, którym podawano anastrozol w dawkach 0,02 mg/kg mc./dobę i więcej (począwszy od 17. dnia ciąży do 22. dnia po porodzie) była zmniejszona. Efekt ten związany był z działaniem farmakologicznym anastrozolu na poród. W pierwszym pokoleniu potomstwa matek szczurów, którym podawano anastrozol, nie zaobserwowano by niekorzystnie wpływał on na zachowanie czy wydajność rozplodową.

#### Rakotwórczość

W dwuletnim badaniu rakotwórczości przeprowadzonym u szczurów wykazano zwiększenie częstości nowotworów wątroby i polipów zrębu macicy u samic oraz gruczolaków tarczycy u samców tylko po podaniu dużych dawek (25 mg/kg mc./dobę). Zamiany te występowały po zastosowaniu dawek, po których ekspozycja na anastrozol była 100-krotnie większa niż ta, która występuje u ludzi po zastosowaniu dawek terapeutycznych i uważa się, że nie mają one znaczenia klinicznego dla stosowania anastrozolu u ludzi.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości przeprowadzonym u myszy stwierdzono indukcję łagodnych nowotworów jajnika i zmiany w częstości występowania nowotworów tkanki limfatycznej (zmniejszenie liczby mięsaków histiocytarnych u samic oraz zwiększenie liczby zgonów z powodu chłoniaków). Uznano, że zmiany te są swoistym dla myszy skutkiem zahamowania aromatazy i nie mają znaczenia klinicznego dla stosowania anastrozolu u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki:*

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Powidon K-30  
Celuloza mikrokrystaliczna PH 102  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian (E572)  
Talk

#### *Otoczka tabletki:*

Hypromeloza 5cp (E464)  
Makrogol 400  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PCV/aluminiowe.

Wielkości opakowań: 20, 28, 30, 50, 84, 98, 100 i 300 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c

170 00 Praga 7

Republika Czeska

## **8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

14981

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

21.11.2008/

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**