

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axastrol, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana 1 mg zawiera 1 mg anastrozolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 65 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Axastrol 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 Axastrol u pacjentek dorosłych, w tym w podeszłym wieku, to jedna tabletki 1mg doustnie raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Axastrol 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 ma konieczności zmiany dawkowania w przypadku pacjentów z małą lub umiarkowaną niewydolnością 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 ma konieczności zmiany dawkowania w przypadku niewielkich zaburzeń czynności wątroby. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Sposób stosowania

Axastrol jest przeznaczony do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie Axastrol jest przeciwwskazane:

- u pacjentek w okresie ciąży i karmienia piersią,
- u pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na anastrozol lub którąkolwiek substancję wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Axastrol 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 tamoksifenu lub leków zawierających estrogeny z Axastrolem, ponieważ może to zmniejszać jego działanie farmakologiczne (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Wpływ na wysycenie mineralne kości

Axastrol 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 badania 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 Axastrol u pacjentek po menopauzie (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Axastrol 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 Axastrolu 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.

Zaburzenia czynności nerek

Axastrol 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<30ml/min., patrz punkt 5.2); u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy Axastrol stosować ostrożnie (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Axastrol u dzieci i młodzieży, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

Axastrol nie należy stosować u chłopców z niedoborem hormonu wzrostu leczonych hormonem wzrostu. W podstawowym badaniu klinicznym nie wykazano skuteczności oraz nie ustalono bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1). Ze względu na to, że anastrozol obniża poziom estrogenów nie należy stosować Axastrolu u dziewcząt z niedoborem hormonu wzrostu jednocześnie z leczeniem

za pomocą hormonu wzrostu. Brak jest danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego leczenia anastrozolem u dzieci i młodzieży.

Nadwrażliwość na laktozę

Produkt zawiera laktozę. Pacjentki z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

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 Axastrolu 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.

Przegląd bazy danych dotyczących bezpieczeństwa badań klinicznych nie dostarcza jednoznacznych dowodów na występowanie interakcji u pacjentów przyjmujących jednocześnie anastrozol z innymi powszechnie stosowanymi produktami leczniczymi. Nie wystąpiły żadne klinicznie istotne interakcje z bisfosfonianami (patrz punkt 5.1).

Należy unikać jednoczesnego podawania tamoksifenu lub leków zawierających estrogeny z Axastrolem, ponieważ może to zmniejszać jego działanie farmakologiczne (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Axastroł nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak w trakcie leczenia anastrozolem odnotowano przypadki osłabienia i senności. Pacjentki powinny zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów czy obsługiwanie maszyn tak długo, jak utrzymują się te objawy.

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

klinicznym III fazy prowadzonym u 9 366 pacjentek po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi, leczonych uzupełniająco przez 5 lat (badanie ATAC, ang. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination).

Wymienione poniżej działania niepożądane są uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. System Organ Class – SOC). Częstość występowania zdefiniowano według następującej konwencji: 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 narządowych (MedDRA) oraz częstości

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Anoreksja Hipercholesterolemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Senność Zespół cieśni nadgarstka*
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 alkalicznej, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności GGTP i stężenia bilirubiny we krwi Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
	Często	Przerzedzenie włosów (łysienie) Reakcje alergiczne
	Niezbyt często	Pokrzywka
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy Reakcje rzekomoanafilaktyczne Zapalenie naczyń skórnych (w tym przypadki plamicy Henocha-Schönleina)**
	Bardzo rzadko	Zespół Stewensa-Johnsona Obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból/sztywność stawów Zapalenie stawów Osteoporoza
	Często	Bóle kostne
	Niezbyt często	Palec zatrzasujący
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 Axastrol 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 zdarzenie można określić jako „rzadko” ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) w oparciu o najmniej korzystną wartość estymacji punktowej.
- *** Krwawienie z pochwy występowało często, głównie u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, w pierwszych tygodniach po zmianie z dotychczasowej terapii hormonalnej na leczenie anastrozolem. Jeśli krwawienie utrzymuje się, należy rozważyć dalszą ocenę stanu zdrowia pacjentki.

Poniższa tabela przedstawia częstość występowania wstępnie określonych działań niepożądanych w badaniu ATAC dla mediany okresu obserwacji 68 miesięcy, bez względu na przyczynę, obserwowanych u pacjentek w trakcie leczenia w ramach badania i w okresie do 14 dni po zakończeniu tego leczenia.

Tabela 2 Określone działania niepożądane w badaniu ATAC

Działania niepożądane	Anastrozol (N=3 092)	Tamoksyfen (N=3 094)
Uderzenia gorąca	1 104 (35,7%)	1 264 (40,9%)
Ból/sztywność stawów	1 100 (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, stawu biodrowego lub nadgarstka (typu Collesa)	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Złamania nadgarstka (typu Collesa)	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Złamania kręgosłupa	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Złamania stawu biodrowego	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%)

Wszelkie zdarzenia zakrzepowozatorowe żył	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Zakrzepica żył głębokich, w tym zatorowość płucna (EP)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Przemijające napady niedokrwienne	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Rak endometrium	4 (0,2%)	13 (0,6%)

W grupach otrzymujących anastrozol i tamoksyfen obserwowano odsetek złamań odpowiednio 22 na 1 000 pacjentkolet i 15 na 1 000 pacjentkolet o medianie okresu obserwacji 68 miesięcy. Obserwowany odsetek złamań w grupie otrzymującej anastrozol jest podobny do zakresu obserwowanego w populacjach kobiet po menopauzie w podobnym przedziale wiekowym. Częstość występowania osteoporozy wynosiła 10,5% u pacjentek leczonych anastrozolem i 7,3% u pacjentek leczonych tamoksyfenem.

Nie ustalono, czy odsetek złamań i osteoporoza obserwowane u pacjentek otrzymujących anastrozol w badaniu ATAC odzwierciedlają ochronne działanie tamoksyfenu, specyficzne działanie anastrozolu, czy też oba wymienione działania.

4.9 Przedawkowanie

Dane kliniczne dotyczące przypadkowego przedawkowania są ograniczone. W badaniach na zwierzętach anastrozol wykazywał małą toksyczność ostrą. Przeprowadzono badania kliniczne z różnymi dawkami anastrozolu: do 60 mg w pojedynczej dawce podawanej zdrowym ochotnikom płci męskiej i do 10 mg na dobę podawanych kobietom w okresie pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi; dawki te były dobrze tolerowane. Nie ustalono pojedynczej dawki anastrozolu wywołującej objawy zagrażające życiu. Nie istnieje specyficzne antidotum na przedawkowanie; należy stosować leczenie objawowe.

W przypadku przedawkowania należy uwzględnić możliwość, że pacjentka przyjęła wiele substancji jednocześnie. Jeśli pacjentka jest przytomna, zaleca się wywołanie wymiotów. Ze względu na słabe wiązanie anastrozolu z białkami, w eliminacji leku, który już został wchłonięty, pomocna może być dializa. Zaleca się ogólne leczenie wspomagające, w tym częste monitorowanie parametrów życiowych i uważną obserwację pacjentki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów
Kod ATC: L02B G03

Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

Anastrozol jest silnym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest wytwarzany głównie poprzez konwersję androstenedionu do estronu przy udziale kompleksu enzymu aromatazy w tkankach obwodowych. Estron jest następnie konwertowany do estradiolu. Wykazano, że zmniejszenie stężenia krążącego estradiolu u kobiet z rakiem piersi ma korzystny wpływ. Stosując bardzo czule testy stwierdzono, że u kobiet po menopauzie anastrozol w dawce 1 mg na dobę obniżał stężenie estradiolu o ponad 80%.

Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej lub estrogenowej.

Anastrozol w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu, zarówno przed, jak i po stymulacji wydzielania przez hormon adrenokortykotropowy (ACTH). Dlatego nie ma potrzeby suplementacji kortykoidów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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) 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 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 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.

Dzieci i młodzież

Anastrozol nie jest wskazany do leczenia dzieci i młodzieży. Skuteczność nie została potwierdzona w badaniach klinicznych populacji pediatrycznej (patrz poniżej). Liczba leczonych dzieci była zbyt mała aby wnioskować co do bezpieczeństwa stosowania. Brak jest danych na temat długotrwałego leczenia dzieci i młodzieży za pomocą anastrozolu (patrz także punkt 5.3).

Europejska Agencja Leków (EMA) odstąpiła od obowiązku przedstawiania badań z anastrozolem w jednej lub kilku grupach wiekowych populacji pediatrycznej o niskim wzroście, spowodowanym niedoborem hormonu wzrostu (GHD), z toksykozą, ginekomastią oraz zespołem Mc Cune-Albrighta (patrz punkt 4.2).

Niski wzrost spowodowany niedoborem hormonu wzrostu

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie z udziałem 52 chłopców w okresie pokwitania (w wieku od 11 do 16 lat) z niedoborem hormonu wzrostu leczonych anastrozolem przez okres od 12 do 36 miesięcy, z dawkowaniem 1 mg/dobę lub placebo w połączeniu z hormonem wzrostu. Jedynie 14 chłopców leczonych anastrozolem ukończyło kurację trwającą 36 miesięcy.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z placebo w przypadku parametrów związanych ze wzrastaniem przewidywanego dla wieku dorosłego, wysokości, odchylenia standardowego (ang. Standard Deviation Score, SDS) i szybkości wzrastania. Końcowe dane dotyczące wzrostu nie były dostępne. Podczas gdy liczba dzieci leczonych była zbyt mała aby wyciągnąć wiarygodne wnioski dotyczące bezpieczeństwa, zaobserwowano wzrost odsetka złamań i tendencję w kierunku obniżenia gęstości mineralnej kości w grupie leczonej anastrozolem w porównaniu z grupą przyjmującą placebo.

Testotoksykoza

W badaniu otwartym, nieporównawczym, wielośrodkowym oceniano 14 chłopców (w wieku od 2 do 9 lat) z uwarunkowanym rodzinnie przedwczesnym pokwitaniem występującym tylko u chłopców znanym jako toksykoza. Chłopców leczono anastrozolem w połączeniu z bikalutamidem. Pierwszoplanowym przedmiotem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu tą kombinacją leków przez okres 12 miesięcy. Trzynastu z czternastu pacjentów ukończyło badanie (jeden został wykluczony z obserwacji). Nie zanotowano istotnej różnicy we wskaźniku wzrostu po 12 miesiącach badania w porównaniu ze wskaźnikiem wzrostu obserwowanym podczas 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania.

Badania związane z ginekomastią

Badanie 0006 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie obejmujące 82 chłopców w okresie pokwitania (11–18 lat), z ginekomastią trwającą ponad 12 miesięcy, leczonych anastrozolem w dawce 1 mg/dobę lub otrzymujących placebo raz na dobę przez okres do 6 miesięcy. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w liczbie pacjentów, u których nastąpiła 50% lub większa redukcja piersi po 6 miesiącach, między grupą leczoną anastrozolem w dawce 1 mg a grupą otrzymującą placebo.

Badanie 0001 było badaniem otwartym. Wielodawkowe badanie farmakokinetyczne anastrozolu 1 mg/dobę u 36 chłopców w wieku dojrzewania z ginekomastią trwającą krócej niż 12 miesięcy. Drugoplanowym celem była ocena odsetka pacjentów, u których w okresie 6 miesięcy leczenia nastąpiła co najmniej 50% redukcja objętości obu gruczołów piersiowych w stosunku do wartości sprzed badania oraz ocena tolerancji i bezpieczeństwa leczenia. 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 badanie anastrozolu przeprowadzone na 28 dziewczynkach (w wieku od 2 do ≤ 10 lat) z zespołem McCune'a-Albrighta (MAS). Pierwszoplanowym przedmiotem badania była ocena bezpieczeństwa i skuteczności anastrozolu w dawce 1mg/doba u pacjentek z MAS. Skuteczność leczenia w ramach badania została oparta na odsetku pacjentów spełniających określone kryteria odnoszące się do krwawienia z pochwy, wieku kostnego i szybkości wzrostu.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnej zmiany w częstości dni, w których występowało krwawienie z pochwy w trakcie leczenia. Nie było klinicznie istotnych zmian w klasyfikacji Tannera, średniej objętości jajników lub średniej objętości macicy. Nie obserwowano statystycznie istotnej zmiany w odsetku podwyższonego wieku kostnego w porównaniu z okresem przed terapią. Tempo wzrostu (w cm/rok) było istotnie ograniczone ($p < 0,05$) od okresu przed leczeniem do miesiąca 0 do miesiąca 12 i od momentu przed leczeniem do drugiego okresu 6-miesięcznego (miesiąc 7 do miesiąca 12).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie anastrozolu odbywa się szybko i maksymalne stężenie w osoczu zwykle następuje w ciągu dwóch godzin od podania dawki (jeśli lek podano na czczo). Pokarm nieco zmniejsza szybkość wchłaniania, ale nie jego stopień. Nie wydaje się, aby niewielka zmiana w szybkości

wchłaniania miała klinicznie istotny wpływ na stężenie w stanie stacjonarnym podczas podawania tabletki Axastrol raz na dobę. Po 7 dawkach dobowych stężenie anastrozolu w osoczu wynosi 90–95% stężenia w stanie stacjonarnym i kumulacja jest 3 do 4 razy większa. Brak danych świadczących o zależności parametrów farmakokinetycznych anastrozolu od czasu podania lub dawki leku.

Farmakokinetyka anastrozolu nie zależy od wieku kobiet po menopauzie.

Anastrozol wiąże się z białkami osocza tylko w 40%.

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 wydalone jest w moczu w postaci niezmienionej w ciągu 72 godzin od podania dawki. Anastrozol jest metabolizowany na drodze N-dealkilacji, hydroksylacji i glukuronidacji. Metabolity wydalone są głównie w moczu. Triazol, będący głównym metabolitem anastrozolu 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 1033IL/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 103 3IL/0018 z uwagi na fakt, że anastrozol jest eliminowany głównie przez metabolizm. U ochotników ze stabilną marskością wątroby lub zaburzeniem czynności nerek klirens anastrozolu po podaniu doustnym utrzymywał się w zakresie obserwowanym u zdrowych ochotników. AXASTROL 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 okresu dojrzewania (w wieku od 10 do 17 lat) anastrozol był gwałtownie wchłaniany, szeroko rozprowadzany i powoli wydalany, z okresem półtrwania wynoszącym około 2 dni. Klirens anastrozolu u dziewczynek (w wieku od 3 do 10 lat) był niższy niż u starszych chłopców, a ekspozycja większa. U dziewczynek anastrozol był szeroko rozprowadzany i powoli wydalany.

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 przeprowadzonych na gryzoniach badaniach nad ostrą toksycznością średnia dawka śmiertelna anastrozolu była większa niż 100 mg/kg/dobę po podaniu doustnym i większa niż 50 mg/kg/dobę po podaniu dojelitowo. W badaniu ostrej toksyczności po podaniu doustnym przeprowadzonym na psach średnia dawka śmiertelna była większa niż 45 mg/kg/dobę.

Toksyczność przewlekła

W badaniach na zwierzętach działania niepożądane były obserwowane tylko po zastosowaniu dużych dawek. W badaniach na toksycznością wielokrotnych dawek wykorzystano szczury i psy. W badaniach nad toksycznością nie ustalono dawek anastrozolu niewykazujących działania, ale

działanie, jakie zaobserwowano dla małych dawek (1 mg/kg/dobę) i dawek średnich (dla psa – 3 mg/kg/dobę; dla szczura – 5 mg/kg/dobę) związane było z właściwościami farmakologicznymi, albo z właściwościami indukującymi enzymy anastrozolu, i nie towarzyszyły mu istotne zmiany związane z toksycznością lub zwyrodnieniowe.

Mutagenność

Przeprowadzone na anastrozolu badania toksykologii genetycznej wykazują, że nie ma on ani działania mutagennego, ani klastogennego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach przeprowadzonych na samcach szczurów podawano anastrozol w dawce 50 mg/l lub 400 mg/l w wodzie do picia przez okres 10 tygodni. Zmierzone średnie stężenie leku w surowicy wynosiło odpowiednio 44,4 ($\pm 14,7$) ng/ml i 165 (± 90) ng/ml. Wskaźniki parzenia się wyrażały tendencję spadkową w obu grupach, podczas gdy spadek płodności zaobserwowano tylko w grupie przyjmującej dawkę 400 mg/l. Spadek ten był krótkotrwały i wszystkie parametry parzenia się oraz płodności wracały do poziomu grupy kontrolnej po okresie 9 tygodni bez podawania leku.

Doustne podawanie anastrozolu szczurom płci żeńskiej prowadziło do częstego występowania niepłodności po dawce 1 mg/kg/dobę i częstszej utraty ciąży przed zagnieżdżeniem zarodka przy dawce 0,02 mg/kg/dobę. Działanie to występowało po podaniu klinicznie istotnych dawek. Nie można wykluczyć takiego działania u człowieka. Działanie to związane było z farmakologią związku i zostało całkowicie odwrócone po 5-tygodniowym okresie usuwania związku.

Doustne podanie anastrozolu ciężarnym szczurom i królikom nie miało działania teratogenego odpowiednio po dawkach do 1 i 0,2 mg/kg/dobę. Działanie, jakie zaobserwowano (powiększenie łożyska u szczurów i utrata ciąży u królików) związane było z farmakologią związku.

Przeżycie miotu szczurów, którym podawano anastrozol w dawce 0,02 mg/kg/dobę i więcej (od 17 dnia ciąży do 22 dnia po porodzie) było niższe. Działanie to związane było z działaniem farmakologicznym związku na poród. Nie obserwowano niepożądanego wpływu na zachowanie lub skuteczność reprodukcyjną potomstwa pierwszej generacji, jakie można by przypisać leczeniu anastrozolem matek.

Rakotwórczość

W dwuletnim badaniu nad rakotwórczością przeprowadzonym na szczurach obserwowano wzrost występowania nowotworów wątroby i polipów podścieliskowych macicy u osobników płci żeńskiej oraz gruczolaków tarczycy u osobników płci męskiej jedynie po zastosowaniu dużych dawek (25 mg/kg/dobę). Zmiany te występowały przy stosowaniu dawek stanowiących stukrotnie większą ekspozycję niż ta, która ma miejsce podczas stosowania dawek leczniczych u ludzi. Uważa się, że zmiany te są nieistotne klinicznie dla leczenia pacjentek anastrozolem.

W dwuletnich badaniach rakotwórczości u myszy stwierdzono indukcję łagodnych guzów jajnika i zmianę w występowaniu nowotworów tkanki limfatycznej (mniej mięsaków histiocytowych u samic i więcej zgonów w rezultacie chłoniaków). Uznaje się, że zmiany te są swoistym dla myszy skutkiem zahamowania aromatazy i nie mają klinicznie istotnego znaczenia w leczeniu pacjentek anastrozolem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Powidon K-30

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian (E572)
Talk

Otoczka tabletki:

Hypromeloza E5 (E464)
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie występują.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium po 10 i 14 tabletek w pudełkach tekturowych.
Wielkości opakowań: 20, 28, 30, 50, 84, 98, 100 i 300 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS GRINDEKS. Krustpils 53, Riga, LV-1057, Łotwa

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

17810

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

02.02.2011r.

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