

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anastrozol medac, 1 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 1 mg anastrozolu.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletki powlekana zawiera 92,75 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).  
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z nadrukowanym napisem „A1” po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Anastrozol jest wskazany w:

- leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego;
- leczeniu uzupełniającym wczesnego inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego;
- leczeniu uzupełniającym wczesnego inwazyjnego 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 podania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka anastrozolu u pacjentek dorosłych, w tym w podeszłym wieku, to jedna tabletki 1 mg raz na dobę.

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

##### *Dzieci i młodzież:*

Ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nie zaleca się stosowania leku Anastrozol medac u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4 i 5.1).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:*

U pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest zalecana zmiana dawki. Podając anastrozol pacjentkom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest zalecana zmiana dawki. U pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ostrożność (patrz punkt 4.4).

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Anastrozol medac należy przyjmować doustnie.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Anastrozol jest przeciwwskazany u:

- kobiet w ciąży lub karmiących piersią
- pacjentek ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

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

#### Ogólne

Anastrozolu nie należy stosować u kobiet przed menopauzą. Menopauzę należy potwierdzić biochemicznie (badając stężenia następujących hormonów: luteinizującego [LH], stymulującego wydzielanie folikuliny [FSH] i (lub) estradiolu) u każdej pacjentki, u której istnieje wątpliwość dotycząca stanu aktywności hormonalnej. Brak danych dotyczących stosowania anastrozolu z analogami LHRH.

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

#### Wpływ na gęstość mineralną kości

Anastrozol zmniejsza stężenie krążącego estrogenu, co może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości, a w konsekwencji może zwiększać ryzyko złamań kości (patrz punkt 4.8).

U pacjentek z osteoporozą lub u pacjentek będących w grupie ryzyka osteoporozy należy wykonać badanie gęstości mineralnej kości na początku leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Jeśli istnieją wskazania, należy rozpocząć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i dokładanie monitorować ich skuteczność. Można rozważyć zastosowanie leków specjalistycznych, np. bisfosfonianów, które mogą zahamować dalszą utratę minerałów, spowodowaną stosowaniem anastrozolu u pacjentek po menopauzie (patrz punkt 4.8).

#### Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Anastrozol nie był badany u pacjentek z rakiem piersi, u których występują umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby. U pacjentek z niewydolnością wątroby może się zwiększyć ekspozycja na anastrozol (patrz punkt 5.2); podając anastrozol pacjentkom 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 indywidualnej pacjentki.

### Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Anastrozol nie był badany u pacjentek z rakiem piersi, u których występują ciężkie zaburzenia czynności nerek. U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie zwiększa się ekspozycja na anastrozol (GRF < 30 ml/min., patrz punkt 5.2.); podając anastrozol pacjentkom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2).

### Dzieci i młodzież

Anastrozol nie jest zalecany u dzieci i młodzieży, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

Anastrozol nie powinien być stosowany w skojarzeniu z terapią hormonem wzrostu u chłopców z niedoborem hormonu wzrostu. W głównym badaniu klinicznym nie wykazano skuteczności i nie ustalono bezpieczeństwa jego stosowania (patrz punkt 5.1). Anastrozol zmniejsza stężenie estradiolu, nie należy go zatem stosować w skojarzeniu z terapią hormonem wzrostu, u dziewcząt z niedoborem hormonu wzrostu. Brak dostępnych, długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży.

### Nadwrażliwość na laktozę

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

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

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

Analiza bazy danych badań klinicznych, dotyczących bezpieczeństwa stosowania nie wykazała dowodów na klinicznie istotne interakcje u pacjentów leczonych anastrozolem, którzy stosują również inne powszechnie przepisywane produkty lecznicze. Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji z bisfosfonianami (patrz punkt 5.1).

Należy unikać podawania tamoksyfenu lub leków zawierających estrogen równocześnie z anastrozolem, ponieważ może to osłabić jego działanie farmakologiczne (patrz punkt 4.4 i 5.1).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania anastrozolu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt Anastrozol medac jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

### Karmienie piersią

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

### Płodność

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

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

## 4.8 Działania niepożądane

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane z badań klinicznych, badań po wprowadzeniu do obrotu lub zgłoszeń spontanicznych. Jeśli nie podano inaczej, kategorie częstości zostały obliczone na podstawie liczby działań niepożądanych obserwowanych podczas dużego badania III fazy, prowadzonego u 9366 kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi, leczonych uzupełniająco przez pięć lat (Arimidex, tamoksyfen w monoterapii lub stosowane w skojarzeniu w badaniu [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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, wysypka, bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów i osłabienie.

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

Działania niepożądane według SOC i częstości	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt, hipercholesterolemia	Hiperkalcemia (ze zwiększeniem lub bez zwiększenia stężenia parathormonu)		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Senność, zespół cieśni nadgarstka*			
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca				
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Biegunka, wymioty			

Działania niepożądane według SOC i częstości	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginowej (AspAT)	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (gamma-GT) i stężenia bilirubiny, zapalenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Przerzedzenie włosów (łysienie), reakcje alergiczne	Pokrzywka	Rumień wielopostaciowy, reakcje rzekomo anafilaktyczne, zapalenie naczyń skórnych, w tym przypadki plamicy Henocha-Schönleina**	Zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczyń naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów, osteoporoza	Ból kości, ból mięśni	Palec trzaskający		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Suchość pochwy, krwawienia z pochwy***			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie				

- \* Liczba przypadków zespołu cieśni nadgarstka zgłaszanych w trakcie badań klinicznych była większa u pacjentek stosujących anastrozol niż u pacjentek stosujących tamoksyfen. Jednak większość z tych przypadków występowała u pacjentek posiadających predyspozycje do tego schorzenia.
- \*\* Zapalenie naczyń skórnych i przypadki plamicy Henocha-Schönleina nie były obserwowane u pacjentek w badaniu ATAC, dlatego częstość tego zdarzenia można określić jako "Rzadko" ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ) w oparciu o najmniej korzystną wartość estymacji punktowej.
- \*\*\* Krwawienie z pochwy zgłaszano często, głównie u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi podczas pierwszych kilku tygodni po zmianie dotychczasowej terapii hormonalnej na leczenie anastrozolem. Jeśli krwawienia utrzymują się, należy rozważyć dalsze badania.

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

Tabela 2 Wstępnie określone działania niepożądane w badaniu ATAC

Zdarzenie niepożądane	Anastrozol (N = 3092)	Tamoksyfen (N = 3094)
Nagle zaczerwienienia twarzy	1104 (35,7 %)	1264 (40,9 %)
Ból/sztywność stawów	1100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Zaburzenia nastroju	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Zmęczenie/astenia	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Nudności i wymioty	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Złamania	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Złamania kręgosłupa, szyjki kości udowej lub nadgarstka/złamania Collesa	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Złamania nadgarstka/Collesa	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Złamania kręgosłupa	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Złamania szyjki kości udowej	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 serca	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Choroba wieńcowa	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Choroba niedokrwienna serca	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Upławy	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Choroba zakrzepowo-zatorowa żył głębokich w tym zator płucny	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Zdarzenia niedokrwienne mózgowo-naczyniowe	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Rak endometrium	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

W grupie anastrozolu i w grupie tamoksyfenu obserwowano odpowiednio odsetek złamań wynoszący 22 na 1000 pacjentolat i 15 na 1000 pacjentolat po medianie okresu kontrolnego, wynoszącej 68 miesięcy. Obserwowany odsetek złamań w grupie anastrozolu jest podobny do zakresu zgłaszanego w populacjach pacjentek po menopauzie, w podobnym przedziale wiekowym. Częstość występowania osteoporozy wynosiła 10,5 % u pacjentek leczonych anastrozolem oraz 7,3 % u pacjentek leczonych tamoksyfenem.

Nie określono, czy odsetek złamań i osteoporozy obserwowany u pacjentek w badaniu klinicznym ATAC, leczonych anastrozolem odzwierciedla działanie ochronne tamoksyfenu, swoiste działanie anastrozolu, czy działania obu tych leków.

#### 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, fax: + 48 22 49-21-309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne związane z przedawkowaniem jest ograniczone. W badaniach na zwierzętach anastrozol wykazywał małą toksyczność ostrą.

Badania kliniczne prowadzono stosując różne dawki anastrozolu, maksymalnie do 60 mg w jednej dawce, podawanej zdrowym ochotnikom płci męskiej i w dawce do 10 mg na dobę, podawanych kobietom po menopauzie, z zaawansowanym rakiem piersi. Takie dawki były dobrze tolerowane. Nie ustalono pojedynczej dawki anastrozolu, powodującej objawy zagrażające życiu. Brak swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania. Leczenie musi być objawowe.

Podczas leczenia przedawkowania należy brać pod uwagę możliwość przyjęcia przez pacjentkę różnych leków. Można wywołać wymioty, jeśli pacjentka jest przytomna. Dializa może być przydatna, ponieważ anastrozol nie wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza. Wskazane jest ogólne leczenie wspomagające, obejmujące częste monitorowanie objawów życiowych i ścisłą obserwację pacjentki.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory aromatazy, kod ATC: L02B G03

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Anastrozol jest silnym i wysoce wybiórczym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie, estradiol jest produkowany głównie na drodze konwersji androstendionu do estronu za pośrednictwem kompleksu enzymu aromatazy w tkankach obwodowych. Estron jest następnie przekształcany w estradiol. Wykazano, że zmniejszenie stężenia krążącego estradiolu powoduje korzystne działanie u kobiet z rakiem piersi. U kobiet po menopauzie dawka dobowo 1 mg anastrozolu powodowała zahamowanie wytwarzania estradiolu przekraczające 80%, oznaczone bardzo czułą metodą analityczną.

Anastrozol nie wywiera działania progestogenowego, androgenowego ani estrogenowego.

Dobowe dawki anastrozolu do 10 mg nie wywierają żadnego działania na wydzielanie kortyzolu lub aldosteronu, w pomiarze przed i po standardowym teście prowokacji z podaniem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). Dlatego też suplementacja kortykosteroidów nie jest konieczna.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Zaawansowany rak piersi

*Leczenie zaawansowanego raka piersi u pacjentek po menopauzie jako leczenie pierwszego wyboru*  
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 wyboru raka piersi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, pacjentek po menopauzie, z potwierdzoną lub nieznaną obecnością receptorów estrogenowych. 1021 pacjentek zrandomizowano do grupy otrzymującej 1 mg anastrozolu, raz na dobę lub do grupy otrzymującej 20 mg tamoksyfenu, raz na dobę. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w obu badaniach były: czas do progresji nowotworu, 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 progresji nowotworu (współczynnik ryzyka (HR) 1,42, 95 % przedział ufności (CI) [1,11, 1,82] mediana czasu do wznowy 11,1 i 5,6 miesięcy, odpowiednio dla anastrozolu i dla tamoksyfenu,  $p = 0,006$ ), 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 progresji nowotworu. Wyniki drugorzędowych punktów końcowych potwierdziły wyniki pierwszorzędowych punktów końcowych. Zbyt mała liczba zgonów, występujących podczas leczenia w grupach badanych, w obu badaniach, nie pozwala wyciągnąć wniosków na temat różnic w całkowitym przeżyciu.

*Leczenie drugiego wyboru 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 nastąpiła progresja choroby po leczeniu tamoksyfenem, zarówno zaawansowanego jak i wczesnego raka piersi. 764 pacjentki zrandomizowano do grupy otrzymującej pojedynczą dawkę dobową 1 mg lub 10 mg anastrozolu lub octanu megestrolu w dawce 40 mg, cztery razy na dobę. Pierwszorzędowymi zmiennymi skuteczności były czas do progresji choroby i odsetek obiektywnych odpowiedzi. Odsetek dłuższych (więcej niż 24 tygodnie) stabilizacji choroby, odsetek przypadków progresji choroby i przeżycia również podlegały analizie. W obu badaniach nie było znaczących różnic między sposobami leczenia w odniesieniu do parametrów skuteczności.

Leczenie uzupełniające wczesnego inwazyjnego raka piersi u pacjentek z potwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych

W dużym badaniu fazy III z udziałem 9366 pacjentek po menopauzie, z operacyjnym rakiem piersi, leczonych przez 5 lat (patrz poniżej), wykazano przewagę statystyczną anastrozolu nad tamoksyfenem, pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby. Przewagę korzystnych skutków leczenia obserwowano w grupie otrzymującej anastrozol w porównaniu z tamoksyfenem, dla parametru czasu przeżycia wolnego od choroby, w prospektywnie określonej populacji pacjentek z potwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych.

Tabela 3 Zestawienie punktów końcowych w badaniu ATAC: analiza po zakończeniu pięcioletniego okresu leczenia

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii	Liczba zdarzeń (częstość)			
	Populacja ITT		Potwierdzona obecność receptorów hormonalnych w guzie	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoksyfen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoksyfen (N=2598)
<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 (CI)	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 (CI)	0,83 do 1,06		0,80 do 1,07	
wartość p	0,2850		0,2838	
<b>Czas do nawrotu choroby<sup>c</sup></b>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii	Liczba zdarzeń (częstość)			
	Populacja ITT		Potwierdzona obecność receptorów hormonalnych w guzie	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoksyfen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoksyfen (N=2598)
Współczynnik ryzyka	0,79		0,74	
Dwustronny 95 % przedział ufności (CI)	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 (CI)	0,74 do 0,99		0,70 do 1,00	
wartość p	0,0427		0,0559	
<b>Pierwotny rak drugiej piersi</b>	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Iloraz szans	0,59		0,47	
Dwustronny 95 % przedział ufności (CI)	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 (CI)	0,85 do 1,12		0,83 do 1,14	
wartość p	0,7142		0,7339	

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

<sup>c</sup> Czas do nawrotu choroby jest definiowany jako czas do wystąpienia pierwszej 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 pierwszej 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 tamoksyfenem stosowanym w monoterapii, zarówno u wszystkich pacjentek jak i u pacjentek, z potwierdzoną obecnością receptora estrogenowego. Leczona w ten sposób grupa została wyłączona z badania.

Przy medianie okresu obserwacji 10 lat w wyniku długotrwałej obserwacji porównawczej skutków

spc (PL) Anastrozol medac 1 mg tabletki powlekane

National version: 04/2016

leczenia anastrozolem i tamoksyfenem wykazano zgodność wyników z poprzednimi analizami.

Leczenie uzupełniające wczesnego inwazyjnego raka piersi u pacjentek z potwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych, które wcześniej otrzymywały tamoksyfen w leczeniu uzupełniającym

W badaniu fazy III (ang. *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group – ABCSG 8*) z udziałem 2579 pacjentek po menopauzie, z wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono obecność receptora estrogenowego, i które zostały poddane zabiegowi chirurgicznemu z następczym napromienianiem lub bez napromieniania, oraz które nie otrzymywały chemioterapii (patrz poniżej), 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 pacjentkami nadal przyjmującymi tamoksyfen, przy medianie okresu obserwacji 24 miesiące.

Tabela 4 Zestawienie wyników i punktów końcowych badania ABCSG 8

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii	Liczba zdarzeń (częstość)	
	Anastrozol (N=1297)	Tamoksyfen (N=1282)
<b>Przeżycie wolne od choroby</b>	65 (5,0)	93 (7,3)
Współczynnik ryzyka	0,67	
Dwustronny 95 % przedział ufności (CI)	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 (CI)	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 (CI)	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 (CI)	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 (CI)	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.

### Gęstość mineralna kości (ang. Bone Mineral Density - BMD)

W badaniu klinicznym III/IV fazy nad zastosowaniem anastrozolu z bisfosfonianami – ryzedronianem (ang. *Study of anastrozole with the bisphosphonate risedronate [SABRE]*), 234 kobiety po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, z potwierdzoną obecnością receptora estrogenowego w guzie, u których zaplanowano leczenie anastrozolem w dawce 1 mg na dobę, zostały zakwalifikowane do grup małego, umiarkowanego lub dużego ryzyka, zgodnie z występującym u nich ryzykiem złamań niskoenergetycznych. Pierwszorzędownym parametrem skuteczności była analiza gęstości kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, przeprowadzona metodą DEXA. Wszystkie pacjentki otrzymywały witaminę D i preparaty wapnia. Pacjentki w grupie małego ryzyka otrzymywały wyłącznie anastrozol (N=42). Pacjentki z grupy umiarkowanego ryzyka były randomizowane do leczenia anastrozolem w skojarzeniu z ryzedronianem w dawce 35 mg raz na tydzień (N=77) lub anastrozolem w skojarzeniu z placebo (N=77). Natomiast pacjentki z grupy dużego ryzyka otrzymywały anastrozol w połączeniu z ryzedronianem w dawce 35 mg raz na tydzień (N=38). Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana od wartości wyjściowych parametru gęstości kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, po 12 miesiącach.

Trwająca 12 miesięcy analiza główna wykazała, że u pacjentek z umiarkowanym lub dużym ryzykiem złamań niskoenergetycznych nie wystąpiło zmniejszenie gęstości mineralnej kości (oceniane w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, metodą DEXA) jeśli otrzymywały one leczenie anastrozolem w dawce 1 mg na dobę w skojarzeniu z ryzedronianem w dawce 35 mg, raz na tydzień.

Dodatkowo, nieznamienne statystycznie zmniejszenie BMD obserwowano w grupie małego ryzyka, otrzymującej tylko anastrozol w dawce 1 mg na dobę. Wyniki te były jednakowe dla drugiej zmiennej służącej do oceny skuteczności, którą była zmiana od początku badania całkowitej wartości BMD dla stawu biodrowego, po 12 miesiącach.

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

### Dzieci i młodzież

Anastrozol jest przeciwwskazany u dzieci i młodzieży. Nie ustalono skuteczności w badaniach u dzieci i młodzieży (patrz poniżej). Liczba leczonych dzieci była za mała, aby wyciągnąć wiarygodne wnioski dotyczące bezpieczeństwa stosowania. Brak danych dotyczących potencjalnego długotrwałego działania anastrozolu u dzieci i młodzieży (patrz również punkt 5.3).

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań anastrozolu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w związku z niedoborem hormonu wzrostu (GHD), testotoksykozą, ginekomastią i zespołem McCune-Albrighta (patrz punkt 4.2).

#### *Niski wzrost w związku z niedoborem hormonu wzrostu*

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby oceniało 52 chłopców w okresie dojrzewania (w wieku 11 – 16 lat włącznie) z niedoborem hormonu wzrostu, leczonych przez 12 – 36 miesięcy anastrozolem w dawce 1 mg/dobę lub placebo w skojarzeniu z hormonem wzrostu. Tylko 14 uczestników w grupie otrzymującej anastrozol ukończyło 36 miesięcy badania.

W zakresie parametrów związanych ze wzrostem obejmujących przewidywany wzrost osoby dorosłej, wzrost, wynik odchylenia standardowego (SDS) wzrostu i tempo wzrostu, nie zauważono żadnej statystycznie znamiennej różnicy z grupą placebo. Końcowe dane dotyczące wzrostu nie były dostępne. Pomimo, że liczba dzieci leczonych była za mała do wyciągnięcia wiarygodnych wniosków w zakresie bezpieczeństwa stosowania, to jednak w grupie otrzymującej anastrozol w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zwiększył się odsetek złamań i wystąpiła tendencja do zmniejszenia gęstości mineralnej kości.

### *Testotoksykoza*

Otwarte, wielośrodkowe badanie nieporównawcze oceniało 14 pacjentów płci męskiej (w wieku 2 – 9 lat) z rodzinnym przedwczesnym dojrzewaniem męskim (testotoksykozą), leczonych anastrozolem w skojarzeniu z bikalutamidem. Pierwszorzędownym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania takich leków w skojarzeniu, przez okres 12 miesięcy. Trzynastu z 14 pacjentów włączonych do badania ukończyło 12 miesięczny okres leczenia skojarzonego (jeden pacjent nie ukończył okresu obserwacji). Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie tempa wzrostu po 12 miesiącach leczenia, względem tempa wzrostu w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania.

### *Badania ginekomastii*

Badanie 0006 było wielośrodkowym, randomizowanym badaniem, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, oceniającym 82 chłopców w okresie dojrzewania (w wieku 11 – 18 lat włącznie) z ginekomastią, trwającą dłużej niż 12 miesięcy, leczonych anastrozolem w dawce 1 mg/dobę lub podawanym codziennie placebo przez okres do 6 miesięcy. Po 6 miesiącach leczenia nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie liczby pacjentów z 50 % lub większym zmniejszeniem łącznej objętości piersi, pomiędzy grupą leczoną anastrozolem w dawce 1 mg i grupą otrzymującą placebo.

Badanie 0001 było otwartym badaniem farmakokinetycznym, oceniającym podanie kilku dawek anastrozolu 1 mg/dobę u 36 chłopców w wieku dojrzewania z ginekomastią, trwającą krócej niż 12 miesięcy. Dodatkowe cele badania obejmowały ocenę proporcji pacjentów ze zmniejszeniem w porównaniu do pomiaru początkowego w zakresie obliczonej objętości ginekomastii obu piersi, obejmującej co najmniej 50% pomiędzy 1. dniem badania i po 6 miesiącach leczenia oraz ocenę tolerancji leku przez pacjentów i bezpieczeństwa stosowania. Po 6 miesiącach, u 56 % (20/36) chłopców zaobserwowano zmniejszenie łącznej objętości obu piersi o 50% lub więcej.

### *Badanie zespołu McCune-Albrighta*

Badanie 0046 było międzynarodowym, wielośrodkowym, otwartym badaniem eksploracyjnym oceniającym stosowanie anastrozolu u 28 dziewczynek (w wieku od 2 do  $\leq 10$  lat) z zespołem McCune-Albrighta (MAS). Pierwszorzędownym celem badania była ocena bezpieczeństwa stosowania i skuteczności anastrozolu w dawce 1 mg/dobę u pacjentek z MAS. Skuteczność badanego leku opierano na proporcji pacjentek spełniających określone kryteria dotyczące krwawienia z pochwy, wieku kostnego i tempa wzrostu.

Nie zauważono żadnych statystycznie znamiennych różnic w zakresie częstości krwawienia z pochwy po zastosowaniu leku. Nie było klinicznie istotnych zmian w zakresie skali Tannera, średniej objętości jajników i średniej objętości macicy. Nie zauważono żadnych statystycznie znamiennych różnic w zakresie odsetka wzrostu wieku kostnego po zastosowaniu leku w porównaniu do odsetka w pomiarze początkowym. Odsetek wzrostu (w cm/rok) był istotnie zmniejszony ( $p < 0,05$ ) od okresu przed leczeniem poprzez miesiąc 0. do miesiąca 12. i od okresu przed leczeniem do kolejnych 6 miesięcy (od 7. miesiąca do 12. miesiąca).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Wchłanianie anastrozolu następuje szybko i maksymalne stężenie w osoczu jest najczęściej osiągnięte w ciągu dwóch godzin po podaniu (na czczo). Pożywienie nieznacznie zmniejsza szybkość wchłaniania, ale nie wpływa na zakres wchłaniania. Nie oczekuje się, aby niewielka zmiana szybkości wchłaniania miała klinicznie istotny wpływ na stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym, po podaniu raz na dobę dawki anastrozolu w tabletkach. Stężenie anastrozolu w osoczu w stanie stacjonarnym, wynoszące około 90% do 95% jest osiągnięte po podaniu 7 dawek dobowych, a kumulacja jest 3 do 4 razy większa. Brak dowodów wskazujących na zależność parametrów farmakokinetycznych anastrozolu od czasu leczenia lub od wielkości dawki.

U kobiet po menopauzie farmakokinetyka anastrozolu nie zależy od wieku.

Anastrozol wiąże się w 40% z białkami osocza.

#### Eliminacja

Anastrozol jest eliminowany powoli, a okres półtrwania w osoczu wynosi od 40 do 50 godzin. Anastrozol u kobiet po menopauzie jest metabolizowany w znacznym stopniu i w ciągu 72 godzin po podaniu mniej niż 10 % dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Metabolizm anastrozolu następuje w wyniku N-dealkilacji, hydroksylacji i w procesie sprzęgania z kwasem glukoronowym. Metabolity są wydalane głównie z moczem. Triazol, główny metabolit w osoczu, nie jest inhibitorem 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 w grupie kontrolnej (badanie 1033IL/0014). Jednak u ochotników z marskością wątroby stężenia anastrozolu w osoczu były podobne do stężeń obserwowanych u zdrowych ochotników w innych badaniach. Stężenia anastrozolu w osoczu obserwowane podczas długoterminowych badań skuteczności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby były porównywalne ze stężeniami 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 1033IL/0018 z uwagi na fakt, że anastrozol jest eliminowany głównie na drodze metabolizmu wątrobowego. Stężenia anastrozolu w osoczu obserwowane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w długotrwałych badaniach skuteczności były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek. Stosując anastrozol u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2 i 4.4).

#### Dzieci i młodzież

U chłopców z ginekomastią wieku dojrzewania (od 10 do 17 lat) anastrozol był szybko wchłaniany, podlegał szerokiej dystrybucji i był wolno wydalany, z okresem półtrwania wynoszącym około 2 dni. Klirens anastrozolu był mniejszy u dziewczynek (od 3 do 10 lat) niż u chłopców, a narażenie było większe. Anastrozol u dziewczynek podlegał szerokiej dystrybucji i był wolno wydalany.

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

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

#### Toksyczność ostra

W badaniach na zwierzętach toksyczność obserwowano wyłącznie w przypadku dużych dawek. W badaniach toksyczności ostrej u gryzoni mediana dawki śmiertelnej anastrozolu podawanego doustnie wynosiła ponad 100 mg/kg mc./dobę, a podawanego dootrzewnowo ponad 50 mg/kg mc./dobę. W badaniach toksyczności ostrej na psach mediana doustnej letalnej dawki wynosiła ponad 45 mg/kg mc./dobę.

#### Toksyczność przewlekła

W badaniach na zwierzętach toksyczność była obserwowana tylko po zastosowaniu dużych dawek. Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu dawek anastrozolu przeprowadzono na szczurach i psach. Podczas badań toksyczności nie ustalono granicznej dawki anastrozolu, nie powodującej działań toksycznych. Objawy występujące po małych dawkach (1 mg/kg mc./dobę) i średnich (u psów 3 mg/kg mc./dobę; u szczurów 5 mg/kg mc./dobę) były związane z właściwościami farmakologicznymi anastrozolu lub z jego właściwościami indukowania enzymów, i nie towarzyszyły im zmiany zwyrodnieniowe ani istotna toksyczność.

#### Mutagenność

W badaniach mutagenności wykazano, że anastrozol nie działa mutagennie i klastogennie.

### Badania toksycznego wpływu na rozród

W badaniu płodności na szczurach płci męskiej, po odstawieniu od matki podawano doustnie anastrozol w dawce 50 lub 400 mg/l w wodzie pitnej przez 10 tygodni. Zmierzone średnie stężenie w osoczu wynosiło odpowiednio 44,4 ( $\pm$  14,7) ng/ml i 165 ( $\pm$  90) ng/ml. Lek wywierał niekorzystny wpływ na indeksy parzenia się w obu grupach dawek, a zmniejszenie płodności było widoczne jedynie w grupie otrzymującej 400 mg/l. Zmniejszenie było przejściowe, ponieważ wszystkie parametry parzenia się i płodności były podobne do wartości w grupie kontrolnej po 9-tygodniowym okresie rekonwalescencji bez podawania leku.

Po podaniu doustnym samicom szczura anastrozol, w dawce 1 mg/kg mc./dobę, powodował duży odsetek bezpłodności oraz zwiększał straty przed implantacją zarodka w dawce 0,02 mg/kg mc./dobę. Takie działania występowały po podaniu dawek klinicznie istotnych. Nie można wykluczyć takiego działania u człowieka. Działania te były związane z farmakologią leku i całkowicie ustępowały po 5 tygodniowym okresie odstawienia leku.

Po podaniu doustnym anastrozolu ciężarnym samicom szczurów i królików lek nie powodował działania teratogennego odpowiednio w dawkach do 1,0 i 0,2 mg/kg mc./dobę. Obserwowane działania (powiększenie łożyska u szczurów i poronienia u królików) wiązały się z farmakologią leku.

Przeżycie miotów samic szczurów otrzymujących anastrozol w dawce 0,02 mg/kg mc./dobę i większej (między 17. dniem ciąży a 22. dniem po porodzie) uległo pogorszeniu. Takie działania wiązały się z wpływem farmakologicznym leku na przebieg porodu. W pierwszym pokoleniu potomstwa matek szczurów, którym podawano anastrozol, nie zaobserwowano działań niepożądanych w postaci zaburzeń zachowania lub zaburzenia zdolności rozrodczych.

### Badania działania rakotwórczego

W dwuletnim badaniu rakotwórczości u szczurów obserwowano zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby i polipów komórek zrębu macicy u samic oraz gruczolaków tarczycy u samców wyłącznie po podaniu dużej dawki (25 mg/kg mc./dobę), odpowiadającej 100-krotnej dawce terapeutycznej stosowanej u ludzi i dlatego uważa się je za pozbawione znaczenia klinicznego dla leczenia anastrozolem u ludzi.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości u myszy obserwowano indukcję łagodnych guzów jajnika i zaburzenia częstości występowania nowotworów wywodzących się z układu limfatycznego (mniej histiocytowych mięsaków u samic i więcej przypadków zgonu w wyniku chłoniaków). Takie zmiany uważa się za swoiste dla gatunku myszy po działaniu inhibitorów aromatazy i pozbawione znaczenia klinicznego dla leczenia anastrozolem u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń:

Laktoza jednowodna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Powidon K-25  
Magnezu stearynian

#### Otoczka:

Aquapolish white:  
Hypromeloza 6 cp  
Makrogol 6000  
Olej bawełniany, uwodorniony  
Skrobia żelowana, modyfikowana (kukurydziana)  
Tytanu dwutlenek (E-171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

5 lat

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

20 szt., 28 szt., 30 szt. , 84 szt. , 98 szt., 100 szt. lub 300 szt. tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

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

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

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Niemcy

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

16891

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9.06.2010 r.

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