

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ansyn, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 93 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznaczeniem „ANA” i „1” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ansyn jest wskazany do stosowania w:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Anastrozol nie jest przeznaczony 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 zalecana zmiana dawkowania u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. W przypadku stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ansyn powinien być podawany doustnie.

4.3 Przeciwwskazania

Anastrozol jest przeciwwskazany:

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

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

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

Wpływ na gęstość mineralną kości

Anastrozol powoduje zmniejszenie zawartości estrogenów we krwi i może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości z możliwym zwiększeniem ryzyka złamań kości (patrz punkt 4.8).

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

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

Nadwrażliwość na laktozę

Produkt zawiera laktozę. Produkt leczniczy 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 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 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 niespecyficznym inhibitorem izoenzymów CYP, nie ma wpływu na stężenie anastrozolu w osoczu. Nie jest znany wpływ silnych inhibitorów CYP.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania anastrozolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Anastrozol jest przeciwwskazany u kobiet w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Anastrozol nie wywiera wpływu lub wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie mniej jednak podczas stosowania anastrozolu może wystąpić osłabienie i senność i dlatego, jeśli takie objawy się utrzymują to należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgłaszane z badań klinicznych po wprowadzeniu do obrotu lub raportów spontanicznych.

Jeżeli nie podano inaczej, kategorie częstotliwości zostały ustalone na podstawie liczby zdarzeń niepożądanych w dużym badaniu III fazy [ATAC] przeprowadzonym u 9366 kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi, leczonych uzupełniająco przez 5 lat (anastrozol, tamoksyfen w monoterapii lub stosowane jednocześnie – badanie ATAC).

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

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

Działania niepożądane według SOC i częstości		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Jadłowstręt 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 asparaginianowej
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy oraz fosfatazy zasadowej Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
	Często	Przerzedzenie włosów (łysienie) Reakcje alergiczne
	Niezbyt często	Pokrzywka
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy Reakcja rzekomoanafilaktyczna Zapalenie naczyń skórnych (w tym przypadki płamicy Henocha-Schönleina)**

	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle i (lub) sztywność stawów Zapalenie stawów Osteoporoza
	Często	Ból kości
	Niezbyt często	Trzaskający palec
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Suchość pochwy Krwawienia z pochwy***
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Oslabienie

* Przypadki zespołu cieśni nadgarstka zgłaszane były u większej liczby pacjentek otrzymujących anastrozol w trakcie badań klinicznych w porównaniu z pacjentkami leczonymi tamoksyfenem. Jednak większość tych przypadków jest zgłaszana u pacjentek posiadających predyspozycje do tego schorzenia.

** Zapalenie naczyń skórnych i przypadki płamicy 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.

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

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania wstępnie określonych działań niepożądanych dla średniego okresu obserwacji wynoszącego 68 miesięcy podczas badania ATAC, niezależnie od przyczyn wystąpienia, zgłaszanych u pacjentek otrzymujących leczenie w ramach badania i do 14 dni po odstawieniu leczenia.

Tabela 2. Określone działania niepożądane w badaniu ATAC

Działanie niepożądane	Anastrozol (N=3092)	Tamoksyfen (N=3094)
Uderzenia gorąca	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Ból i (lub) sztywność stawów	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Zaburzenia nastroju	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Zmęczenie lub 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 złamania nadgarstka/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 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 zakrzepowo-zatorowe żył	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Zakrzepica 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%)

W grupie anastrozolu i w grupie tamoksyfenu obserwowano odsetek złamań wynoszący odpowiednio 22 na 1 000 pacjento-lat i 15 na 1 000 pacjento-lat po średnim okresie obserwacji wynoszącym do 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 odsetki złamań i osteoporozy, obserwowane u pacjentek podczas badania ATAC leczonych anastrozolem, odzwierciedlają 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, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Dane kliniczne dotyczące przypadkowego przedawkowania anastrozolu są ograniczone.

W badaniach na zwierzętach anastrozol wykazywał niewielką ostrą toksyczność.

W badaniach klinicznych stosowano różne dawki anastrozolu, do 60 mg jednorazowo u zdrowych ochotników płci męskiej i do 10 mg na dobę u kobiet w okresie po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi; dawki te były dobrze tolerowane. Nie ustalono wielkości dawki jednorazowej anastrozolu, która może powodować zagrożenie życia.

Nie istnieje specyficzne antidotum dla anastrozolu, w razie przedawkowania należy stosować leczenie objawowe.

W przypadku przedawkowania należy wziąć pod uwagę możliwość zatrucia wieloma związkami. Można wywołać wymioty, jeśli pacjent jest przytomny. Ze względu na niewielki stopień wiązania się anastrozolu z białkami skutecznym sposobem leczenia przedawkowania może być dializa. Wskazane jest ogólne leczenie podtrzymujące, w tym częste monitorowanie czynności życiowych i ścisła obserwacja pacjentki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory enzymów, kod ATC: L02B G03

Mechanizm działania i aktywność farmakodynamiczna

Anastrozol jest silnym i swoistym niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

U kobiet po menopauzie, estradiol jest wytwarzany w tkankach obwodowych na drodze przekształcenia androstendionu do estronu przy udziale kompleksu aromatazy. Estron jest następnie przekształcany

w estradiol. Wykazano, że zmniejszenie stężenia krążącego estradiolu działa korzystnie u kobiet z rakiem piersi.

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 i estrogenowej.

Anastrozol w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu zarówno bez, jak i po stymulacji wydzielania przez hormon adrenokortykotropowy (ACTH). Dlatego 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 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. Pierwszorzęдовymi punktami końcowymi w obu badaniach były: czas do nawrotu guza, odsetek obiektywnych odpowiedzi guza i bezpieczeństwo stosowania.

Pod względem pierwszorzęдовych 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] średni czas 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 drugorzęдовych punktów końcowych potwierdziły wyniki pierwszorzęдовych 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. Pierwszorzęдовymi 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.

Podstawowe leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u pacjentek z obecnością receptora

W dużym badaniu III fazy prowadzonym z udziałem 9366 kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi leczonych przez okres 5 lat (patrz poniżej) wykazano, że działanie anastrozolu jest statystycznie lepsze niż działanie tamoksyfenu pod względem przeżycia wolnego od choroby. Większą skalę korzyści obserwowano w grupie anastrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w przypadku populacji z dodatnim prospektywnie określonym receptorem hormonu.

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

Punkty końcowe	Liczba przypadków (częstość)
----------------	------------------------------

	Populacja pacjentek zgodna z intencją leczenia		Pacjentki z guzem z obecnością receptora hormonu	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoksyfen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoksyfen (N=2598)
Przeżycie wolne od choroby^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Współczynnik ryzyka	0,87		0,83	
2-stronny 95% przedział ufności	0,78 do 0,97		0,73 do 0,94	
Wartość p	0,0127		0,0049	
Przeżycie bez przerzutu odległego^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Współczynnik ryzyka	0,94		0,93	
2-stronny 95% przedział ufności	0,83 do 1,06		0,80 do 1,07	
Wartość p	0,2850		0,2838	
Nawrót choroby^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Współczynnik ryzyka	0,79		0,74	
2-stronny 95% przedział ufności	0,70 do 0,90		0,64 do 0,87	
Wartość p	0,0005		0,0002	
Wystąpienie przerzutów odległych^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Współczynnik ryzyka	0,86		0,84	
2-stronny 95% przedział ufności	0,74 do 0,99		0,70 do 1,00	
Wartość p	0,0427		0,0559	
Rak pierwotny drugiej piersi	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Iloraz szans	0,59		0,47	
2-stronny 95% przedział ufności	0,39 do 0,89		0,30 do 0,76	
Wartość p	0,0131		0,0018	
Całkowite przeżycie^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Współczynnik ryzyka	0,97		0,97	
2-stronny 95% przedział ufności	0,85 do 1,12		0,83 do 1,14	
Wartość p	0,7142		0,7339	

^a Przeżycie wolne od choroby obejmuje wszystkie przypadki nawrotów i jest określone, jako pierwszy nawrót miejscowy/lokalny, nowy rak drugiej piersi, nawrót z przerzutem odległym lub zgon (z dowolnej przyczyny).

^b Przeżycie bez przerzutu odległego jest określane, jako pierwsze pojawienie się przerzutu odległego lub zgon (z dowolnej przyczyny).

^c Nawrót choroby jest określony, jako pierwszy nawrót miejscowy/lokalny, nowy rak drugiej piersi, nawrót z przerzutem odległym lub zgon w związku z rakiem piersi.

^d Wystąpienie przerzutów odległych jest określane, jako pierwsze pojawienie się przerzutu lub zgon w związku z rakiem piersi.

^e Liczba (%) pacjentek, które zmarły.

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.

Podczas badania III fazy (ang. *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group* [ABCSG 8]) u 2579 pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z dodatnim receptorem hormonu w guzie, które były poddane operacji z radioterapią lub bez radioterapii i bez chemioterapii (patrz poniżej), zastąpiono po 2 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfen anastrozolem i uzyskano statystycznie lepsze wyniki w zakresie przeżycia wolnego od choroby w porównaniu do grupy nadal leczonej tamoksyfenem po średnim okresie kontrolnym wynoszącym 24 miesiące (mediana).

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

Punkty końcowe skuteczności	Liczba przypadków (częstość)	
	Anastrozol (N=1297)	Tamoksyfen (N=1282)
Przeżycie wolne od choroby	65 (5,0)	93 (7,3)
Współczynnik ryzyka	0,67	
2-stronny 95% przedział ufności	0,49 do 0,92	
Wartość p	0,014	
Nawrót choroby	36 (2,8)	66 (5,1)
Współczynnik ryzyka	0,53	
2-stronny 95% przedział ufności	0,35 do 0,79	
Wartość p	0,002	
Wystąpienie przerzutu odległego	22 (1,7)	41 (3,2)
Współczynnik ryzyka	0,52	
2-stronny 95% przedział ufności	0,31 do 0,88	
Wartość p	0,015	
Rak pierwotny drugiej piersi	7 (0,5)	15 (1,2)
Iloraz szans	0,46	
2-stronny 95% przedział ufności	od 0,19 do 1,13	
Wartość p	0,090	
Całkowite przeżycie	43 (3,3)	45 (3,5)
Współczynnik ryzyka	0,96	
2-stronny 95% przedział ufności	0,63 do 1,46	
Wartość p	0,840	

Powyższe wyniki zostały potwierdzone w dwóch podobnych badaniach (GABG/ARNO 95 i ITA), a także w zbiorczej analizie badań ABCSG 8 i GABG/ARNO 95, a w jednym z badań pacjentki poddawano operacji i chemioterapii.

Profil bezpieczeństwa anastrozolu w tych trzech badaniach był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa ustalonym u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi i dodatnim receptorem hormonu.

Gęstość mineralna 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 niskiego, umiarkowanego lub dużego ryzyka, zgodnie z występującym u nich ryzykiem złamań osteoporotycznych. Pierwszorzędowym parametrem skuteczności była analiza gęstości masy kostnej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, przeprowadzona metodą DEXA. Wszystkie pacjentki otrzymywały leczenie witaminą D i wapniem. Pacjentki w grupie małego ryzyka otrzymywały wyłącznie anastrozol (N=42), pacjentki z grupy umiarkowanego ryzyka były randomizowane do leczenia anastrozolem i ryzedronianem w dawce 35 mg, raz na tydzień (N=77) lub produktem anastrozol i placebo (N=77), a pacjentki z grupy dużego ryzyka otrzymywały anastrozol i ryzedronian w dawce 35 mg, raz na tydzień (N=38). Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana gęstości kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, po 12 miesiącach w stosunku do wartości w chwili rozpoczęcia badania.

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

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

Dzieci i młodzież

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

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

Niski wzrost spowodowany niedoborem hormonu wzrostu

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

Nie zaobserwowano różnicy znamiennej statystycznie w porównaniu do placebo dla takich parametrów wzrostu, jak przewidywany wzrost docelowy, wzrost, wzrost SDS (ang. Standard

Deviation Score) i szybkość wzrostu. Brak danych o końcowym wzroście. Chociaż liczba leczonych dzieci była zbyt mała, aby wyciągnąć wiarygodne wnioski o bezpieczeństwie, w grupie anastrozolu w porównaniu do placebo odsetek złamań był zwiększony i występowała tendencja do zmniejszenia gęstości mineralnej kości.

Testotoksykoza

W otwartym, nieporównawczym, wieloośrodkowym badaniu oceniono 14 pacjentów płci męskiej (w wieku 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 czternastu włączonych pacjentów ukończyło 12 miesięcy leczenia skojarzonego (jeden z pacjentów nie odbył obserwacji po zakończeniu badania). Nie stwierdzono znaczącej różnicy we wskaźnikach wzrostu po 12 miesiącach leczenia, w odniesieniu do wartości z okresu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania.

Badania dotyczące ginekomastii

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

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

Badanie zespołu McCune-Albright

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

Obecność pokarmu zmniejsza nieco szybkość wchłaniania, ale nie wpływa na jego stopień.

Nie wydaje się, aby niewielkie zmiany szybkości wchłaniania miały znaczący klinicznie wpływ na stężenie w stanie stacjonarnym podawanego raz na dobę anastrozolu w dawce 1 mg, w postaci tabletek powlekanych. Po siedmiu dawkach dobowych stężenie anastrozolu w osoczu osiąga 90-95% stężenia w stanie stacjonarnym i kumulacja jest 3 do 4 razy większa. Brak danych świadczących, że kinetyka anastrozolu zależy od czasu podawania leku lub dawki.

U kobiet po menopauzie farmakokinetyka anastrozolu nie zależy od wieku.

Anastrozol wiąże się z białkami osocza w 40%.

Anastrozol jest powoli eliminowany, okres półtrwania w osoczu wynosi od 40 do 50 godzin.

U kobiet po menopauzie anastrozol jest w znacznym stopniu metabolizowany, mniej niż 10% dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 72 godzin od zażycia. Anastrozol ulega metabolizmowi na drodze N-dealkilacji, hydroksylacji i glukuronidacji. Metabolity są wydalone głównie z moczem. Triazol, który jest głównym metabolitem występującym w osoczu, nie hamuje aktywności aromatazy.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Klirens pozorny (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 pozorny (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. 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 wydalaný 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 wydalaný powoli.

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 obserwowano wyłącznie w przypadku dużych dawek. W badaniach toksyczności ostrej u gryzoni, średnia dawka śmiertelna anastrozolu podawanego doustnie wynosiła ponad 100 mg/kg mc. na dobę, a podawanego dootrzewnowo 50 mg/kg mc. na dobę. W badaniach toksyczności ostrej na psach średnia doustna śmiertelna dawka wynosiła ponad 45 mg/kg mc. na dobę.

Toksyczność przewlekła

W badaniach na zwierzętach toksyczność była obserwowana tylko po zastosowaniu dużych dawek. Badanie toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek anastrozolu przeprowadzono na szczurach i psach. Nie ustalono granicznego poziomu niepowodującego działań toksycznych. Objawy występujące po małych dawkach (1 mg/kg mc. na dobę) i średnich (u psów 3 mg/kg mc. na dobę, u szczurów 5 mg/kg mc. na dobę) były związane z właściwościami farmakologicznymi anastrozolu lub indukowaniem enzymów i po podaniu produktu w podanych wyżej dawkach nie obserwowano zmian zwyrodnieniowych i istotnej toksyczności.

Mutagenność

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

Wpływ na reprodukcję

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

Doustne podawanie anastrozolu samicom szczurów w dawce do 1,0 mg/kg mc. na dobę powodowało znaczącą niepłodność i zwiększoną utratę zarodków po dawce przynajmniej 0,02 mg/kg mc. na dobę. Działanie to obserwowano po dawkach istotnych klinicznie. Nie można wykluczyć wpływu u ludzi. Działanie to było zależne od farmakologicznych właściwości leku i całkowicie ustępowało po 5 tygodniach od przzerwania stosowania leku.

Doustne podawanie anastrozolu ciężarnym szczurom w dawce do 1,0 mg/kg mc. na dobę i królikom w dawce do 0,2 mg/kg mc. na dobę nie wywoływało zmian teratogennych. Zaobserwowane zmiany (takie jak nadmierne powiększenie się łożyska u szczurów i poronienie u królików) były związane z właściwościami farmakologicznymi produktu.

Przeżycie u potomstwa szczurów, którym podawano anastrozol w dawce co najmniej 0,02 mg/kg mc. na dobę (począwszy od 17. dnia ciąży do 22. dnia po porodzie), było zagrożone w związku z działaniem farmakologicznym anastrozolu w trakcie porodu. W pierwszym pokoleniu potomstwa matek szczurów, którym podawano anastrozol, nie zaobserwowano działań niepożądanych w postaci zaburzeń zachowania lub zaburzeń zdolności rozrodczych.

Rakotwórczość

Wyniki dwuletnich badań rakotwórczości na szczurach wykazują zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby i polipów śluzówki macicy u samic oraz gruczolaków tarczycy u samców tylko po zastosowaniu dużych dawek (25 mg/kg mc. na dobę). Zmiany te wystąpiły po dawkach 100-krotnie większych niż dawki lecznicze stosowane u ludzi i dlatego uważa się, że nie mają one znaczenia klinicznego u ludzi.

W wyniku dwuletnich badań onkogenności u myszy stwierdzono indukcję łagodnych nowotworów jajnika i zmianę w częstości nowotworów tkanki limfatycznej (rzadziej obserwowano u samic mięsaki histiocytowe, ale jednocześnie wykazano 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:

Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon (K31)
Magnezu stearynian

Otoczka:

Makrogol 400
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120 lub 300 tabletek powlekanych oraz blistry (PVC/PE/PVDC/Aluminium) z przeznaczeniem szpitalnym po 28, 50, 84, 98, 300 lub 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

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

14367

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

11.02.2008/29.05.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.04.2014