

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anastrozol Dr. Max, 1 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 91,50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Anastrozol Dr. Max, 1 mg, tabletki powlekane jest wskazany w:

- leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptorów estrogenowych,
- leczeniu uzupełniającym raka piersi, we wczesnym stadium zaawansowania, u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptorów estrogenowych,
- leczeniu uzupełniającym raka piersi, we wczesnym stadium zaawansowania, u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptorów estrogenowych, po 2 do 3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podania

##### Dawkowanie

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

Zalecany czas uzupełniającego leczenia hormonalnego, u kobiet z rakiem piersi, we wczesnym stadium zaawansowania, u których stwierdzono w guzie obecność receptorów estrogenowych wynosi 5 lat.

##### Szczególne grupy pacjentów

##### *Dzieci i młodzież:*

Ze względu na niewystarczające dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, nie zaleca się stosowania produktu Anastrozol Dr. Max u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4 i 5.1).

##### *Zaburzenia czynności nerek:*

U pacjentek z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek nie jest wymagana zmiana dawki. W przypadku stosowania u pacjentek z ciężką niewydolnością nerek należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby:*

U pacjentek z łagodną niewydolnością wątroby nie jest wymagana zmiana dawki. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

#### Sposób dawkowania

Produkt Anastrozol Dr. Max należy przyjmować doustnie.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Anastrozol Dr. Max jest przeciwwskazany u:

- kobiet w ciąży lub karmiących piersią,
  - pacjentek ze znaną nadwrażliwością na anastrozol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą podaną w punkcie 6.1

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

#### Ogólne

Produktu Anastrozol Dr. Max nie należy stosować u pacjentek przed menopauzą. W przypadku wątpliwości dotyczących stanu hormonalnego pacjentek należy wykonać oznaczenie stężenia hormonów: hormonu luteinizującego [LH], hormonu stymulującego wydzielanie folikulin [FSH] i estradiolu w celu potwierdzenia menopauzy. Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania z analogami LHRH.

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

#### Wpływ na gęstość mineralną kości

Anastrozol Dr. Max powoduje zmniejszenie stężenia estrogenów we krwi i może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Dlatego u niektórych pacjentek może zwiększyć się ryzyko złamań kości (patrz punkt 4.8).

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

#### Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Anastrozol Dr. Max nie był badany u pacjentek z rakiem piersi, z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby. U pacjentek z niewydolnością wątroby może się zwiększyć ekspozycja na anastrozol (patrz

punkt 5.2); podczas stosowania produktu Anastrozol Dr. Max u pacjentek z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2). Leczenie powinno być oparte na ocenie korzyści i ryzyka u każdej pacjentki.

#### Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Anastrozol Dr. Max nie był badany u pacjentek z rakiem piersi, z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. U pacjentek z ciężką niewydolnością nerek nie zwiększa się ekspozycja na anastrozol (GRF<30ml/min., patrz punkt 5.2.); u pacjentek z ciężką niewydolnością nerek należy produkt Anastrozol Dr. Max stosować ostrożnie (patrz punkt 4.2).

#### Dzieci i młodzież

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

#### Nadwrażliwość na laktozę

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Z tego względu nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoboru laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

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

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

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

W analizie danych z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania nie stwierdzono występowania interakcji u pacjentek zażywających jednocześnie produkt Anastrozol Dr. Max 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 produktem Anastrozol Dr. Max, ponieważ zmniejsza to jego działanie farmakologiczne (patrz punkty 4.4 i 5.1).

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

### Ciąża

Nie ma danych na temat stosowania produktu Anastrozol Dr. Max u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt Anastrozol Dr. Max jest przeciwwskazany u kobiet w okresie ciąży.

### Karmienie piersią

Nie ma danych na temat stosowania produktu Anastrozol Dr. Max w okresie karmienia piersią. Produkt Anastrozol Dr. Max jest przeciwwskazany u kobiet w okresie karmienia piersią.

### Płodność

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

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

Jest mało prawdopodobne, aby produkt Anastrozol Dr. Max zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Jednakże, u kobiet zażywających anastrozol odnotowano przypadki wystąpienia osłabienia i senności. Jeżeli takie objawy utrzymują się, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, danych po wprowadzeniu do obrotu lub zgłoszeń spontanicznych. Wyszczególnione kategorie częstości występowania pochodzą z działań niepożądanych zaobserwowanych w dużym badaniu 3 fazy [ATAC], prowadzonym u 9 366 pacjentek po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi, leczonych uzupełniająco przez 5 lat (anastrozol, tamoksyfen w monoterapii lub stosowane jednocześnie).

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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, wysypka, bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów, osłabienie.

**Tabela 1. Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	często	Jadłowstręt, hipercholesterolemia.
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	bardzo często często	Bóle głowy. Senność, zespół cieśni nadgarstka*.
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	bardzo często	Uderzenia gorąca.
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	bardzo często	Nudności.
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	często często	Biegunka, wymioty. Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej.
	niezbyt często	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy oraz

<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	bardzo często	stężenia bilirubiny, zapalenie wątroby.
	często	Wysypka.
	niezbyt często	Przerzedzenie włosów (łysienie), reakcje alergiczne.
<b>Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej</b>	rzadko	Pokrzywka.
	bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy, reakcja rzekomoanafilaktyczna, zapalenie naczyń skórnych, w tym przypadki plamicy Henocha-Schönleina**.
	bardzo często	Zespół Stevensa - Johnsona, obrzęk naczynioruchowy. Bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów, osteoporoza.
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	często	Bóle kości.
	niezbyt często	Palec przeskakujący.
	często	Suchość pochwy, krwawienia z dróg rodnych***.
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	bardzo często	Astenia.

\* Przypadki zespołu cieśni nadgarstka zgłaszane były w większej liczbie u pacjentek stosujących anastrozol w trakcie badań klinicznych niż u zażywających tamoksyfen. Jednak większość tych przypadków jest zgłaszana u pacjentek z predyspozycjami do tego schorzenia.

\*\* Zapalenie naczyń skórnych i przypadki plamicy Henocha-Schönleina nie były obserwowane u pacjentek w badaniu ATAC, dlatego częstość tego zdarzenia można określić jako “rzadko” ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) w oparciu o najmniej korzystną wartość estymacji punktowej.

\*\*\* Krwawienia z dróg rodnych były zgłaszane często, głównie w pierwszych tygodniach leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, u których zamieniono dotychczasową terapię hormonalną na leczenie anastrozolem. Jeśli krwawienie się przedłuży, należy rozważyć zmianę dalszego sposobu leczenia.

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

**Tabela 2. Określone działania niepożądane w badaniu ATAC**

<b>Działania niepożądane</b>	<b>Anastrozol (N=3092)</b>	<b>Tamoksyfen (N=3094)</b>
Uderzenia gorąca	1104 (35,7%)	1,264 (40,9%)
Bóle i sztywność stawów	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Zaburzenia nastroju	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Zmęczenie / osłabienie	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Nudności i wymioty	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Złamania kości	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Złamania kręgow, bliższej nasady kości udowej lub dalszej nasady kości promieniowej albo	133 (4,3%)	91 (2,9%)

typu Collesa		
Złamania dalszej nasady kości promieniowej lub typu Collesa	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Złamania kręgow	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Złamania bliższej nasady kości udowej	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Zaćma	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Krwawienia z dróg rodnych	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%)
Zaburzenia dotyczące tętnic wieńcowych	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Niedokrwienie mięśnia sercowego	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Wydzielina z dróg rodnych	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Zdarzenia żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Powikłania zakrzepowo-zatorowe dotyczące żył głębokich włącznie z zatorowością płucną	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Zdarzenie niedokrwienne mózgu	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Rak endometrium	4 (0,2%)	13 (0,6%)

W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 68 miesięcy, częstość złamań w grupie otrzymującej anastrozol wynosiła 22 na 1000 pacjentko-lat, a w grupie otrzymującej tamoksyfen – 15 na 1000 pacjentko-lat. Częstość złamań obserwowana w grupie zażywającej anastrozol była zbliżona do częstości obserwowanej w populacji pacjentek po menopauzie o podobnym rozkładzie grup wiekowych.

Częstość występowania osteoporozy wynosiła 10,5% u pacjentek leczonych anastrozolem oraz 7,3% u pacjentek leczonych tamoksyfenem.

Nie ma danych potwierdzających, że częstość złamań i występowania osteoporozy obserwowana w przeprowadzonym badaniu ATAC wskazuje na ochronne działanie tamoksyfenu, swoiste działanie anastrozolu, czy też oba wymienione działania.

#### 4.9 Przedawkowanie

Dane kliniczne dotyczące przedawkowania anastrozolu są ograniczone. W badaniach na zwierzętach anastrozol wykazuje niewielką ostrą toksyczność. W badaniach klinicznych stosowano różne dawki anastrozolu. U mężczyzn, zdrowych ochotników podawano do 60 mg jednorazowo, a u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi 10 mg na dobę. Dawki te były dobrze tolerowane. Nie ustalono wielkości pojedynczej dawki anastrozolu, która może wywołać zagrożenie życia. Nie ma specyficznej odtrutki. W razie przedawkowania należy stosować leczenie objawowe.

W przypadku przedawkowania należy wziąć pod uwagę możliwość zatrucia wieloma substancjami. U osoby przytomnej można wywołać wymioty. Ze względu na niewielki stopień wiązania się anastrozolu z białkami, dializa może być

skutecznym sposobem leczenia przedawkowania. Należy stosować ogólne leczenie objawowe, w tym często monitorować istotne parametry życiowe i dokładnie obserwować pacjentkę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów  
Kod ATC: L02B G03

#### Mechanizm działania i aktywność farmakodynamiczna

Anastrozol Dr. Max jest silnie działającym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest głównie wytwarzany w tkankach obwodowych na drodze przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron ulega następnie przekształceniu do estradiolu. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi zmniejszenie stężenia estradiolu we krwi jest korzystne. Stosując bardzo czułe testy stwierdzono, że u kobiet po menopauzie stosowanie produktu Anastrozol Dr. Max w dawce 1 mg na dobę powoduje zmniejszenie wytwarzania estradiolu o ponad 80%.

Anastrozol Dr. Max nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej.

Anastrozol Dr. Max podawany w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu zarówno bez, jak i po stymulacji wydzielania przez 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 wyboru.* Dwa podobne, podwójnie zaślepione, kontrolowane badania kliniczne (badanie 1033IL/0030 i badanie 1033IL/0027) prowadzono w celu zbadania skuteczności anastrozolu w porównaniu z tamoksyfenem w leczeniu pierwszego rzutu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u pacjentek po menopauzie z potwierdzoną lub niepotwierdzoną obecnością receptorów dla hormonów płciowych. Wszystkie z 1021 pacjentek zrandomizowano do grupy otrzymującej 1 mg anastrozolu raz na dobę lub 20 mg tamoksyfenu raz na dobę. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w obu badaniach były: czas do nawrotu guza, odsetek obiektywnych odpowiedzi guza i bezpieczeństwo stosowania.

Pod względem pierwszorzędownych punktów końcowych w badaniu 1033IL/0030 wykazano, że anastrozol miał znaczącą statystycznie przewagę nad tamoksyfenem w zakresie czasu do nawrotu guza (współczynnik ryzyka (HR) 142,95% przedział pewności (CI) [1,11, 1,82], mediana czasu do wznowy 11,1 i 5,6 miesięcy dla anastrozolu i dla tamoksyfenu odpowiednio,  $p=0,006$ ), odsetek obiektywnych odpowiedzi guza był podobny dla anastrozolu i tamoksyfenu. Badanie 1033IL/0027 wykazało, że anastrozol i tamoksyfen wykazały podobny odsetek obiektywnych odpowiedzi guza i czasu do nawrotu guza. Wyniki drugorzędowych 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 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 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. Pierwszorzędowymi zmiennymi skuteczności były czas do nawrotu i odsetek obiektywnych odpowiedzi. Odsetek dłuższych (więcej niż 24 tygodnie) stabilizacji choroby, odsetek nawrotów i przeżyć również podlegały analizie. W obu badaniach nie było znaczących różnic między sposobami leczenia w odniesieniu do parametrów skuteczności.

Leczenie uzupełniające lub leczenie raka piersi, we wczesnym stadium zaawansowania, u pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych

W dużym badaniu III fazy, prowadzonym z udziałem 9366 kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi leczonych przez 5 lat (patrz tabela poniżej) wykazano statystycznie znamienne przewagę anastrozolu nad tamoksyfenem dotyczącą czasu przeżycia wolnego od choroby. Jeszcze większą korzyść pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby w grupie anastrozolu w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem, obserwowano w prospektywnej ocenie populacji pacjentek z obecnością receptorów hormonalnych.

**Tabela 3:** Zestawienie punktów końcowych badania ATAC: analiza po zakończeniu 5-letniego leczenia

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii	Liczba zdarzeń (częstość)			
	Populacja wszystkich zakwalifikowanych do badania		Pacjentki z guzem z receptorami hormonalnymi	
	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	
2-stronny 95% przedział ufności	0,78 to 0,97		0,73 to 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	
2-stronny 95% przedział ufności	0,83 to 1,06		0,80 to 1,07	
Wartość p	0,2850		0,2838	
<b>Czas do nawrotu<sup>c</sup></b>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Współczynnik ryzyka	0,79		0,74	
2-stronny 95% przedział ufności	0,70 to 0,90		0,64 to 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	
2-stronny 95% przedział ufności	0,74 to 0,99		0,70 to 1,00	
Wartość p	0,0427		0,0559	
<b>Rak pierwotny drugiej piersi</b>	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 to 0,89		0,30 to 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	
2-stronny 95% przedział ufności	0,85 to 1,12		0,83 to 1,14	
Wartość p	0,7142		0,7339	

<sup>a</sup> Przeżycie bez choroby obejmuje wszystkie przypadki wznowy i jest liczone do momentu pierwszej miejscowej wznowy, nowego raka drugiej piersi, wznowy z przerzutem odległym lub zgonu (z dowolnej przyczyny).

<sup>b</sup> Przeżycie bez przerzutu odległego jest liczone do pierwszego pojawienia się przerzutu odległego lub zgonu (z dowolnej przyczyny).

<sup>c</sup> Czas do nawrotu choroby jest liczony do pierwszej miejscowej wznowy, nowego raka drugiej piersi, wznowy z przerzutem odległym lub zgonu w związku z rakiem piersi.

<sup>d</sup> Czas do przerzutu odległego jest liczony do pierwszego pojawienia się przerzutu lub zgonu w związku z rakiem piersi.

<sup>e</sup> Liczba (%) pacjentek, które zmarły.

Leczenie skojarzone anastrozolem i tamoksyfenem nie wykazało żadnych korzyści w odniesieniu do skuteczności leczenia, w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem u wszystkich pacjentów, również u tych, u których stwierdzono guz z receptorami hormonalnymi. Ta część badania nie była kontynuowana.

Po aktualizacji obserwacji, średnio po 10 latach, długoterminowe porównanie efektów leczenia anastrozolem w porównaniu do tamoksyfenem okazało się być zgodne wynikami z poprzednich analiz.

Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi z obecnością receptora hormonalnego u pacjentek stosujących wcześniej leczenie uzupełniające tamoksyfenem

W badaniu III fazy (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8) prowadzonym u 2579 kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z receptorem hormonalnym, które były poddane operacji z radioterapią lub bez radioterapii i bez chemioterapii, zmiana leczenia na anastrozol po 2 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem spowodowała statystycznie znamienne wydłużenie czasu przeżycia bez choroby, w porównaniu do grupy nadal leczonej tamoksyfenem, po obserwacji wynoszącej średnio 24 miesiące.

Tabela 4 Punkty końcowe badania ABCSCG 8 i podsumowanie wyników

Punkty końcowe	Liczba zdarzeń (częstość)	
	Anastrozol (N=1297)	Tamoksyfen (N=1282)
Współczynnik ryzyka		0,67
2-stronny 95% przedział ufności		0,49 to 0,92
Wartość p		0,014
<b>Czas do jakiegokolwiek nawrotu</b>	36 (2,8)	66 (5,1)
Współczynnik ryzyka		0,53
2-stronny 95% przedział ufności		0,35 to 0,79
Wartość p		0,002
<b>Czas do wznowy odległej</b>	22 (1,7)	41 (3,2)
Współczynnik ryzyka		0,52
2-stronny 95% przedział ufności		0,31 to 0,88
Wartość p		0,015
<b>Nowy przeciwstronny rak piersi</b>	7 (0,5)	15 (1,2)
Iloraz szans		0,46
2-stronny 95% przedział ufności		0,19 to 1,13
Wartość p		0,090
<b>Calkowite przeżycie</b>	43 (3,3)	45 (3,5)
Współczynnik ryzyka		0,96
2-stronny 95% przedział ufności		0,63 to 1,46
Wartość p		0,840

Dwa dalsze podobne badania (GABG/ARNO 95 i ITA), w jednym z nich pacjentki poddawano operacji i chemioterapii, jak również łączna analiza badań ABCSG 8 i GABG/ARNO 95, potwierdzają powyższe wyniki.

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

#### Gęstość mineralna kości (ang. bone mineral density – BMD)

W badaniu III/IV fazy (Badanie dotyczące zastosowania anastrozolu z bisfosfonianami – ryzedronianem [ang. *Study of anastrozole with the bisphosphonate risedronate SABRE*]), 234 kobiety po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, z dodatnim testem na receptory hormonalne, u których planowano leczenie anastrozolem w dawce 1 mg na dobę, przydzielono do grup niskiego, umiarkowanego i wysokiego ryzyka złamań z powodu kruchości kości. Pierwszorzędowym parametrem oceny skuteczności była analiza gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego metodą DEXA. Wszystkie pacjentki otrzymywały witaminę D i wapń. Pacjentki w grupie niskiego ryzyka otrzymywały tylko anastrozol (n = 42), pacjentki w grupie umiarkowanego ryzyka były randomizowane do ramienia otrzymującego anastrozol i ryzedronian w dawce 35 mg raz w tygodniu (n = 77) lub do ramienia otrzymującego anastrozol i placebo (n = 77), natomiast pacjentki w grupie wysokiego ryzyka otrzymywały anastrozol i ryzedronian w dawce 35 mg raz w tygodniu (n = 38). Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana od wyjściowej gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego do BMD po 12 miesiącach.

Wykonana po 12 miesiącach główna analiza wykazała, że u pacjentek z umiarkowanym i wysokim ryzykiem złamań z powodu kruchości kości, otrzymujących anastrozol w dawce 1 mg na dobę w połączeniu z ryzedronianem w dawce 35 mg raz w tygodniu, nie doszło do zmniejszenia gęstości mineralnej kości (ocenianej za pomocą gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego metodą DEXA). Dodatkowo w grupie niskiego ryzyka, leczonej samym anastrozolem w dawce 1 mg na dobę, obserwowano statystycznie nieistotne zmniejszenie BMD. Podobne wyniki uzyskano w zakresie drugorzędowej zmiennej oceny skuteczności, tj. zmiany od wyjściowej BMD kości biodrowej do BMD po 12 miesiącach.

Badanie to dostarcza dowodów skłaniających do rozważenia zastosowania bisfosfonianów w leczeniu ewentualnej utraty masy kostnej u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, które będą leczone anastrozolem.

#### Dzieci i młodzież

Anastrozol nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie ustalono skuteczności w badanej populacji dzieci (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 (patrz także punkt 5.3).

Europejska Agencja Leków oddaliła w czasie obowiązków 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, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym oceniono 52 chłopców z niedoborem hormonu wzrostu, w okresie dojrzewania (w wieku 11–16 lat, włącznie) leczonych przez 12 do 36 miesięcy anastrozolem, w dawce 1 mg na dobę lub otrzymujących placebo, jednocześnie z hormonem wzrostu. Tylko 14 pacjentów otrzymujących anastrozol ukończyło 36 miesięczny okres badania.

Nie zaobserwowano różnicy znamiennej statystycznie w porównaniu do placebo w odniesieniu do takich parametrów wzrostu, jak: przewidywany wzrost docelowy, wzrost, wzrost SDS (ang. Standard Deviation Score) i tempo wzrostu. Brak danych o końcowym wzroście. Chociaż liczba leczonych dzieci była zbyt mała, aby wyciągnąć wiarygodne wnioski o bezpieczeństwie stosowania, w grupie anastrozolu, w porównaniu do placebo, odsetek złamań był zwiększony i występowała tendencja do zmniejszenia gęstości mineralnej kości.

#### *Testotoksykoza*

W otwartym, nie-porównawczym, wieloośrodkowym badaniu oceniono 14 pacjentów płci męskiej (w wieku 2–9 lat) z rodzinnym przedwczesnym dojrzewaniem męskim, nazywanym także testotoksykozą, leczonych jednocześnie anastrozolem i bikalutamidem. Celem pierwszorzędowym badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leczenia skojarzonego, w okresie 12 miesięcy. Trzynastu na 14 włączonych pacjentów ukończyło 12 miesięcy leczenia skojarzonego (jeden z pacjentów nie zgłosił się na obserwację 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 w ginekomastii*

Badanie 0006 było wieloośrodkowym badaniem z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 82 chłopców w okresie dojrzewania (w wieku 11–18 lat, łącznie) z ginekomastią trwającą ponad 12 miesięcy, otrzymujących anastrozol w dawce 1 mg na dobę lub placebo, codziennie przez maksymalnie 6 miesięcy. Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem liczby pacjentów, u których po 6 miesiącach leczenia doszło do zmniejszenia całkowitej objętości gruczołu piersiowego o, co najmniej, 50%, między grupą otrzymującą anastrozol w dawce 1 mg a grupą placebo.

Badanie 0001 było prowadzonym metodą otwartej próby badaniem farmakokinetycznym z wielokrotnym podawaniem anastrozolu w dawce 1 mg na dobę, u 36 chłopców w okresie dojrzewania z ginekomastią trwającą krócej niż 12 miesięcy. Drugorzędowymi celami badania były: ocena odsetka pacjentów, u których między dniem 1. a okresem po zakończeniu 6 miesięcy leczenia doszło do, co najmniej, 50% zmniejszenia obliczonej objętości ginekomastii w obu sutkach łącznie, tolerancja oraz bezpieczeństwo pacjentów. U 56% (20/36) chłopców, którzy ukończyli 6 miesięcy zaobserwowano zmniejszenie łącznej objętości obu sutków o 50% lub więcej.

#### *Badanie w zespole McCune-Albright*

Badanie 0046 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby, eksploracyjnym badaniem anastrozolu u 28 dziewcząt (w wieku od 2 do  $\leq 10$  lat) z zespołem McCune'a i Albrighta. Pierwszorzędowym celem badania była ocena bezpieczeństwa i skuteczności anastrozolu w dawce 1 mg na dobę u pacjentek z zespołem McCune-Albright. Skuteczność badanego leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentek spełniających określone kryteria związane z krwawieniem z dróg rodnych, wiekiem kostnym i szybkością wzrastania.

W trakcie leczenia nie stwierdzono statystycznie istotnej zmiany pod względem odsetka dni, w trakcie których występowało krwawienie z dróg rodnych. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian na skali Tannera, średniej objętości jajników ani średniej objętości macicy. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zmiany pod względem szybkości zmian wieku kostnego w trakcie leczenia w porównaniu z wartością wyjściową. Szybkość

wzrastania (w cm na rok) między wartością sprzed leczenia, miesiącem 0 a miesiącem 12 oraz między wartością sprzed leczenia a kolejnymi 6 miesiącami badania (miesiąc 7 do miesiąca 12) istotnie zmniejszyła się ( $p < 0,05$ ).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Anastrozol wchłania się szybko z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje zwykle w ciągu 2 godzin od zażycia (na czczo). Pokarm zmniejsza nieco szybkość wchłaniania, ale nie wpływa na stopień wchłaniania. Nie wydaje się, aby niewielkie zmiany szybkości wchłaniania miały znaczący klinicznie wpływ na stężenie produktu Anastrozol Dr. Max w stanie stacjonarnym w przypadku podawania raz na dobę. 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 właściwości farmakokinetyczne anastrozolu zależą od dawki lub czasu podawania.

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

Anastrozol wiąże się z białkami osocza 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 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 (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym miał wartość w przybliżeniu o 30% mniejszą u ochotników z wyrównaną marskością wątroby niż w grupie 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 porównywalne 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 na drodze metabolizmu. 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, rozległe dystrybuowany i wydalany powoli, z okresem półtrwania około 2 dni. Klirens anastrozolu był mniejszy u dziewcząt (3 do 10 lat) niż u starszych chłopców, a ekspozycja większa. U dziewcząt anastrozol był rozległe dystrybuowany i wydalany powoli.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

### Toksyczność ostra:

W badaniach na zwierzętach toksyczność była obserwowana tylko po zastosowaniu dużych dawek. W badaniach toksyczności ostrej u gryzoni mediana dawki śmiertelnej 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 mediana doustnej śmiertelnej dawki 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 wielokrotnym podaniu dawek anastrozolu przeprowadzono na szczurach i psach. Nie ustalono granicznej dawki niepowodującej objawów toksyczności. 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. Po podaniu anastrozolu w podanych wyżej dawkach nie obserwowano zmian zwyrodnieniowych i istotnej toksyczności.

#### Mutagenność:

W badaniach z zakresu genotoksyczności wykazano, że anastrozol nie działa mutagennie ani klastogennie.

#### Szkodliwy wpływ na rozród:

W badaniu nad wpływem na płodność, samcom szczura, odstawionym od karmienia przez samice, podawano doustnie, w wodzie do picia 50 lub 400 mg/l anastrozolu przez 10 tygodni. Średnie zmierzone stężenie w osoczu wynosiło odpowiednio 44,4 ( $\pm 14,7$ ) ng/ml i 165 ( $\pm 90$ ) ng/ml. Wskaźniki łączenia się w pary były niekorzystne w grupach obu dawek, podczas gdy zmniejszenie płodności było wyraźne 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 9 tygodniach od zakończenia leczenia.

Doustne podawanie anastrozolu samicom szczurów w dawce 1 mg/kg na dobę często prowadziło do niepłodności, a w dawce 0,2 mg/kg/dobę zwiększało odsetek utraty zarodka przed zagnieżdżeniem. Działanie to obserwowano po dawkach istotnych klinicznie. Nie można wykluczyć wpływu u ludzi. Działania te były związane z działaniem farmakologicznym związku i całkowicie ustępowały 5 tygodni po przerwaniu stosowania danego związku.

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

Przeżycie 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 zaburzenia 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 dwuletnich badaniach rakotwórczości na myszach stwierdzono indukcję łagodnych nowotworów jajnika i zmianę częstości występowania nowotworów tkanki limfatycznej (rzadziej obserwowano u samic mięsaki histiocytowe, ale jednocześnie wykazano zwiększenie liczby zgonów z powodu chłoniaków). Uznano, że zmiany te są specyficznym dla myszy skutkiem zahamowania aromatazy i nie mają znaczenia klinicznego dla stosowania anastrozolu u ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

powidon K 30, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), laktoza jednowodna, magnezu stearynian.

*Otoczka tabletki Opadry white Y-1-7000:*

hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 400.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

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, 28 i 30 tabletek powlekanych.

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**

J. URIACH Y COMPAÑÍA, S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

08184 Palau-solità i Plegamans (Barcelona)

Hiszpania

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

21179

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

2013-05-13

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