

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zolitrat, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: każda tabletki zawiera 65 mg laktozy jednowodnej.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Skuteczność produktu nie została potwierdzona u pacjentek z nowotworami bez receptora estrogenowego, chyba że wystąpiła u nich odpowiedź kliniczna na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjentki dorosłe, w tym w podeszłym wieku:

Jedna 1 mg tabletki powlekana podawana doustnie raz na dobę.

Dzieci:

Zolitrat nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Zaburzenia czynności nerek:

Nie zaleca się zmiany dawkowania u pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzeniem czynności wątroby: Nie zaleca się zmiany dawkowania u pacjentek z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Zolitrat jest przeciwwskazany u:

- pacjentek przed menopauzą;
- kobiet ciężarnych lub karmiących piersią;
- pacjentek z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny jest mniejszy niż 20 ml/min);
- pacjentek z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby;
- pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na anastrozol lub którykolwiek ze składników preparatu, jak określono w sekcji 6.1.;

- pacjentek jednocześnie leczonych tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

W trakcie stosowania anastrozolu nie należy podawać leków zawierających estrogeny, gdyż zniosłyby one jego farmakologiczne działanie.

Równoczesne leczenie tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zolitrat nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku w tej grupie pacjentów (patrz punkty 5.1).

Anastrozol nie należy stosować u chłopców z niedoborem hormonu wzrostu jako uzupełnienie terapii hormonem wzrostu. W głównym badaniu klinicznym nie wykazano skuteczności i nie określono bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1). Ponieważ anastrozol obniża stężenie estradiolu, Zolitratu nie należy stosować u dziewcząt z niedoborem hormonu wzrostu jako uzupełnienie terapii hormonem wzrostu. Dane o długoterminowym bezpiecznym stosowaniu u dzieci i młodzieży są niedostępne.

Menopauzę należy potwierdzić biochemicznie, jeżeli nie jest się pewnym statusu hormonalnego pacjentki.

Brak danych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania produktu Zolitrat u pacjentek z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 20 ml/min).

U pacjentek z osteoporozą lub z ryzykiem wystąpienia osteoporozy konieczna jest kontrola mineralnej gęstości kości, np. metodą DEXA, przed rozpoczęciem leczenia i dalsza regularna kontrola podczas leczenia. Jeżeli istnieje taka konieczność, należy stosować leczenie profilaktyczne oraz wspomagające i uważnie kontrolować ich skuteczność.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania anastrozolu z analogami LHRH. Dlatego też takie połączenie należy stosować wyłącznie w badaniach klinicznych.

Ponieważ anastrozol zmniejsza stężenie estrogenu w układzie krążenia, może on doprowadzić do zmniejszonej gęstości mineralnej kości, a przez to do większego ryzyka złamania. Stosowanie bisfosfonianów może zahamować dalsze obniżenie gęstości mineralnej kości spowodowanej przez anastrozol u kobiet po menopauzie i ich stosowanie może być zaproponowane.

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 lekami i inne rodzaje interakcji

Badania kliniczne interakcji antypiryny i cimedityny wykazały małe prawdopodobieństwo znacznej interakcji z udziałem cytochromu P450 w wyniku podawania anastrozolu jednocześnie z innymi lekami.

Przegląd danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania nie wykazały dowodów istnienia istotnych klinicznie interakcji u pacjentów otrzymujących anastrozol z innymi przepiszanymi lekami. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji z bisfosfonami (patrz punkt 5.1)

W trakcie stosowania produktu leczniczego Zolitrat nie należy podawać tamoksyfenu, gdyż może to zmniejszyć jego farmakologiczne działanie (patrz punkt 4.3).

4.6 Cięża i laktacja

Produkt leczniczy Zolitrat jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy Zolitrat zaburzał zdolność pacjentki do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże podczas stosowania anastrozolu zgłaszano osłabienie i senność i dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, jeżeli takie objawy się utrzymują.

4.8 Działania niepożądane

Jeżeli nie podano inaczej, następujące kategorie częstotliwości zostały obliczone na podstawie liczby zdarzeń niepożądanych w fazie III badania przeprowadzonej na 9366 kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi leczonym przez okres pięciu lat (ATACstudy).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często ($\geq 1/100$ to $<1/10$)	Anoreksja, zwykle o nasileniu łagodnym; Hipercholesterolemia, zwykle o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Ból głowy, zwykle o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym
	Często ($\geq 1/100$ to $<1/10$)	Senność, zwykle o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym; Zespół cieśni nadgarstka
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Uderzenia gorąca, zwykle o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nudności, zwykle o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym
	Często ($\geq 1/100$ to $<1/10$)	Biegunka, zwykle o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym Wymioty, zwykle o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często ($\geq 1/100$ to $<1/10$)	Zwiększenie poziomu fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianu
	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ to $<1/100$)	Zwiększenie poziomu gamma-GT i bilirubiny; Wirusowe zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Wysypka, zwykle o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym
	Często ($\geq 1/100$ to $<1/10$)	Przerzedzenie włosów (Alopecia), zwykle o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym Reakcje alergiczne
	Niezbyt często	Pokrzywka
	($\geq 1/1000$ to $<1/100$)	
	Rzadko ($\geq 1/10,000$ to $<1/1000$)	Rumień wielopostaciowy; Reakcja anafilaktoidalna
	Nie znana	Zespół Stevensa-Johnsona**; Obrzęk naczynioruchowy**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Ból/ sztywnienie stawów, zwykle o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym; Zapalenie stawów
	Często	Ból kości
	($\geq 1/100$ to $<1/10$)	
	Niezbyt często	Zakleszczające zapalenie ścięgna
	($\geq 1/1000$ to $<1/100$)	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często ($\geq 1/100$ to $<1/10$)	Suchość pochwy, zwykle o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym; Krwawienie z pochwy, zwykle o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Astenia, zwykle o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym

*W pierwszych tygodniach po przejściu z dotychczasowej terapii hormonalnej na leczenie anastrozolem, zanotowano częste przypadki krwawienia z pochwy, zwykle u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi. Jeśli krwawienie się utrzymuje, należy wykonać dodatkowe badania.

**Częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych.

Z uwagi na to, że anastrozol zmniejsza stężenie estrogenu w układzie krążenia, może on spowodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości, narażając przez to niektóre pacjentki na większe ryzyko złamania (patrz punkt 4.4). Poniższa tabela przedstawia częstość wystąpienia określonych działań niepożądanych w badaniu ATAC, bez względu na związki przyczynowe,

obserwowanych u pacjentek w czasie leczenia w ramach badań próbnych oraz w ciągu 14 dni po zakończeniu badań próbnych.

Działania niepożądane	Anastrozol (N=3092)	Tamoksyfen (N=3094)
Uderzenia gorąca	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Ból lub sztywność stawów	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Zaburzenia samopoczucia	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Wyczerpanie lub astenia	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Nudności i wymioty	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Złamanie	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Złamanie kręgosłupa, biodra lub nadgarstka / Collesa	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Złamanie nadgarstka / Collesa	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Złamanie kręgosłupa	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Złamanie biodra	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Zaćma	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Krwawienie z pochwy	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Niedokrwienność choroba krążenia	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Dławica piersiowa	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Zawał mięśnia serca	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Zaburzenia tętnicy wieńcowej	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Niedokrwienie mięśnia sercowego	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Wydzielina z pochwy	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Wszelkie komplikacje żylnie zakrzepowo-zatorowe	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Głębokie komplikacje żylnie zakrzepowo-zatorowe, w tym zatorowość płucna	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Komplikacje niedokrwienne naczyniowo-mózgowe	62 (2%)	88 (2,8%)
Rak endometrium	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Po okresie obserwacji wynoszącym średnio 68 miesięcy w grupach pacjentek leczonych anastrozolem i tamoksyfenem zaobserwowano odpowiednio 22 złamania na 1 000 osobo-lat i 15 złamań na 1 000 osobo-lat.

Zanotowana liczba złamań w grupie leczonej anastrozolem jest podobna do obserwowanej liczby złamań wśród wszystkich kobiet po menopauzie w tej samej grupie wiekowej. Nie ustalono, czy liczba złamań i przypadków osteoporozy zaobserwowana u pacjentek leczonych anastrozolem w badaniu ATAC świadczy o ochronnym działaniu tamoksyfenu, specyficznym działaniu anastrozolu, czy też o działaniu obu tych leków.

Osteoporozę zanotowano u 10,5% pacjentek leczonych anastrozolem i u 7,3% pacjentek leczonych tamoksyfenem.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące przedawkowania jest ograniczone. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach anastrozol wykazywał niewielką ostrą toksycność. Przeprowadzono badania kliniczne z zastosowaniem różnych dawek anastrozolu. U zdrowych ochotników płci męskiej podawano do 60 mg jednorazowo, a u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi do 10 mg na dobę. Dawki te były dobrze tolerowane. Nie ustalono wielkości jednorazowej dawki anastrozolu, która może wywołać objawy zagrażające życiu. Nie istnieje specyficzne antidotum na wypadek przedawkowania i należy stosować leczenie objawowe.

W przypadku przedawkowania należy wziąć pod uwagę możliwość, że nastąpiło zażycie wielu substancji. U osoby przytomnej można wywołać wymioty. Dializa może być pomocna ze względu na niewielki stopień wiązania anastrozolu z białkami. Zaleca się stosowanie ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym częstą kontrolę czynności życiowych, i dokładnie obserwować pacjentkę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów, kod ATC: L02BG03

Anastrozol jest silnym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest produkowany głównie w tkankach obwodowych na drodze przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron ulega następnie przekształceniu do estradiolu.

Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi poprawę powoduje zmniejszenie stężenia estradiolu w układzie krążenia. U kobiet po menopauzie anastrozol w dawce dobowej wynoszącej 1 mg powodował zahamowanie wytwarzania estradiolu o ponad 80%. Wynik ten uzyskano metodą oznaczania o większej niż 80% czułości.

Anastrozol nie ma działania progestagenowego, androgenowego ani estrogenowego.

Stosowanie dawek dobowych anastrozolu wynoszących do 10 mg nie ma wpływu na wydzielanie kortyzolu ani aldosteronu zarówno przed, jak i po standardowym badaniu stymulacji wydzielania ACTH. Dlatego też nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów.

Badania pediatryczne

Anastrozol nie jest wskazany do stosowania u dzieci. Skuteczność nie została ustalona w badanej populacji pediatrycznej (patrz poniżej). Liczba leczonych dzieci była zbyt mała, by wyciągnąć wiarygodne wnioski na temat bezpieczeństwa. Brak danych na temat potencjalnych skutków długoterminowego leczenia anastrozolem (patrz punkt 5.3).

Europejska Agencja Leków zrezygnowała z obowiązku przedstawienia wyników badań ze stosowania anastrozolu w jednej lub kilku podgrupach populacji pediatrycznej o niskim wzroście spowodowanym niedoborem hormonu wzrostu (GHD), testoksykozą, ginekomastią i zespołem McCune-Albright.

Niski wzrost z powodu niedoboru hormonu wzrostu

W losowym wielośrodkowym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby obserwowano 52 chłopców z niedoborem hormonu wzrostu (GHD) w okresie dojrzewania (w wieku 11-16 lat), którzy przez 12 do 36 miesięcy byli leczeni anastrozolem w dawce 1 mg/dzień lub placebo w połączeniu z hormonem wzrostu. Tylko 14 uczestników przyjmowało anastrozol przez 36 miesięcy.

Stwierdzono, że po 3 latach anastrozol powoduje statystycznie istotne spowolnienie dojrzewania kości u chłopców w okresie dojrzewania leczonych hormonem wzrostu. W

grupie otrzymującej placebo nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dotyczących przewidywanych współczynników wzrostu: przewidywanego wzrostu w wieku dorosłym, wzrostu, wskaźnika odchylenia standardowego (SDS) oraz prędkości wzrostu. Ostateczne dane dotyczące wzrostu nie były dostępne. Podczas gdy liczba leczonych dzieci była zbyt ograniczona, by wyciągnąć wiarygodne wnioski na temat bezpieczeństwa, zaobserwowano wzrost częstości złamań oraz tendencję w kierunku obniżenia gęstości mineralnej kości w grupie leczonej anastrozolem w porównaniu z grupą przyjmującą placebo.

Testoksykoza

W otwartym, nie-porównawczym, wielośrodkowym badaniu obserwowano 14 pacjentów płci męskiej (w wieku 2-9 lat) z ograniczonym przedwczesnym okresem dojrzewania, znanym także jako testoksykoza, leczonym kombinacją anastrozolu i bikalutamid. Głównym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tej kombinacji leków przez 12 miesięcy. Trzynastu z 14 pacjentów włączonych do badania ukończyło dwunastomiesięczną terapię skojarzoną (jeden pacjent nie przeszedł wizyty kontrolnej). Nie zaobserwowano istotnych różnic w szybkości wzrostu po 12 miesiącach leczenia w porównaniu z szybkością wzrostu w przeciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania.

Badania ginekomastii

Próba 0006 była losowym wielośrodkowym badaniem z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z udziałem 82 chłopców w okresie dojrzewania (w wieku 11 –18 lat) z ginekomastią trwającą ponad 12 miesięcy, którą leczono dawką anastrozolu 1 mg na dobę oraz dobową dawką placebo przez okres do 6 miesięcy. Po 6 miesiącach nie zanotowano znaczącej różnicy między liczbą pacjentów z 50%-ową redukcją objętości piersi w grupie leczonej 1 mg anastrozolu i liczbą takich pacjentów w grupie leczonej placebo.

Próba 0001 była otwartym badaniem farmakokinetycznym z wielokrotnym podaniem anastrozolu 1 mg na dobę, z udziałem 36 chłopców w okresie dojrzewania z ginekomastią trwającą krócej niż 12 miesięcy. Celem drugorzędowym badania było oszacowanie odsetka pacjentów, u których wystąpiła najmniej pięćdziesięcioprocentowa redukcja obliczonej w punkcie początkowym łącznej objętości ginekomastii obu piersi w trakcie 6 miesięcy leczenia. Dodatkowym celem drugorzędowym było oszacowanie tolerancji i bezpieczeństwa.

W badaniu tym wybrano farmakodynamiczną podgrupę 25 chłopców w celu wykrycia potencjalnych korzyści stosowania anastrozolu. Po 6 miesiącach zanotowano zmniejszenie się całkowitej objętości piersi o 50% lub więcej u 55,6% pacjentów (wg pomiarów ultradźwiękowych) i u 77,8% pacjentów (wg pomiarów suwmiarką). (Są to wyłącznie dane obserwacyjne. Na podstawie tych wyników nie wykonano analizy statystycznej.)

Badania zespołu Albrighta

Próba 0046 była międzynarodowym wielośrodkowym otwartym badaniem rozpoznawczym z udziałem 28 dziewcząt (w wieku 2 do ≤ 10 lat) z zespołem Albrighta (MAS). Głównym celem tego badania była ocena bezpieczeństwa i skuteczności anastrozolu w dawce 1 mg/doba u pacjentek z MAS. Skuteczność badania oceniono na podstawie odsetka pacjentek spełniających określone kryteria w zakresie krwawienia z pochwy, wieku kostnego i szybkości wzrostu.

W wyniku leczenia nie zanotowano znaczącej statystycznie zmiany w częstości krwawienia. Nie zanotowano znaczącej klinicznie zmiany na skali Tannera, zmiany w średniej objętości jajników lub zmiany w średniej objętości macicy. Nie zanotowano znaczącej statystycznie zmiany tempa wzrostu po zastosowaniu leczenia w porównaniu z punktem początkowym

badania. Tempo wzrostu (w cm/rok) zostało znacznie zmniejszone ($p < 0,05$) w okresie od miesiąca 0 poprzedzającego leczenie do 12. miesiąca leczenia i w okresie od czasu poprzedzającego leczenie do czasu następnych sześciu miesięcy (miesiące 7-12). W grupie pacjentek, które miały krwawienie z pochwy w punkcie początkowym, w wyniku leczenia wystąpiło zmniejszenie o $\geq 50\%$ częstości dni krwawienia u 28% pacjentek, ustanie krwawienia w trakcie 6 miesięcy u 40% pacjentek, i ustanie krwawienia w trakcie 12 miesięcy u 12% pacjentek.

Całościowa ocena działań niepożądanych u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie daje powodów do obaw w zakresie bezpieczeństwa i tolerancji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja anastrozolu jest szybka i jego maksymalne stężenie w osoczu zwykle występuje w ciągu dwóch godzin po podaniu (na czczo). Wydalanie anastrozolu jest powolne, a okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi 40-50 godzin. Pokarm nieznacznie zmniejsza szybkość wchłaniania, ale nie wpływa na stopień wchłaniania. Nie wydaje się, aby niewielkie zmiany szybkości wchłaniania miały znaczący klinicznie wpływ na stężenie anastrozolu w stanie stacjonarnym w osoczu w trakcie podawania produktu leczniczego Zolitrat raz na dobę. Po 7 dawkach dobowych stężenie anastrozolu w osoczu osiąga 90-95% stężenia w stanie stacjonarnym. Nie ma danych potwierdzających, że parametry farmakokinetyczne anastrozolu zależą od wielkości dawki lub czasu podawania leku.

Farmakokinetyka anastrozolu nie zależy od wieku kobiet po menopauzie.

U chłopców z ginakomastią w okresie dojrzewania wchłanianie anastrozolu postępowało bardzo szybko, dystrybucja była rozległa, a wydalanie powolne, z okresem półtrwania około 2 dni. Klirens anastrozolu u dziewcząt był niższy niż u chłopców, a stopień narażenia wyższy. Dystrybucja anastrozolu u dziewcząt była rozległa, a wydalanie powolne, z okresem półtrwania około 0,8 dnia.

Anastrozol wiąże się z białkami osocza jedynie w 40%.

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

Klirens anastrozolu po podaniu doustnym u ochotników ze stabilną marskością wątroby lub niewydolnością nerek jest podobny do obserwowanego u zdrowych ochotników.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

W badaniach toksyczności ostrej u gryzoni średnia dawka śmiertelna anastrozolu była większa niż 100 mg/kg/dzień po podaniu doustnym i 50 mg/kg/dzień po podaniu dootrzewnowym. W badaniu toksyczności ostrej po podaniu doustnym u psa dawka śmiertelna była większa niż 45 mg/kg/dzień.

Toksyczność przewlekła

Badania toksyczności z wielokrotnym podaniem dawki przeprowadzono na szczurach i psach. W badaniach toksyczności nie ustalono dawki anastrozolu niewywołującej efektu. Ale efekty zaobserwowane po małych dawkach (1 mg/kg/dzień) i średnich dawkach (u psa – 3 mg/kg/dzień; u szczura – 5 mg/kg/dzień) były związane z właściwościami

farmakologicznymi anastrozolu lub z jego właściwościami indukowania enzymów, i nie towarzyszyły im żadne znaczące zmiany toksyczne lub zwyrodnieniowe.

Mutagenność

Badania genetyczne i toksykologiczne dotyczące anastrozolu wykazały, że anastrozol nie ma działania mutagennego ani klastogennego.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

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 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 1 mg/kg/dzień anastrozolu samicom szczura wywołało wysoką liczbę przypadków bezpłodności, a podawanie dawki 0,02 mg/kg/ dzień – zwiększoną liczbę przypadków straty płodu. Te efekty były związane z farmakologią leku i ustąpiły całkowicie po 5 tygodniowym okresie odstąpienia od leku.

Doustne podawanie anastrozolu ciężarnym samicom szczura i królika w dawkach odpowiednio do 1 i 0,2 mg/kg/dzień nie wywołało skutków teratogennych. Efekty, które zaobserwowano (powiększenie łożyska u szczurów i poronienia u królików), były związane z farmakologią leku.

Przetrwanie miotów u samic, którym podawano dawkę anastrozolu 0,02 mg/kg/dzień i większą (od 17. dnia ciąży do 22. dnia po porodzie) zostało zagrożone. Efekt ten był związany z farmakologicznym wpływem leku na poród. Nie zanotowano działań niepożądanych w zakresie czynności reprodukcyjnych pierwszego pokolenia, które można wytłumaczyć podawaniem anastrozolu matce.

Rakotwórczość

Wyniki badań działania rakotwórczego przeprowadzonych na szczurach wykazują zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby i polipów śluzówki macicy u samic oraz gruczolaków tarczycy u samców tylko po zastosowaniu wysokiej dawki (25 mg/kg/dzień). Te zmiany wystąpiły po zastosowaniu dawki stanowiącej 100-krotnie większe narażenie od dawek terapeutycznych stosowanych u ludzi i uważa się, że zmiany te nie mają znaczenia klinicznego w leczeniu pacjentów anastrozolem.

W dwuletnich badaniach dotyczących powstawania nowotworów przeprowadzonych na myszach stwierdzono indukcję łagodnych nowotworów jajnika i zmianę w częstości występowania nowotworów tkanki limfatycznej (rzadziej obserwowano u samic mięsaki histiocytowe i wykazano zwiększenie liczby zgonów z powodu chłoniaków). Uznano, że zmiany te są specyficznym dla myszy skutkiem zahamowania aromatazy i nie mają znaczenia klinicznego w leczeniu pacjentów anastrozolem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana
Powidon (K-30)
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Talk
Otoczka:
Hypromeloza E5
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium.
Wielkość opakowań:

28 tabletek w pudełku tekturowym

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novisis Pharma Ltd
66 Acropolis street
CY-2012 Strovolos, Nicosia
Cypr

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

17884

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

2011.03.02

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

2011.03.02