

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arimidex, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg anastrozolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 93 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, dwuwypukłe, tabletki powlekane około 6,1 mm oznakowane po jednej stronie A a po drugiej stronie Adx1.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Arimidex jest wskazany 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 produktu Arimidex 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

Arimidex nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami 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 konieczna zmiana dawkowania u pacjentek z łagodną niewydolnością wątroby. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania u pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami wątroby (patrz punkt 4.4).

Sposób stosowania

Produkt Arimidex jest przeznaczony do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Arimidex jest przeciwwskazany:

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt Arimidex 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. Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Arimidex z analogami LHRH.

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

Wpływ na gęstość mineralną kości

Arimidex powoduje zmniejszenie stężenia estrogenów we krwi i może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości, co może skutkować zwiększeniem ryzyka wystąpienia 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 dalszą utratę składników mineralnych kości spowodowaną stosowaniem produktu Arimidex u pacjentek po menopauzie (patrz punkt 4.8).

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt Arimidex 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 produktu Arimidex u pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2). Leczenie powinno być oparte na ocenie stosunku korzyści do ryzyka oszacowanego indywidualnie dla każdej pacjentki.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Produkt Arimidex 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 produkt Arimidex stosować ostrożnie (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Arimidex 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).

Arimidex 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 Arimidex nie wolno stosować u dziewcząt z niedoborem hormonu wzrostu jako uzupełnienia leczenia hormonem wzrostu. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży są niedostępne.

Nadwrażliwość na laktozę

Produkt Arimidex zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Zawartość sodu

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy, że jest on zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Anastrozol *in vitro* hamuje aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C8/9 i 3A4. Badania kliniczne z antypiryną i warfaryną wykazały, że anastrozol w dawce 1 mg nie hamował znacząco metabolizmu antypiryny i R- i S-warfaryny co wskazuje, że jednoczesne podawanie produktu Arimidex 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 klinicznie istotnych interakcji u pacjentek zażywających jednocześnie Arimidex 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 Arimidex, 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 Arimidex u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na płodność (patrz punkt 5.3). Produkt Arimidex jest przeciwwskazany u kobiet w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie ma danych na temat stosowania produktu Arimidex w okresie karmienia piersią. Produkt Arimidex jest przeciwwskazany u kobiet w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Wpływ stosowania produktu Arimidex 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

Produkt Arimidex nie wykazuje żadnego lub wykazuje jedynie nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. U kobiet stosujących produkt Arimidex może wystąpić osłabienie i senność. Jeżeli takie objawy utrzymują się, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgłaszane z badań klinicznych, badań po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu lub raportów spontanicznych. O ile nie zaznaczono inaczej, wyszczególnione kategorie częstości występowania zostały skalkulowane na podstawie liczby zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w dużym badaniu III fazy [ATAC], przeprowadzonym u 9 366 pacjentek po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi, leczonych uzupełniająco przez 5 lat (Arimidex, 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) i częstością zdefiniowaną jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, wysypka, bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów oraz osłabienie.

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

Działania niepożądane według SOC i częstości		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Brak łaknienia Hipercholesterolemia
	Niezbyt często	Hiperkalcemia (z towarzyszącym zwiększeniem stężenia parathormonu lub bez)
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Senność Zespół cieśni nadgarstka* Zaburzenia czucia (w tym parestezje, utrata smaku i zaburzenia smaku)
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 zasadowej, aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w surowicy

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

Działania niepożądane według SOC i częstości		
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (gamma-GT) i stężenia bilirubiny w surowicy Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
	Często	Ścieńczenie i przerzedzenie włosów Reakcje alergiczne
	Niezbyt często	Pokrzywka
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy Reakcje anafilaktoidalne 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 sztywność stawów, Zapalenie stawów Osteoporoza
	Często	Bóle kości Bóle mięśni
	Niezbyt często	Palec trzaskający
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 w większej liczbie u pacjentek stosujących Arimidex w trakcie badań klinicznych niż u tych stosujących tamoksyfen. 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" ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) w oparciu o najmniej korzystną wartość estymacji punktowej.

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

Zamieszczona poniżej tabela przedstawia częstość występowania określonych działań niepożądanych w badaniu ATAC dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 68 miesięcy, niezależnie od ich związku przyczynowo-skutkowego ze stosowaniem leku, zgłaszanych u pacjentek w czasie przyjmowania terapii w ramach badania oraz do 14 dni po zakończeniu podawania produktu w tym badaniu.

Tabela 2 Określone działania niepożądane w badaniu ATAC

Działania niepożądane	Arimidex (N=3092)	tamoksyfen (N=3094)
Uderzenia gorąca	1104 (35,7%)	1264 (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 kręgosłupa, bliższej nasady kości udowej lub nadgarstka/złamanie Collesa	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Złamania nadgarstka/złamania Collesa	67 (2,2%)	50 (1,6%)

Złamania kręgosłupa	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 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%)
Zaburzenia dotyczące tętnic wieńcowych	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Niedokrwienie mięśnia sercowego	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Wydzielina z pochwy	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Powikłania zakrzepowo-zatorowe dotyczące żył głębokich w tym zatorowość płucna	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Niedokrwienne incydenty mózgowo-naczyniowe	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Rak endometrium	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 68 miesięcy częstość złamań w grupie otrzymującej produkt Arimidex i w grupie otrzymującej tamoksyfen wynosiła odpowiednio 22 na 1000 pacjento-lat i 15 na 1000 pacjento-lat. Częstość złamań obserwowana w grupie stosującej Arimidex była zbliżona do częstości obserwowanej w populacji pacjentek po menopauzie o podobnym rozkładzie grup wiekowych. Częstość występowania osteoporozy wynosiła 10,5% u pacjentek leczonych produktem Arimidex oraz 7,3% u pacjentek leczonych tamoksyfenem.

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

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:

Departament 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Dane kliniczne dotyczące przypadkowego przedawkowania produktu Arimidex są ograniczone. W badaniach na zwierzętach anastrozol wykazuje niewielką ostrą toksyczność. W badaniach klinicznych stosowano różne dawki leku. U mężczyzn, zdrowych ochotników, podawano do 60 mg jednorazowo, a u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi do 10 mg na dobę codziennie. Dawki te były dobrze tolerowane. Nie ustalono wielkości jednorazowej dawki produktu Arimidex, która może wywołać zagrożenie życia. Nie istnieje specyficzna odtrutka dla anastrozolu. 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 skutecznym sposobem leczenia przedawkowania może być dializa. Należy stosować ogólne leczenie wspomagające, w tym często monitorować istotne parametry fizjologiczne i starannie obserwować stan pacjentki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów, kod ATC: L02B G03

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Anastrozol jest silnym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest głównie produkowany 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 wywołuje zmniejszenie stężenia estradiolu we krwi. 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 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zaawansowany rak piersi

Terapia pierwszego rzutu w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentek po menopauzie

Dwa podobne, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badania kliniczne (badanie 1033IL/0030 i badanie 1033IL/0027) przeprowadzono w celu zbadania skuteczności produktu Arimidex w porównaniu z tamoksyfenem jako terapii pierwszego rzutu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u pacjentek po menopauzie z potwierdzoną lub nieznaną obecnością receptorów dla hormonów płciowych. Wszystkie z 1021 pacjentek zrandomizowano do grupy otrzymującej 1 mg produktu Arimidex raz na dobę lub 20 mg tamoksyfenu raz na dobę. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w obu badaniach były: czas do progresji guza, odsetek obiektywnych odpowiedzi guza na leczenie oraz bezpieczeństwo leczenia.

Pod względem pierwszorzędownych punktów końcowych w badaniu 1033IL/0030 wykazano, że Arimidex miał statystycznie znamienne przewagę nad tamoksyfenem w zakresie czasu do progresji guza (współczynnik ryzyka, HR) 1,42, a 95% przedział ufności (CI) [1,11; 1,82] mediana czasu do progresji 11,1 i 5,6 miesięcy odpowiednio dla produktu Arimidex i dla tamoksyfenu, $p=0,006$); odsetki obiektywnych odpowiedzi guza na leczenie były podobne dla produktu Arimidex i tamoksyfenu. Badanie 1033IL/0027 wykazało, że Arimidex i tamoksyfen wykazały podobny odsetek obiektywnych odpowiedzi guza i czasu do progresji guza. Wyniki drugorzędownych punktów końcowych potwierdziły wyniki pierwszorzędownych punktów końcowych. W grupach terapeutycznych w obu badaniach liczba zgonów była bardzo mała, co nie pozwalało wyciągnąć wniosków na temat różnic między tymi lekami pod względem wskaźników przeżycia całkowitego.

Terapia drugiego rzutu w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentek po menopauzie

Arimidex był badany w dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych (badanie 0004 i badanie 0005) u pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, u których nastąpiła progresja po leczeniu tamoksyfenem zarówno zaawansowanego jak i wczesnego raka piersi. Wszystkie z 764 pacjentek zostały zrandomizowane do otrzymywania pojedynczej dawki dobowej 1 mg lub 10 mg produktu Arimidex lub octanu megestrolu w dawce 40 mg cztery razy na dobę. Pierwszorzędownymi zmiennymi skuteczności były czas do wystąpienia progresji oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Obliczano również odsetek występowania dłuższych okresów stabilizacji choroby (trwających dłużej

niż 24 tygodnie), odsetek progresji i odsetek przeżycia. W obu badaniach nie było istotnych różnic między grupami terapeutycznymi w odniesieniu do któregokolwiek z parametrów skuteczności.

Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u pacjentek z potwierdzoną obecnością receptorów dla hormonów płciowych

W dużym badaniu fazy III z udziałem 9366 pacjentek po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi leczonych przez 5 lat (patrz poniżej) wykazano statystycznie znamienne przewagę leczenia uzupełniającego produktem Arimidex nad leczeniem tamoksyfenem pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby. Jeszcze większą korzyść u chorych otrzymujących Arimidex w porównaniu z tamoksyfenem obserwowano dla tego parametru w odniesieniu do prospektywnie zdefiniowanej populacji pacjentek z potwierdzoną obecnością receptorów dla hormonów płciowych.

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

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii	Liczba zdarzeń (częstość)			
	Populacja ITT (pacjentki zakwalifikowane do badania)		Pacjentki z guzem z ekspresją receptorów dla hormonów płciowych	
	Arimidex (N=3125)	tamoksyfen (N=3116)	Arimidex (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	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,78 do 0,97		0,73 do 0,94	
Wartość p	0,0127		0,0049	
Przeżycie wolne od wznowy odległej^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Współczynnik ryzyka	0,94		0,93	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,83 do 1,06		0,80 do 1,07	
Wartość p	0,2850		0,2838	
Czas do nawrotu^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Współczynnik ryzyka	0,79		0,74	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,70 do 0,90		0,64 do 0,87	
Wartość p	0,0005		0,0002	
Czas do wznowy odległej^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Współczynnik ryzyka	0,86		0,84	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,74 do 0,99		0,70 do 1,00	
Wartość p	0,0427		0,0559	
Pierwotny rak drugiej piersi	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Iloraz szans	0,59		0,47	
Dwustronny 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	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,85 do 1,12		0,83 do 1,14	
Wartość p	0,7142		0,7339	

- ^a Przeżycie wolne od choroby – uwzględnia wszystkie przypadki nawrotu choroby w postaci wznowy miejscowej lub regionalnej, nowego guza drugiej piersi, wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).
- ^b Przeżycie wolne od wznowy odległej – jest definiowane jako czas do pierwszego wystąpienia wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).
- ^c Czas do nawrotu choroby jest definiowany jako czas do pierwszego wystąpienia wznowy miejscowej lub regionalnej, nowego raka drugiej piersi, wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi.
- ^d Czas do wznowy odległej jest definiowany jako czas do pierwszego wystąpienia wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi.
- ^e Liczba pacjentek (wyrażona jako odsetek %), które zmarły.

Jednoczesne podawanie produktu Arimidex i tamoksyfenu nie wykazało zwiększenia skuteczności w porównaniu z leczeniem 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 wynoszącej 10 lat w wyniku długotrwałej obserwacji porównawczej skutków leczenia produktem Arimidex 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.

W badaniu fazy III (ABCSG 8) z udziałem 2579 pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego, i które zostały poddane zabiegowi chirurgicznemu z następczym napromienianiem lub bez napromieniania, oraz które nie otrzymywały chemioterapii, zmiana leczenia na Arimidex po wcześniejszym, 2 letnim leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem wykazała statystycznie znamienne przewagę leku Arimidex pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby, w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 24 miesiące.

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

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii	Liczba incydentów (częstość)	
	Arimidex (N=1297)	tamoksyfen (N=1282)
Przeżycie wolne od choroby	65 (5,0)	93 (7,3)
Współczynnik ryzyka	0,67	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,49 do 0,92	
Wartość p	0,014	
Czas do nawrotu choroby	36 (2,8)	66 (5,1)
Współczynnik ryzyka	0,53	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,35 do 0,79	

Wartość p	0,002	
Czas do wznowy odległej	22 (1,7)	41 (3,2)
Współczynnik ryzyka	0,52	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,31 do 0,88	
Wartość p	0,015	
Pierwotny rak drugiej piersi	7 (0,5)	15 (1,2)
Iloraz szans	0,46	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,19 do 1,13	
Wartość p	0,090	
Przeżycie całkowite	43 (3,3)	45 (3,5)
Współczynnik ryzyka	0,96	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,63 do 1,46	
Wartość p	0,840	

Dwa kolejne, podobne badania (GABG/ARNO 95 i ITA), z których w jednym pacjentki były poddawane zarówno zabiegowi chirurgicznemu jak i chemioterapii, a także łączna analiza badań ABCSG 8 i GABG/ARNO 95, potwierdziły te wyniki.

Profil bezpieczeństwa preparatu Arimidex w tych 3 badaniach był zgodny z obserwowanym wcześniej, u pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego.

Gęstość mineralna kości (ang. Bone Mineral Density, BMD)

W badaniu klinicznym III/IV fazy (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 produktem Arimidex w dawce 1 mg na dobę zostały zakwalifikowane do grupy małego, umiarkowanego lub dużego ryzyka, zgodnie z występującym u nich ryzykiem złamań niskoenergetycznych. 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 produkt Arimidex (N=42), pacjentki z grupy umiarkowanego ryzyka były randomizowane do leczenia produktem Arimidex i ryzedronianem w dawce 35 mg, raz na tydzień (N=77) lub produktem Arimidex i placebo (N=77), a pacjentki z grupy dużego ryzyka otrzymywały Arimidex 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 niskoenergetycznych, otrzymujących Arimidex 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, nieznamienne statystycznie zmniejszenie BMD obserwowano w grupie małego ryzyka otrzymującej tylko produkt Arimidex w dawce 1 mg na dobę. Wyniki te były jednakowe dla zmiany BMD całego

stawu biodrowego po 12 miesiącach względem wyniku w warunkach wyjściowych, tj. drugiej zmiennej służącej do oceny skuteczności.

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

Dzieci i młodzież

Arimidex 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 punkt 5.3).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań z produktem Arimidex 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, wielośrodkowym badaniu klinicznym oceniono 52 chłopców z GHD w okresie pokwitania (w wieku 11-16 lat włącznie) leczonych przez 12 do 36 miesięcy produktem Arimidex, w dawce 1 mg/dobę lub placebo jednocześnie z hormonem wzrostu. Tylko 14 pacjentów otrzymujących anastrozol ukończyło 36 miesięczny okres badania.

Nie zaobserwowano statystycznie znamiennej różnicy w porównaniu do placebo dla takich parametrów wzrostu, jak przewidywany wzrost docelowy, wzrost faktyczny, wzrost SDS (ang. Standard Deviation Score) i szybkość wzrostu. Brak danych o końcowym wzroście. Choć liczbą leczonych dzieci była zbyt mała, aby wyciągnąć wiarygodne wnioski dotyczące bezpieczeństwa, w grupie anastrozolu w porównaniu do placebo odsetek złamań był zwiększony i występował trend zmniejszenia gęstości mineralnej kości.

Testotoksykoza

W otwartym, nieporównawczym, wielośrodkowym badaniu oceniono 14 pacjentów płci męskiej (w wieku 2-9 lat) z rodzinnym przedwczesnym dojrzewaniem męskim, nazywanym także testotoksykozą, leczonych jednocześnie produktem Arimidex i bikalutamidem. Celem pierwszorzędowym badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leczenia skojarzonego w okresie 12 miesięcy. Trzynastu z 14 włączonych pacjentów ukończyło 12 miesięcy leczenia skojarzonego (jeden z pacjentów nie odbył obserwacji po zakończeniu badania). Nie stwierdzono znamiennej różnicy we wskaźnikach wzrostu po 12 miesiącach leczenia, w odniesieniu do wartości z okresu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania.

Badania nad ginekomastią

Badanie 0006 to randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe badanie z udziałem 82 chłopców w okresie dojrzewania (w wieku od 11 do 18 lat włącznie) z ginekomastią trwającą dłużej niż 12 miesięcy, leczonych produktem Arimidex 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 produktem Arimidex i otrzymującą placebo.

Badanie 0001 to otwarte badanie nad farmakokinetyką produktu Arimidex 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%, a także tolerancja przez pacjentów i bezpieczeństwo. U 56% (20/36) chłopców, którzy ukończyli 6 miesięcy zaobserwowano zmniejszenie łącznej objętości obu piersi o 50% lub więcej

Badanie zespołu McCune-Albright

Badanie 0046 to międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte, poznawcze badanie z udziałem 28 dziewcząt (w wieku od 2 do ≤ 10 lat) z zespołem McCune-Albright (ang. MAS).

Pierwszorzędownym punktem końcowym było zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa 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

Wchłanianie

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 klinicznie istotny wpływ na stężenie anastrozolu w stanie stacjonarnym podczas podawania raz na dobę. Stężenie anastrozolu w osoczu osiąga 90-95% stężenia w stanie stacjonarnym po siedmiu dawkach dobowych, a kumulacja jest 3 do 4 razy większa. Brak danych świadczących, że kinetyka anastrozolu zależy od wielkości dawki lub czasu podawania leku.

U kobiet po menopauzie farmakokinetyka anastrozolu nie zależy od wieku.

Dystrybucja

Anastrozol wiąże się z białkami osocza tylko w 40%.

Eliminacja

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 wydalane z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 72 godzin od przyjęcia dawki. Anastrozol ulega metabolizmowi na drodze N-dealkilacji, hydroksylacji i glukuronizacji. Metabolity są wydalane 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 1033IL/0014). Jednak u ochotników z 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 mieściły się w zakresie wartości obserwowanych 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 1033IL/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 mieściły się w zakresie wartości obserwowanych u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek produkt Arimidex powinien być stosowany ostrożnie (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 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 rozlegle dystrybuowany i wydalany powoli.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie danych z nieklinicznych konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, nie wykazano szczególnego ryzyka dla ludzi odnośnie toksyczności wielokrotnych dawek, genotoksyczności, potencjalnej rakotwórczości, toksycznego oddziaływania na płodność dla wskazanej populacji.

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 była większa niż 100 mg/kg mc./dobę, a podawanego dootrzewnowo 50 mg/kg mc./dobę. W badaniach toksyczności ostrej na psach mediana doustnej śmiertelnej dawki była większa niż 45 mg/kg mc./dobę.

Toksyczność przewlekła

W badaniach na zwierzętach działania niepożądane były obserwowane tylko po zastosowaniu dużych dawek. Badanie toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek anastrozolu przeprowadzono na szczurach i psach. Nie ustalono granicznego poziomu nie powodującego działań toksycznych, lecz objawy występujące po małych dawkach (1 mg/kg mc./dobę) i średnich (u psów 3 mg/kg mc./dobę, u szczurów 5 mg/kg mc./dobę) były związane z właściwościami farmakologicznymi anastrozolu lub indukowaniem enzymów na skutek działania anastrozolu. Po podaniu wyżej wymienionych dawek produktu nie obserwowano zmian zwyrodnieniowych i istotnej toksyczności.

Mutagenność

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

Wpływ na płodność

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 (±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 upływie 9 tygodni od zakończenia podawania leku.

Doustne podawanie anastrozolu samicom szczurów w dawce 1 mg/kg mc./dobę powodowało znaczącą niepłodność i zwiększone niepowodzenie implantacji zarodków po dawce przynajmniej

0,02 mg/kg mc./dobę. Działanie to obserwowano po stosowaniu dawek istotnych klinicznie. Nie można wykluczyć podobnego wpływu u ludzi. Działanie to było zależne od farmakologicznych właściwości leku i całkowicie ustępowało po 5 tygodniach od przerwania stosowania leku.

Doustne podawanie anastrozolu ciężarnym samicom szczurów w dawce do 1 mg/kg mc./dobę i królikom w dawce do 0,2 mg/kg mc./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./dobę począwszy od 17. dnia ciąży do 22. dnia po porodzie, było zagrożone w związku z oddziaływaniem 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 zrębowych macicy u samic oraz gruczolaków tarczycy u samców tylko po zastosowaniu dużych dawek (25 mg/kg mc./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 w częstości występowania nowotworów tkanki limfatycznej (rzadziej obserwowano u samic mięsaki histiocytarne, 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 produktu u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Powidon
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian
Hypromelozą
Makrogol 300
Tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania kartonowe zawierające 2 blistry po 14 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals
149 boulevard Bataille de Stalingrad
69100 Villeurbanne
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7567

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

06 marca 1998, 31 lipca 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO