

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anastrin 1 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 1 mg anastrozolu.

Substancje pomocnicze: jedna tabletki zawiera 16 mg laktozy jednowodnej i 16 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane, białe, okrągłe, dwuwypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Skuteczność anastrozolu nie została potwierdzona u pacjentek z guzami bez receptora estrogenowego, chyba że obserwowano u nich odpowiedź kliniczną na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem.
- Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego.
- Leczenie uzupełniające 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

Pacjentki dorosłe, w tym w podeszłym wieku

Jedna tabletki 1 mg doustnie raz na dobę.

Dzieci

Produkt nie jest przeznaczony do stosowania w tej grupie wiekowej ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjentki z niewydolnością nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentek z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek.

Pacjentki z niewydolnością wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentek z łagodną niewydolnością wątroby.

U pacjentek z wczesnym rakiem piersi zaleca się leczenie przez 5 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Anastrin jest przeciwwskazany:

- u pacjentek przed menopauzą,
- u pacjentek w okresie ciąży i karmienia piersią,
- u pacjentek z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 20 ml/min),
- u pacjentek z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby,
- u pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na anastrozol lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu (patrz punkt 6.1),
- u pacjentek jednocześnie leczonych tamoksyfenem (patrz punkt 4.5),

Podczas leczenia produktem Anastrin nie należy podawać leków zawierających estrogeny, gdyż mogą one przeciwdziałać farmakologicznemu działaniu anastrozolu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Anastrin nie jest wskazany u dzieci, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku w tej grupie wiekowej (patrz punkt 5.1).

Leku Anastrin nie należy stosować u chłopców z niedoborem hormonu wzrostu poddawanych leczeniu preparatami hormonu wzrostu. W kluczowym badaniu klinicznym nie wykazano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leku (patrz punkt 5.1). Ponieważ anastrozol powoduje obniżenie stężenia estradiolu, leku Anastrin nie wolno stosować u dziewcząt z niedoborem hormonu wzrostu poddawanych leczeniu preparatami hormonu wzrostu. Nie są dostępne dane na temat długookresowego bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży.

W przypadku wątpliwości dotyczących stanu hormonalnego pacjentek należy wykonać oznaczenie stężenia hormonów w celu potwierdzenia menopauzy.

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Anastrin u pacjentek z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby oraz ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 20 ml/min).

Kobiety z rozpoznaną osteoporozą lub ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinny mieć wykonane badanie densytometryczne kości (np. metodą DEXA) przed rozpoczęciem leczenia. Badanie to należy regularnie powtarzać podczas leczenia. Jeżeli istnieją wskazania, należy rozpocząć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i regularnie kontrolować ich skuteczność.

Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania anastrozolu i analogów LHRH. Nie należy stosować tych leków jednocześnie, z wyjątkiem badań klinicznych.

Anastrin zmniejsza stężenie estrogenów we krwi i dlatego może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości. Nie ma danych dotyczących działania bisfosfonianów stosowanych profilaktycznie lub w przypadku zmniejszenia wysycenia mineralnego kości spowodowanego stosowaniem anastrozolu.

Anastrin zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania kliniczne z fenazonem i cymetydyną dotyczące interakcji nie wskazują, aby stosowanie produktu Anastrin jednocześnie z innymi lekami prowadziło do znaczących klinicznie interakcji związanych z wpływem na cytochrom P450.

W analizie danych z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku nie stwierdzono występowania interakcji u pacjentek zażywających jednocześnie Anastrin i inne, często stosowane leki. Nie wykazano również znaczących interakcji z bisfosfonianami (patrz punkt 5.1).

Podczas leczenia produktem Anastrin nie należy podawać leków zawierających estrogeny, gdyż mogą one przeciwdziałać farmakologicznemu działaniu anastrozolu.

Nie należy jednocześnie stosować produktu Anastrin i tamoksyfenu. Tamoksyfen może zmniejszyć farmakologiczne działanie anastrozolu (patrz punkt 4.3).

4.6 Ciąża i laktacja

Anastrin jest przeciwwskazany u kobiet w okresie ciąży i karmienia piersią.

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

Jest mało prawdopodobne, aby Anastrin zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. U kobiet zażywających Anastrin może wystąpić osłabienie i senność. Jeżeli takie objawy utrzymują się, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Częstości występowania działań niepożądanych związanych z dużym badaniem III fazy z udziałem 9366 pacjentek po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi leczonych przez 5 lat (badanie ATAC) przedstawiono poniżej.

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: anoreksja, hipercholesterolemia (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu).

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu),

Często: senność (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), zespół cieśni kanału nadgarstka.

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: uderzenia gorąca (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu).

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności,

Często: biegunka (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), wymioty (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferazy alaninowej (AIAT) i aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w surowicy.

Niezbyt często: zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (gamma-GT) i stężenia bilirubiny w surowicy, zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: wysypka (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu).

Często: ścienienie i przerzedzenie włosów (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), reakcje alergiczne.

Niezbyt często: pokrzywka.

Rzadko: rumień wielopostaciowy oraz reakcje anafilaktyczne.

Nie znane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: bóle i sztywność stawów (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu).

Niezbyt często: zakleszczające zapalenia ścięgna.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: suchość pochwy (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu), krwawienia z pochwy (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu).

Obserwowano je głównie w pierwszych tygodniach leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, u których zamieniono dotychczasową terapię hormonalną na leczenie produktem Anastrin. Jeśli krwawienie się przedłuża, należy rozważyć zmianę dalszego sposobu leczenia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: osłabienie (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu).

Anastrin powoduje zmniejszenie zawartości estrogenów we krwi i może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości. Dlatego u niektórych pacjentek może zwiększyć się ryzyko złamań kości (patrz punkt 4.4).

Zamieszczona poniżej tabela przedstawia częstość występowania zdefiniowanych powyżej działań niepożądanych w badaniu ATAC, które niezależnie od przyczyn wystąpiły w czasie prowadzenia badania lub do 14 dni po zakończeniu podawania produktu w tym badaniu.

Działania niepożądane	Anastrozol (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, biodra lub nadgarstka	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Złamania nadgarstka	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Złamania kręgosłupa	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Złamania biodra	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%)
owikłania zakrzepowo-zatorowe dotyczące żył głębokich włącznie z zatorowością	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Zdarzenia niedokrwienne mózgu	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Rak endometrium	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Dla mediany okresu obserwacji 68 miesięcy częstość złamań w grupie otrzymującej produkt Anastrin wynosiła 22 na 1000 pacjentko-lat i 15 na 1000 pacjentko-lat w grupie otrzymującej tamoksyfen.

Częstość złamań obserwowana w grupie zażywającej Anastrin była zbliżona do częstości obserwowanej w populacji pacjentek po menopauzie o podobnym rozkładzie grup wiekowych. Nie ma danych potwierdzających, że częstość złamań i występowania osteoporozy obserwowana w przeprowadzonym badaniu wskazuje na ochronne działanie tamoksyfenu, swoiste działanie anastrozolu, czy też oba wymienione działania.

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

4.9 Przedawkowanie

Dane kliniczne dotyczące przedawkowania produktu Anastrin 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 10 mg na dobę.

Dawki te były dobrze tolerowane. Nie ustalono wielkości jednorazowej dawki produktu Anastrin, 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 objawowe, w tym często monitorować istotne parametry fizjologiczne i dokładnie obserwować pacjentkę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów stosowane w hormonalnym leczeniu przeciwnowotworowym.

Kod ATC: L02B G03

Anastrozol jest silnym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest wytwarzany 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 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.

Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi jako leczenie pierwszego rzutu.

W dużym badaniu fazy III z udziałem 9366 pacjentek po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi leczonych przez 5 lat wykazano statystycznie znamienne przewagę leczenia uzupełniającego anastrozolem nad leczeniem tamoksyfenem pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby. Jeszcze większą korzyść u chorych otrzymujących anastrozol w porównaniu z tamoksyfenem obserwowano dla tego parametru w prospektywnej ocenie populacji pacjentek z potwierdzoną obecnością receptorów dla hormonów płciowych. Anastrozol był znamienne statystycznie lepszy niż tamoksyfen pod względem czasu do nawrotu. Przewaga ta była nawet większa niż dla parametru przeżycia wolnego od choroby zarówno w populacji wszystkich pacjentek zakwalifikowanych do badania (ang. *intention-to-treat*, ITT) jak i w populacji pacjentek z obecnością receptorów dla hormonów płciowych. Anastrozol był znamienne statystycznie lepszy niż tamoksyfen pod względem czasu do wznowy odległej. Częstość występowania raka drugiej piersi u pacjentek stosujących anastrozol jest statystycznie mniejsza niż u pacjentek stosujących tamoksyfen. Po 5 latach leczenia anastrozol jest przynajmniej tak samo skuteczny jak tamoksyfen biorąc pod uwagę czas całkowitego przeżycia. Jednak z uwagi na wystąpienie niewielkiej liczby zgonów niezbędna jest dalsza obserwacja w celu dokładniejszego określenia długookresowego przeżycia pacjentek stosujących anastrozol w porównaniu do tamoksyfenu. Przy medianie okresu obserwacji 68 miesięcy, pacjentki w badaniu ATAC nie były po ukończeniu 5-letniej terapii poddane odpowiednio długiej obserwacji, aby móc

porównać w długim okresie czasu skutki leczenia anastrozolem i tamoksyfenem.

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

Punkty końcowe	Liczba incydentów (częstość - %)			
	Populacja ITT		Pacjentki z guzem z ekspresją receptorów dla hormonów płciowych	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoksyfen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoksyfen (N=2598)
Przeżycie wolne od choroby^a	575(18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497(19,1)
Współczynnik ryzyka	0,87		0,83	
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 3,12		0,83 do 1,14	
Wartość p	0,7142		0,7339	

^aPrzeżycie wolne od choroby - dotyczy wszystkich przypadków nawrotu choroby, w postaci (niezależnie od tego co będzie najpierw) wznowy miejscowej lub regionalnej, nowego guza drugiej piersi, wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).

^bPrzeżycie wolne od wznowy - dotyczy wystąpienia (niezależnie od tego co będzie najpierw) wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).

°Czas do nawrotu choroby jest definiowany jako czas do wystąpienia (niezależnie od tego co będzie najpierw) wznowy miejscowej lub regionalnej, nowego raka drugiej piersi, wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi.

°Czas do wznowy odległej jest definiowany jako czas do wystąpienia (niezależnie od tego co będzie najpierw) wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi.

°Liczba chorych (%), którzy zmarli.

Tak jak w przypadku wszystkich decyzji dotyczących leczenia zarówno lekarz jak i pacjentka z rakiem piersi powinni rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z wybranego leczenia.

W przypadku podawania jednocześnie anastrozolu i tamoksyfenu skuteczność i bezpieczeństwo były podobne, jak podczas stosowania samego tamoksyfenu, niezależnie od obecności receptorów dla hormonów płciowych w guzie. Dokładny mechanizm tłumaczący to zjawisko nie jest znany. Uważa się, że nie jest to związane ze zmniejszeniem stopnia supresji estradiolu wywołanej stosowaniem anastrozolu.

Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u pacjentek, które wcześniej były leczone tamoksyfenem w leczeniu uzupełniającym.

W badaniu fazy III (ABCSSG 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 anastrozol po wcześniejszym, 2 letnim leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem wykazała statystycznie znamienne przewagę pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby, w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem, przy medianie okresu obserwacji 24 miesiące.

Czas do nawrotu choroby, czas do wznowy miejscowej lub odległej i czas do wznowy odległej potwierdził statystyczną przewagę anastrozolu, zgodnie z danymi dotyczącymi przeżycia wolnego od choroby. Częstość występowania raka w przeciwległej piersi była bardzo mała w obu badanych grupach, z wymierną przewagą anastrozolu.

Dane dotyczące przeżycia całkowitego były zbliżone w obu badanych grupach.

Zestawienie punktów końcowych w badaniu ABCSSG 8: analiza danych

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii	Liczba incydentów (częstość - %)	
	Anastrozol (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(5,3)
Współczynnik ryzyka	0,53	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,35 do 0,79	
Wartość p	0,002	
Czas do wznowy miejscowej lub regionalnej	29 (2,2)	51 (4,0)

Współczynnik ryzyka	0,55	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,35 do 0,87	
Wartość p	0,011	
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 anastrozolu w tych trzech badaniach był zgodny z obserwowanym wcześniej, u pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego.

Badanie dotyczące stosowania anastrozolu wraz z bifosfonianem ryzedronianem (SABRE)

Gęstość mineralna kości (Bone Mineral Density – BMD)

W fazie III/IV badania SABRE 234 kobiety w okresie pomenopauzalnym z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, u których zaplanowano leczenie z zastosowaniem anastrozolu w dawce 1 mg/dobę, zostały podzielone na grupy niskiego, umiarkowanego i wysokiego ryzyka zgodnie z występującym u nich ryzykiem wystąpienia złamania niskoenergetycznego. Pierwszorzędowym parametrem skuteczności była analiza gęstości masy kostnej kręgosłupa lędźwiowego za pomocą badania DEXA. Wszystkie pacjentki otrzymywały leczenie pod postacią witaminy D i wapnia. Pacjentki w grupie niskiego ryzyka otrzymywały anastrozol w monoterapii (N=42), pacjentki w grupie umiarkowanego ryzyka zrandomizowano do leczenia anastrozolem wraz z ryzedronianem w dawce 35 mg raz w tygodniu (N=77) lub anastrozolem plus placebo (N=77), a pacjentki w grupie wysokiego ryzyka otrzymywały anastrozol wraz z ryzedronianem w dawce 35 mg raz w tygodniu (N=38). Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie gęstości masy kostnej kręgosłupa lędźwiowego po 12 miesiącach.

Dwunastomiesięczna analiza główna wykazała, że u pacjentek z istniejącym już umiarkowanym i wysokim ryzykiem wystąpienia złamania niskoenergetycznego nie miało miejsca obniżenie gęstości masy kostnej (ocenianej na podstawie gęstości mineralnej kości kręgosłupa w badaniu DEXA) w

przypadku leczenia z zastosowaniem anastrozolu w dawce 1 mg/dobę w połączeniu z ryzedronianem w dawce 35 mg raz w tygodniu. Ponadto zmniejszenie BMD, które nie było istotne statystycznie, obserwowano w grupie niskiego ryzyka leczonej anastrozolem w dawce 1 mg/dobę w monoterapii. Niniejsze wyniki miały swoje odbicie w drugorzędowej zmiennej skuteczności - zmianie w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie BMD po 12 miesiącach.

Niniejsze badanie dostarcza dowodów na to, że stosowanie bifosfonianów powinno być rozważane w leczeniu potencjalnej utraty gęstości mineralnej kości u kobiet w okresie pomenopauzalnym z wczesnym rakiem piersi, u których planowane jest leczenie anastrozolem.

Lipidy

W badaniu SABRE występował obojętny wpływ na lipidy osocza u pacjentek leczonych anastrozolem wraz z ryzedronianem.

Pediatria

Anastrozol nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci. Skuteczność nie została ustalona w badanych populacjach pediatrycznych (patrz niżej). Liczba leczonych dzieci była zbyt ograniczona, by wysuwać jakiegokolwiek wiarygodne wnioski dotyczące bezpieczeństwa. Nie są dostępne żadne dane dotyczące potencjalnych długookresowych działań leczenia anastrozolem u dzieci (patrz punkt 5.3).

Europejska Agencja ds. Leków zrezygnowała z obowiązku przedłożenia wyników badań z zastosowaniem anastrozolu w jednym lub kilku podzbiorach populacji pediatrycznej z niskim wzrostem spowodowanym niedoborem hormonu wzrostu (*growth hormone deficiency* – GHD), testotoksykozą, ginekomastią i zespołem McCune'a-Albrighta.

Niski wzrost związany z niedoborem hormonu wzrostu

W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby oceniono 52 chłopców w okresie dojrzewania (w wieku 11-16 lat włącznie) z GHD leczonym od 12 do 36 miesięcy anastrozolem w dawce 1 mg/dobę lub placebo w połączeniu z hormonem wzrostu. Jedynie 14 pacjentów otrzymujących anastrozol ukończyło 36 miesięcy badania.

Po 3 latach stosowania stwierdzono, że anastrozol istotnie statystycznie zwalniał dojrzewanie kości u chłopców w wieku dojrzewania stosujących leczenie hormonem wzrostu. Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z placebo w zakresie parametrów związanych ze wzrostem, obejmujących przewidywany wzrost w wieku dorosłym, wzrost, SDS wzrostu i szybkość wzrostu. Dane dotyczące wzrostu ostatecznego nie były dostępne. Chociaż liczba leczonych dzieci była zbyt ograniczona, by wysunąć jakiegokolwiek wiarygodne wnioski dotyczące bezpieczeństwa, występowała zwiększona częstość występowania złamań i tendencja do zmniejszania gęstości mineralnej kości w grupie otrzymującej anastrozol w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Testotoksykoza

W otwartym, nieporównawczym, wieloośrodkowym badaniu oceniono 14 pacjentów płci męskiej (w wieku od 2 do 9 lat) z rodzinnym przedwczesnym dojrzewaniem płciowym chłopców, znanym również jako testotoksykoza, leczonych przy pomocy anastrozolu w skojarzeniu z bikalutamidem. Celem pierwszorzędowym była ocena skuteczności i bezpieczeństwa takiego schematu skojarzonego w czasie 12 miesięcy. Trzynastu z 14 pacjentów włączonych do badania ukończyło 12 miesięcy leczenia skojarzonego (nie udało się uzyskać informacji w okresie obserwacji dla jednego pacjenta). Nie występowała żadna istotna różnica w zakresie szybkości wzrastania po 12 miesiącach leczenia względem szybkości wzrastania w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania.

Badania dotyczące ginekomastii

Badanie 0006 było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem z zastosowaniem podwójnie ślepej próby prowadzonym u 82 chłopców w wieku dojrzewania (11-18 lat włącznie) z ginekomastią trwającą dłużej niż 12 miesięcy leczoną anastrozolem w dawce 1 mg/dobę lub placebo podawanymi codziennie przez okres do 6 miesięcy. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w zakresie liczby

pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie objętości piersi o ponad 50% po 6 miesiącach leczenia pomiędzy grupą leczoną anastrozolem w dawce 1 mg/dobę a grupą leczoną placebo.

Badanie 0001 było otwartym badaniem farmakokinetycznym z zastosowaniem wielokrotnych dawek anastrozolu w dawce 1 mg/dobę u 36 chłopców w wieku dojrzewania z ginekomastią trwającą krócej niż 12 miesięcy. Celami drugorzędowymi były: ocena odsetki pacjentów ze zmniejszeniem o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej wyliczonej objętości ginekomastii obu piersi łącznie w okresie od dnia 1 do ukończenia 6 miesięcy badanego leczenia; ocena tolerancji przez pacjenta i ocena bezpieczeństwa pacjenta.

W niniejszym badaniu wybrano subpopulację do badania farmakodynamiki liczącą 25 chłopców, by zbadać potencjalne korzyści anastrozolu. Zauważono zmniejszenie całkowitej objętości piersi o 50% lub więcej po 6 miesiącach u 55,6 % (zgodnie z pomiarem w badaniu ultrasonograficznym) i 77,8% (zgodnie z pomiarem przyrządowym) chłopców (jedynie dane obserwacyjne, nie przeprowadzono analizy statystycznej wspomnianych wyników).

Badanie dotyczące zespołu McCune'a-Albrighta

Badanie 0046 było międzynarodowym, wielośrodkowym, otwartym badaniem eksploracyjnym dotyczącym stosowania leku Anastrin u 28 dziewczynek (w wieku od 2 do 10 lat włącznie) z zespołem McCune'a-Albrighta (MAS). Celem pierwszorzędowym była ocena bezpieczeństwa i skuteczności anastrozolu w dawce 1 mg/dobę u pacjentek z MAS. Skuteczność badanego leczenia oparta była na odsetku pacjentek spełniających określone kryteria dotyczące krwawienia z pochwy, wieku kostnego i szybkości wzrostu.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie zmiany w zakresie częstości występowania dni z krwawieniem z pochwy w czasie stosowania leczenia. Nie występowały istotne klinicznie zmiany w zakresie oceny w skali Tannera, średniej objętości jajników lub średniej objętości macicy. Nie obserwowano istotnej statystycznie zmiany w zakresie tempa przyrostu wieku kostnego w czasie leczenia w porównaniu z tempem w okresie wyjściowym. Szybkość wzrostu (w cm/rok) była znacząco obniżona ($p < 0,05$) od okresu przed leczeniem przez miesiąc 0 do miesiąca 12 i od okresu przed leczeniem do kolejnych 6 miesięcy (od miesiąca 7 do 12). Spośród pacjentek z krwawieniem z pochwy w okresie podstawowym u 28% wystąpiło zmniejszenie częstości występowania dni z krwawieniem o $\geq 50\%$ w czasie stosowania leczenia; u 40% miało miejsce zatrzymanie krwawień przez okres 6 miesięcy, a u 12% w okresie 12 miesięcy.

Całkowita ocena zdarzeń niepożądanych u dzieci młodszych niż 18 lat nie wykazała żadnych problemów dotyczących bezpieczeństwa czy tolerancji.

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). Anastrozol jest wydalany powoli, okres półtrwania w osoczu wynosi od 40 do 50 godzin. 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 anastrozolu w stanie stacjonarnym po podawaniu raz na dobę. Po siedmiu dawkach dobowych stężenie anastrozolu w osoczu osiąga 90-95% stężenia w stanie stacjonarnym. Brak danych świadczących, że kinetyka anastrozolu zależy od wielkości dawki lub czasu podawania leku.

U kobiet po menopauzie farmakokinetyka anastrozolu nie zależy od wieku.

U chłopców z ginekomastią w okresie dojrzewania anastrozol był szybko wchłaniany, cechowała go szeroka dystrybucja i był on eliminowany powoli przy okresie półtrwania wynoszącym około 2 dni. Klirens anastrozolu był niższy u dziewczynek niż u chłopców, a wystawienie na działanie – wyższe. Anastrozol u dziewczynek cechowała szeroka dystrybucja i powolna eliminacja przy szacowanym

okresie półtrwania wynoszącym 0,8 dnia.

Anastrozol wiąże się z białkami osocza w 40%.

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 zażycia. Anastrozol ulega metabolizmowi na drodze N-dealkilacji, hydroksylacji i glukuronidacji. Metabolity są wydane głównie z moczem. 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 mediana dawki śmiertelnej anastrozolu podawanego doustnie wynosiła ponad 100 mg/kg mc/dobę, a podawanego dootrzewnowo 50 mg/kg mc/dobę. W badaniach toksyczności ostrej na psach mediana doustnej śmiertelnej dawki wynosiła ponad 45 mg/kg mc/dobę.

Toksyczność przewlekła

Badanie toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek anastrozolu przeprowadzono na szczurach i psach. Nie ustalono granicznej dawki nie powodującej działań toksycznych. Objawy występujące po małych dawkach (1 mg/kg mc/dobę) i średnich (u psów 3 mg/kg mc/dobę, u szczurów 5 mg/kg mc./dobę) były związane z właściwościami farmakologicznymi anastrozolu lub indukowaniem enzymów. Po podaniu produktu w podanych wyżej dawkach nie obserwowano zmian zwyrodnieniowych i istotnej toksyczności.

Mutagenność

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

Toksykologia rozrodu

W badaniu dotyczącym płodności odstawionym od matki samcom szczurów podawano doustnie 50 lub 400 mg/l anastrozolu wraz z wodą do picia przez 10 tygodni. Zmierzone średnie stężenia w osoczu wynosiły odpowiednio 44,4 (\pm 14,7) ng/ml i 165 (\pm 90) ng/ml. W obu grupach otrzymujących oceniane dawki występował niekorzystny wpływ na wskaźnik kojarzeń, podczas gdy obniżenie płodności było wyraźne jedynie przy dawce 400 mg/l. Obniżenie było przejściowe, jako że wszelkie parametry dotyczące kojarzenia się i płodności były zbliżone do wartości w grupie kontrolnej po 9-tygodniowym okresie zdrowienia bez stosowania leczenia.

Doustne podawanie anastrozolu samicom szczurów powodowało częste występowanie bezpłodności przy dawce 1 mg/kg/dobę i powodowało zwiększenie częstości występowania poronień przed implantacją przy dawce 0,02 mg/kg/dobę. Niniejsze działania występowały przy dawkach istotnych klinicznie. Nie można wykluczyć istnienia wpływu u człowieka. Wspomniane działania były związane z farmakologią związku i były całkowicie odwracalne po trwającym 5 tygodni okresie odstawienia leku.

Doustne podawanie anastrozolu ciężarnym szczurom i królikom nie wykazywało wpływu teratogenego przy dawkach odpowiednio do 1,0 i 0,2 mg/kg/dobę. Działania, które były obserwowane (powiększenie łożyska u szczurów i utrata ciąży u królików), były związane z farmakologią związku.

Występował niekorzystny wpływ na przeżycie młodych tych szczurów, którym podawano anastrozol

w dawce 0,02 mg/kg/dobę i wyższej (od dnia 17 ciąży do 22 dnia po porodzie). Wspomniane działania związane były z działaniami farmakologicznymi związku na poród. Nie występowały działania niepożądane w zakresie zachowania lub reprodukcji pierwszego pokolenia potomstwa, które mogłyby zostać przypisane otrzymywaniu anastrozolu przez matkę.

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/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 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 produktu u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Laktoza bezwodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

Opadry 04F58804 White:

Hypromeloza 15 cps

Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku

28 tabletek (2 blistry po 14.szt.)

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Sp. z o.o.
Pieńków 149
05-152 Czosnów
Tel. (22) 751 85 17
Fax (22) 751 84 67

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO