CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anastrozol Synthon 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 1 mg anastrozolu.
Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 93 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała, obustronnie wypukła tabletka powlekana, z wytłoczonym „ANA" i „1" po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Nie wykazano skuteczności u pacjentek bez receptora estrogenowego w nowotworze, chyba że wystąpiła u nich pozytywna odpowiedź kliniczna na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem.
- Leczenie uzupełniajace wczesnego inwazyjnego raka piersi z receptorem hormonalnym u kobiet po menopauzie.
- Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi z receptorem hormonalnym u kobiet po menopauzie, które otrzymywały leczenie uzupełniające tamoksyfenem przez 2 do 3 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorosłe pacjentki, w tym w wieku podeszłym
Jedna tabletka (1 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę.

Dzieci
Anastrozol nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

Niewydolność nerek
Nie jest zalecana zmiana dawkowania u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Niewydolność wątroby
Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z łagodną chorobą wątroby.

Okres leczenia wczesnego stadium choroby powinien trwać 5 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Anastrozol jest przeciwwskazany u:
- kobiet przed menopauzą.
- kobiet w ciąży i karmiących piersią.
- pacjentek z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 20 ml/min).

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmac
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

- pacjentek z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby.
- pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na anastrozol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

Jednoczesne leczenie tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Anastrozol nie jest wskazany u dzieci, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku w tej grupie pacjentów.

W przypadku pacjentek, u których istnieją wątpliwości dotyczące stanu hormonalnego, należy wykonać badania biochemiczne w celu potwierdzenia menopauzy.

Brak danych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania anastrozolu u pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 20 ml/min).

Kobiety z osteoporozą lub ryzykiem osteoporozy powinny mieć wykonane formalne badanie densytometryczne kości, np. metodą DEXA, na początku leczenia i następnie w regularnych odstępach podczas leczenia. Jeżeli właściwe, należy rozpocząć i uważnie monitorować leczenie lub profilaktykę osteoporozy.

Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania anastrozolu i analogów LHRH. Nie należy stosować takiego połączenia, z wyjątkiem badań klinicznych.

Ponieważ anastrozol zmniejsza stężenie krążącego estrogenu, może on powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Nie ma dostępnych obecnie odpowiednich danych, aby wykazać wpływ bisfosfonianów na wywołane stosowaniem anastrozolu zmniejszenie gęstości mineralnej kości lub ich przydatność w profilaktyce.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego preparatu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Anastrozol hamował działanie cytochromu P450 1A2, 2C8/9 i 3A4 w badaniach *in vitro*, ale badanie interakcji klinicznych z warfaryną wskazało, że anastrozol w dawce 1 mg nie hamuje znacząco metabolizmu substancji metabolizowanych za pośrednictwem cytochromu P450.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji pomiędzy anastrozolem a bisfosfonianami.

Nie należy jednocześnie podawać tamoksyfenu z anastrozolem, gdyż może to zmniejszyć jego farmakologiczne działanie (patrz punkt 4.3).

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania anastrozolu u kobiet w ciąży.
Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozród (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Anastrozol jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmac
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Laktacja
Nie wiadomo czy anastrozol przenika do mleka ludzkiego. Anastrozol jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią.

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

Jest mało prawdopodobne, aby anastrozol zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania urządzeń mechanicznych. Jednakże, podczas stosowania anastrozolu zgłaszano osłabienie i senność, i jeżeli takie objawy utrzymują się, należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Wymienione działania niepożądane mogą występować bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100, < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000, ≤ 1/100), rzadko (≤ 1/10 000, ≥ 1/1 000), bardzo rzadko (≤ 1/10 000) oraz z częstością nie znaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego
Często: ból głowy, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu
Niezbyt często: senność, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu.

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: nudności lub biegunka, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu
Niezbyt często: wymioty, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Często: scieńczenie włosów oraz wysypka, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu
Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i anafilaksja.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: bóle i sztywność stawów, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu.

Z uwagi na to, że anastrozol zmniejsza stężenie estrogenów w organizmie, może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości powodujące u niektórych pacjentek zwiększone ryzyko złamań (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Niezbyt często: jadłowstręt, zwykle o niewielkim nasileniu oraz hipercholesterolemia, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu.

Zaburzenia naczyniowe
Bardzo często: uderzenia gorąca, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: osłabienie, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Niezbyt często: zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy oraz fosfatazy zasadowej. Do tej pory nie ustalono jednak związku przyczynowego tych zmian.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Często: suchość pochwy, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu
Niezbyt często: krwawienia z pochwy, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Krwawienia z pochwy były obserwowane głównie w pierwszych tygodniach leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, u których zmieniono dotychczasową terapię hormonalną na leczenie anastrozolem. Jeśli krwawienie utrzymuje się, należy rozważyć przeprowadzenie dalszych badań diagnostycznych.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania wstępnie określonych działań niepożądanych w badaniu ATAC, niezależnie od przyczyn, zgłaszanych u pacjentek otrzymujących leczenie w ramach badania i do 14 dni po odstawieniu leczenia.

Działanie niepożądane	Anastrozol (n=3092)	Tamoksyfen (n=3094)
Uderzenia gorąca	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Ból/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	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Złamania kręgosłupa, szyjki kości udowej i złamania nadgarstka/Collesa	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Złamania nadgarstka/Collesa	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Złamania kręgosłupa	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Złamania szyjki kości udowej	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Zaćma	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Krwawienie z pochwy	167 (5,4%)	317(10,2%)
Niedokrwienna choroba sercowo-naczyniowa	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Dławica piersiowa	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Zawał serca	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Zaburzenia tętnic wieńcowych	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Niedokrwienie mięśnia serca	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Upławy z pochwy	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Wszelkie epizody zakrzepowo-zatorowe żył	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Zakrzepica żył głębokich z zatorowością płucną	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Epizody niedokrwienne mózgowo-naczyniowe	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Rak endometrium	4 (0,2%)	13 (0,6%)

W grupie anastrozolu i w grupie tamoksyfenu wskaźniki złamań wynosiły odpowiednio 22 na 1000 pacjento-lat i 15 na 1000 pacjento-lat po średnim okresie kontrolnym wynoszącym 68 miesięcy. Obserwowany wskaźnik złamań w grupie anastrozolu jest podobny do zakresu zgłaszanego w populacjach pacjentek po menopauzie w podobnym przedziale wiekowym. Nie określono, czy wskaźniki złamań i osteoporozy, obserwowane u pacjentek z badania ATAC leczonych anastrozolem, odzwierciedlają działanie ochronne tamoksyfenu, swoiste działanie anastrozolu, czy działania obu tych leków.
Częstość występowania osteoporozy wynosiła 10,5% u pacjentek leczonych anastrozolem i 7,3% u pacjentek leczonych tamoksyfenem.

4.9 Przedawkowanie

Dane kliniczne dotyczące przedawkowania anastrozolu są ograniczone.
W badaniach na zwierzętach anastrozol wykazywał niewielką ostrą toksyczność.

W badaniach klinicznych stosowano różne dawki leku, do 60 mg jednorazowo u zdrowych ochotników płci męskiej i do 10 mg na dobę u kobiet w okresie pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi; dawki te

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmac
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

były dobrze tolerowane. Nie ustalono wielkości dawki jednorazowej anastrozolu, która może wywołać objawy zagrażające życiu.

Nie istnieje specyficzna odtrutka dla anastrozolu i leczenie musi być objawowe.

W przypadku przedawkowania, należy wziąć pod uwagę możliwość zatrucia wieloma związkami. Pierwsze czynności wymagają zastosowania szybkiej eliminacji połkniętej substancji poprzez płukania żołądka, a następnie podanie węgla aktywowanego lub też podanie samego węgla aktywowanego.
Ze względu na niewielki stopień wiązania się anastrozolu z białkami skutecznym sposobem leczenia przedawkowania może być dializa. Wskazane jest ogólne leczenie podtrzymujące czynności życiowe, w tym częste monitorowanie istotnych parametrów życiowych i ścisła obserwacja pacjentki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory enzymów, kod ATC: L02B G03

Anastrozol jest silnym i selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy.
U kobiet po menopauzie, estradiol jest wytwarzany w tkankach obwodowych w wyniku przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron jest następnie przekształcany w estradiol. Wykazano, że obniżenie stężenia krążącego estradiolu powoduje korzystne działanie u kobiet z rakiem piersi.

Stosując bardzo czuły test stwierdzono, że u kobiet po menopauzie podanie 1 mg anastrozolu na dobę powoduje zahamowanie wytwarzania estradiolu o ponad 80%.

Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej.

Anastrozol w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu mierzone przed lub po standardowym teście prowokacyjnym ACTH. Dlatego też w czasie leczenia anastrozolem nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów.

Leczenie uzupełniające pierwszego rzutu wczesnego raka piersi
W dużym badaniu III fazy prowadzonym z udziałem 9366 kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi leczonych przez okres 5 lat wykazano statystycznie znamienną przewagę anastrozolu nad tamoksyfenem pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby. Jeszcze większą korzyść pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby w grupie anastrozolu w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem, obserwowano w prospektywnej ocenie populacji pacjentek z obecnością receptora hormonalnego. Anastrozol wykazywał przewagę statystycznie znamienną nad tamoksyfenem w zakresie czasu do nawrotu. Różnica ta była jeszcze większa w porównaniu z parametrem przeżycia wolnego od choroby, zarówno w populacji ITT (ang. intention to treat - wszystkie pacjentki zakwalifikowane do badania), jak i w populacji pacjentek z obecnością receptora hormonalnego. Anastrozol miał statystycznie istotną przewagę nad tamoksyfenem pod względem długości czasu do wznowy odległej. W grupie anastrozolu częstość występowania raka drugiej piersi była statystycznie mniejsza w porównaniu z grupą tamoksyfenu. Po 5 latach leczenia anastrozol jest co najmniej równie skuteczny jak tamoksyfen pod względem czasu całkowitego przeżycia. Jednak, z uwagi na wystąpienie niewielkiej liczby zgonów niezbędna jest dalsza obserwacja w celu dokładniejszego określenia długoterminowego przeżycia pacjentek w grupie anastrozolu w porównaniu z tamoksyfenem. Przy medianie obserwacji wynoszącej 68 miesięcy, pacjentki w badaniu ATAC nie były wystarczająco długo obserwowane po 5 latach leczenia, aby można było porównać odległe w czasie skutki leczenia anastrozolem wobec tamoksyfenemu.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmac
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Zestawienie punktów końcowych badania ATAC: analiza ukończenia 5-letniego leczenia				
Punkty końcowe dotyczące skuteczności	Liczba zdarzeń (częstość)			
	Populacja pacjentek zakwalifikowanych do badnia		Status guza z dodatnim receptorem hormonalnym hormonu	
	anastrozol (n=3125)	tamoksyfen (n=3116)	anastrozol (n=2618)	tamoksyfen (n=2598)
Przeżycie bez choroby[a]	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Współczynnik ryzyka	0,87		0,83	
2-stronny 95% przedział ufności	od 0,78 do 0,97		od 0,73 do 0,94	
Wartość p	0,0127		0,0049	
Przeżycie bez wznowy odległej[b]	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Współczynnik ryzyka	0,94		0,93	
2-stronny 95% przedział ufności	0,83 to 1,06		0,80 to 1,07	
Wartość p	0,2850		0,2838	
Czas do nawrotu[c]	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Współczynnik ryzyka	0,79		0,74	
2-stronny 95% przedział	0,70 to 0,90		0,64 to 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	
2-stronny 95% przedział ufności	0,74 to 0,99		0,70 to 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	
2-stronny 95% przedział ufności	od 0,39 do 0,89		od 0,30 do 0,76	
Wartość p	0,0131		0,0018	
Całkowite przeżycie	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Współczynnik ryzyka	0,97		0,97	
2-stronny 95% przedział ufności	0,85 to 1,12		od 0,83 do 1,14	
Wartość p	0,7142		0,7339	

[a] Przeżycie bez choroby obejmuje wszystkie przypadki nawrotów i jest określone jako pierwszy nawrót miejscowy/lokalny, nowy rak drugiej piersi, wznowa odległa lub zgon (niezależnie od przyczyny).
[b] Przeżycie wolne od wznowy odległej jest określane jako pierwsze pojawienie się przerzutu odległego lub zgon (niezależnie od przyczyny).
[c] Czas do nawrotu choroby jest określony jako czas do pierwszego nawrotu miejscowego/regionalnego, nowy rak drugiej piersi, wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi,
[d] Czas do wznowy odległej jest określany jako czas do pierwszego wystąpienia wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi.
[e] Liczba (%) pacjentek, u których stwierdzono zgon.

Podobnie, jak w przypadku wszystkich decyzji dotyczących leczenia, pacjentki z rakiem piersi i ich lekarze powinni ocenić względne korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmac
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

W przypadku leczenia skojarzonego anastrozolem i tamoksyfenem, skuteczność i bezpieczeństwo były podobne do stosowania tamoksyfenu w monoterapii, niezależnie od obecności receptora hormonalnego. Dokładny mechanizm takiego działania nie jest jeszcze wyjaśniony. Nie przypuszcza się, aby było to spowodowane zmniejszeniem stopnia supresji estradiolu przez anastrozol.

Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u pacjentek stosujących wcześniej tamoksyfen jako leczenie uzupełniające

W badanua III fazy (ABCSG 8) prowadzonym z udziałem 2579 kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z receptorem hormonalnym, które były poddane operacji z radioterapią lub bez radioterapii i bez chemioterapii, zmiana leczenia na anastrozol po 2 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem spowodowała statystycznie znamienne wydłużenie czasu przeżycia bez choroby w porównaniu do grupy nadal leczonej tamoksyfenem, po medianie obserwacji 24 miesiące.

Czas do jakiejkolwiek wznowy choroby, czas do wznowy lokalnej lub odległej i czas do wznowy odległej potwierdziły statystyczną przewagę anastrozolu, zgodnie z wynikami przeżycia bez choroby. Częstość występowania raka drugiej piersi była bardzo mała w dwóch ramionach badania z liczbową przewagą anastrozolu. Całkowite przeżycie było podobne w obu grupach leczenia.

Punkty końcowe badania ABCSG 8 i podsumowanie wyników		
Punkty końcowe skuteczności	Liczba przypadków (częstość)	
	anastrozol (n=1297)	tamoksyfen (n=1282)
Przeżycie bez choroby	65 (5,0)	93 (7,3)
Współczynnik ryzyka	067	
2-stronny 95% przedział ufności	od 0,49 do 0,92	
Wartość p	0,014	
Czas do nawrotu choroby	36 (2,8)	66 (5,1)
Współczynnik ryzyka	0,53	
2-stronny 95% przedział ufności	od 0,35 do 0,79	
Wartość p	0,002	
Czas do przerzutu lokalnego lub odległego	29 (2,2)	51 (4,0)
Współczynnik ryzyka	0,55	
2-stronny 95% przedział ufności	od 0,35 do 0,87	
Wartość p	0,011	
Czas do wznowy odległej	22 (1,7)	41 (3,2)
Współczynnik ryzyka	0,52	
2-stronny 95% przedział ufności	od 0,31 do 0,88	
Wartość p	0,015	
Nowy rak drugiej piersi	7 (0,5)	15 (1,2)
Iloraz szans	0,46	
2-stronny 95% przedział ufności	od 0,19 do 1,13	
Wartość p	0,090	

Całkowite przeżycie	43 (3,3)	45 (3,5)
Współczynnik ryzyka	0,96	
2-stronny 95% przedział ufności	od 0,63 do 1,46	
Wartość p	0,840	

Wyniki te potwierdzają dwa dalsze podobne badania (GABG/ARNO 95 i ITA), w jednym z nich pacjentki poddawano operacji i chemioterapii, jak również łączna analiza badań ABCSG 8 i GABG/ARNO 95.
Profil bezpieczeństwa anastrozolu w tych trzech badaniach był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa ustalonym u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z receptorem hormonalnym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka anastrozolu nie zależy od wieku u kobiet po menopauzie.

Nie badano farmakokinetyki u dzieci.

Wchłanianie
Anastrozol jest szybko wchłaniany i maksymalne stężenie w osoczu występuje zwykle w ciągu 2 godzin od jego zażycia (na czczo).
Obecność pokarmu zmniejsza nieco szybkość wchłaniania, ale nie wpływa na stopień wchłaniania. Nie wydaje się, aby niewielkie zmiany szybkości wchłaniania miały znaczący klinicznie wpływ na stężenie w stanie stacjonarnym podawanego raz na dobę preparatu Anastrozol Synthon 1 mg tabletki powlekane. Po siedmiu dawkach dobowych stężenie anastrozolu w osoczu osiąga około 90-95% stężenia w stanie stacjonarnym. Brak jest danych świadczących, że parametry farmakokinetyczne anastrozolu zależą od czasu podawania leku lub dawki.

Dystrybucja
Anastrozol wiąże się z białkami osocza tylko w 40%.

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

Wydalanie
Anastrozol jest powoli eliminowany, okres półtrwania w osoczu wynosi od 40 do 50 godzin.
Pozorny klirens anastrozolu po doustnym podaniu u ochotników ze stabilną marskością wątroby lub niewydolnością nerek mieści się w zakresie wartości obserwowanych u zdrowych ochotników.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach toksyczność związaną z działaniem farmakodynamicznym obserwowano wyłącznie w przypadku dużych dawek.

Działania niepożądane obserwowano w badaniach wpływu na rozrodczość (zmniejszona liczba żywych ciąż i przemijająca bezpłodność). Takie działania wiążą się z farmakologicznym działaniem substancji. Margines bezpieczeństwa jest dostateczny w porównaniu z dawkami terapeutycznymi stosowanymi u ludzi.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmac
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Nie obserwowano działań teratogennych u szczurów i królików.

Badania toksykologii genetycznej anastrozolu nie wykazały działania mutagennego ani klastogennego.

W wyniku badań rakotwórczości przeprowadzonych na szczurach, wykazano zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby i polipów zrębu macicy u samic i gruczolaków tarczycy u samców tylko po zastosowaniu dawek 100-krotnie większych niż dawki lecznicze stosowane u ludzi. Takich zmian nie uważa się za klinicznie znamienne.

W wyniku dwuletnich badań onkogenności na myszach stwierdzono indukcję łagodnych nowotworów jajnika i zmianę w częstości występowania nowotworów układu siateczkowo-śródbłonkowego (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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon (K-31)
Magnezu stearynian

Otoczka (Opadry (Y-1-7000) white)
Makrogol 400
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 lub 300 tabletek oraz blistry (PVC/PE/PVDC/Aluminium) po 28, 50, 84, 98, 300 lub 500 tabletek (opakowania szpitalne) .
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farma
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synthon BV
Microweg 22, 6545 CM Nijmegen
Holandia

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

Pozwolenie Nr 16841

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

21.05.2010r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.05.2010r.

2010 -05- 21
MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmac
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15