

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mamostrol, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda tabletki powlekana zawiera 93 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym oznaczeniem „ANA” i „1” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Mamostrol 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 Mamostrol u pacjentek dorosłych, w tym pacjentek 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 i młodzież

Mamostrol 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 ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Mamostrol jest przeznaczony do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość

na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Kobiety w okresie ciąży i karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Anastrozol 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 folikulin [FSH] i estradiolu w celu potwierdzenia menopauzy. Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania z analogami LHRH.

Należy unikać

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

Wpływ na wysycenie mineralne kości

Anastrozol 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 4.8).

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

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Anastrozol 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 leczniczego Mamostrol u pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2). Leczenie powinno być oparte na ocenie korzyści i ryzyka u każdej pacjentki.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Anastrozol nie był badany u pacjentek z rakiem piersi, z umiarkowanymi lub 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 Mamostrol stosować ostrożnie (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Anastrozol nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

Anastrozol 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 leczniczego Mamostrol 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 leczniczy Mamostrol zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych na temat stosowania anastrozolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Mamostrol jest przeciwwskazany u kobiet w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie ma danych na temat stosowania anastrozolu w okresie karmienia piersią. Produkt leczniczy Mamostrol jest przeciwwskazany u kobiet w okresie karmienia piersią.

Płodność

Wpływ stosowania anastrozolu na płodność u ludzi nie był badany. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby anastrozol wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet zażywających anastrozol może wystąpić osłabienie i senność. Jeżeli takie objawy utrzymują się, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

Wymienione poniżej działania niepożądane są uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. System Organ Class - SOC) i częstością zdefiniowaną jako: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1 000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, pokrzywka, bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów, osłabienie.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Anoreksja, hipercholesterolemia.
	Bardzo często	Ból głowy.
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Senność, zespół cieśni nadgarstka*.
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Uderzenia gorąca.
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności.

	Często	Biegunka, wymioty.
	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w surowicy.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (gamma-GT) i stężenia bilirubiny w surowicy, zapalenie wątroby.
	Bardzo często	Wysypka.
	Często	Ścieńczenie i przerzedzenie włosów, reakcje alergiczne.
	Niezbyt często	Pokrzywka.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Rumień wielopostaciowy, reakcje anafilaktoidalne, zapalenie naczyń skórnych, w tym przypadki plamicy Henocha-Schönleina**.
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy.
	Bardzo często	Bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów, osteoporoza.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle kości.
	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 anastrozol w trakcie badań klinicznych niż u tych zażywających tamoksyfen. Jednak większość tych przypadków jest zgłaszana u pacjentek posiadających predyspozycje do tego schorzenia.

** Zapalenie naczyń skórnych i przypadki plamicy Henocha-Schönleina nie były obserwowane u pacjentek w badaniu ATAC, dlatego częstość tego zdarzenia można określić jako "rzadko" (>1/10 000 do <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 anastrozolem. Jeśli krwawienie się przedłuża należy rozważyć zmianę leczenia.

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

Tabela 2. Określone działania niepożądane w badaniu ATAC

**Działania niepożądane
anastrozol (N=3 092)**

tamoksyfen (N=3 094)

Uderzenia gorąca

1 104 (35,7%)

1 264 (40,9%)

Bóle i sztywność stawów

1 100 (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, główki kości udowej 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 główki kości udowej

28 (0,9%)

26 (0,8%)

Za

ma

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 żylnych 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%)
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 anastrozol i odpowiednio w grupie otrzymującej tamoksyfen wynosiła 22 na 1 000 pacjento-lat i 15 na 1 000 pacjento-lat. Częstość złamań obserwowana w grupie zażywającej anastrozol była zbliżona do częstości obserwowanej w populacji pacjentek po menopauzie o podobnym rozkładzie grup wiekowych. Częstość występowania osteoporozy wynosiła 10,5% u pacjentek leczonych anastrozolem oraz 7,3% u pacjentek leczonych tamoksyfenem.

Nie ma danych potwierdzających, że częstość złamań i występowania osteoporozy obserwowana w przeprowadzonym badaniu 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 Departamentu 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane kliniczne dotyczące przypadkowego przedawkowania anastrozolu są ograniczone. W badaniach na zwierzętach anastrozol wykazuje niewielką ostrą toksycność. 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 anastrozolu, 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 starannie obserwować pacjentkę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów, kod ATC: L02B G03

Mechanizm działania i aktywność farmakodynamiczna

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

Leczenie zaawansowanego raka piersi u pacjentek po menopauzie jako leczenie pierwszego rzutu.

Dwa podobne, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badania kliniczne (badanie 1033IL/0030 i badanie 1033IL/0027) prowadzono w celu zbadania skuteczności anastrozolu w porównaniu z tamoksyfenem w leczeniu pierwszego rzutu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u pacjentek po menopauzie z potwierdzoną lub nieznaną obecnością receptorów dla hormonów płciowych. Wszystkie z 1 021 pacjentek zrandomizowano do grupy otrzymującej 1 mg anastrozolu raz na dobę lub 20 mg tamoksyfenu raz na dobę. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w obu badaniach były: czas do nawrotu guza, odsetek obiektywnych odpowiedzi guza i bezpieczeństwo stosowania.

Pod względem pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu 1033IL/0030 wykazano, że anastrozol miał znaczącą statystycznie przewagę nad tamoksyfenem w zakresie czasu do nawrotu guza (współczynnik ryzyka (HR) 1,42, 95% przedział pewności (CI) [1,11, 1,82] mediana czasu do wznowy 11,1 i 5,6 miesięcy dla anastrozolu i dla tamoksyfenu odpowiednio, $p=0,006$), odsetek obiektywnych odpowiedzi guza był podobny dla anastrozolu i tamoksyfenu. Badanie 1033IL/0027 wykazało, że anastrozol i tamoksyfen wykazały podobny odsetek obiektywnych odpowiedzi guza i czasu do nawrotu guza. Wyniki drugorzędowych punktów końcowych potwierdziły wyniki pierwszorzędowych punktów końcowych. Nieliczne zgony podczas leczenia w obu grupach badanych, nie pozwalają wyciągnąć wniosków na temat różnic w całkowitym przeżyciu.

Leczenie drugiego rzutu zaawansowanego raka piersi u pacjentek po menopauzie.

Anastrozol był badany w dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych (badanie 0004 i badanie

0005) u pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, u których nastąpił nawrót po leczeniu tamoksyfenem zarówno zaawansowanego jak i wczesnego raka piersi. Wszystkie z 764 pacjentek zostały zrandomizowane do otrzymania pojedynczej dawki dobowej 1 mg lub 10 mg anastrozolu lub octanu megestrolu w dawce 40 mg cztery razy na dobę. Pierwszorzędowymi zmiennymi skuteczności były czas do nawrotu i odsetek obiektywnych odpowiedzi. Odsetek dłuższych (więcej niż 24 tygodnie) stabilizacji choroby, odsetek nawrotów i przeży również podlegały analizie. W obu badaniach nie było znaczących różnic między sposobami leczenia w odniesieniu do parametrów skuteczności.

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

W dużym badaniu fazy III z udziałem 9 366 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.

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 z guzem z ekspresją receptorów dla hormonów płciowych

	anastrozol (N=3 125)	tamoksyfen (N=3 116)
	anastrozol (N=2 618)	tamoksyfen (N=2 598)
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 - dotyczy wszystkich przypadków nawrotu choroby w postaci wznowy miejscowej lub regionalnej, nowego guza drugiej piersi, wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).
- ^b Przeżycie wolne od wznowy - dotyczy wystąpienia wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).
- ^c Czas do nawrotu choroby jest definiowany jako czas do 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 wystąpienia wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi.
- ^e Liczba chorych (%), którzy zmarli.

Jednoczesne podawanie anastrozolu i tamoksyfenu nie wykazało zwiększenia skuteczności w porównaniu z samym tamoksyfenem u wszystkich pacjentek, 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 10 lat w wyniku długotrwałej obserwacji porównawczej skutków leczenia anastrozolem 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 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.

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

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii	Liczba incydentów (częstość)	
	anastrozol (N=1 297)	tamoksyfen (N=1 282)
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 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.

Wysycenie mineralne 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 anastrozolem w dawce 1 mg na dobę zostały zakwalifikowane do grupy małego, umiarkowanego lub dużego ryzyka, zgodnie z występującym u nich ryzykiem złamań niskoenergetycznych. Pierwszorzędownym 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 anastrozol (N=42), pacjentki z grupy umiarkowanego ryzyka były randomizowane do leczenia anastrozolem i ryzedronianem w dawce 35 mg, raz na tydzień (N=77) lub anastrozolem i placebo (N=77), a pacjentki z grupy dużego ryzyka otrzymywały anastrozol i ryzedronian w dawce 35 mg, raz na tydzień (N=38). Pierwszorzędownym 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 anastrozol 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 anastrozol w dawce 1 mg na dobę. Wyniki te były jednakowe dla zmiany od początku badania BMD dla całego stawu biodrowego, po 12 miesiącach, tj. drugiej zmiennej służącej do oceny skuteczności.

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

Dzieci i młodzież

Anastrozol 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 także punkt 5.3).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań z anastrozolem w jednej lub kilku podgrupach pacjentów pediatrycznych z niskim wzrostem, spowodowanym niedoborem hormonu wzrostu (ang. Growth Hormone Deficiency - GHD), testotoksykozą, ginekomastią i zespołem McCune-Albright (patrz punkt 4.2).

Niski wzrost spowodowany niedoborem hormonu wzrostu

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniu klinicznym oceniono 52 chłopców z GHD, w okresie pokwitania (w wieku 11-16 lat włącznie) leczonych przez 12 do 36 miesięcy anastrozolem, w dawce 1 mg/dobę lub placebo jednocześnie z hormonem wzrostu. Tylko 14 pacjentów otrzymujących anastrozol ukończyło 36 miesięczny okres badania.

Nie zaobserwowano różnicy znamiennej statystycznie w porównaniu do placebo dla takich parametrów wzrostu, jak przewidywany wzrost docelowy, wzrost, wzrost SDS (ang. *Standard Deviation Score*) i szybkość wzrostu. Brak danych o końcowym wzroście. Chociaż liczba leczonych dzieci była zbyt mała, aby wyciągnąć wiarygodne wnioski o bezpieczeństwie, 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 anastrozolem i bikalutamidem. Celem pierwszorzędowym badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leczenia połączonego, w okresie 12 miesięcy. Trzynastu z 14 włączonych pacjentów ukończyło 12 miesięcy leczenia połączonego (jeden z pacjentów nie odbył obserwacji po zakończeniu badania). Nie stwierdzono znaczącej różnicy we wskaźnikach wzrostu po 12 miesiącach leczenia, w odniesieniu do wartości z okresu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania.

Badania 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 anastrozolem 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 anastrozolem i otrzymującą placebo.

Badanie 0001 to otwarte badanie nad farmakokinetyką anastrozolu 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). Pierwszorzędowym 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

Anastrozol wchłania się szybko z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje zwykle w ciągu 2 godzin od zażycia (na czczo). Pokarm zmniejsza nieco szybkość wchłaniania, ale nie wpływa na stopień wchłaniania. Nie wydaje się, aby niewielkie zmiany szybkości wchłaniania miały znaczący klinicznie wpływ na stężenie anastrozolu w stanie stacjonarnym po podawaniu raz na dobę. Po siedmiu dawkach dobowych stężenie anastrozolu w osoczu osiąga 90-95% stężenia w stanie stacjonarnym i kumulacja jest 3 do 4 razy większa. Brak danych świadczących, że kinetyka anastrozolu zależy od wielkości dawki lub czasu podawania leku.

U kobiet po menopauzie farmakokinetyka anastrozolu nie zależy od wieku.

Anastrozol wiąże się z białkami osocza w 40%.

Anastrozol jest wydalany powoli, a jego okres półtrwania w osoczu wynosi 40 do 50 godzin. U kobiet po menopauzie anastrozol jest w znacznym stopniu metabolizowany, mniej niż 10% dawki jest wydalane 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.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Klirens (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym miał wartość w przybliżeniu o 30% mniejszą u ochotników ze stabilną marskością wątroby niż u grupy kontrolnej (badanie 103 3IL/0014). Jednak u ochotników ze stabilną marskością wątroby stężenia anastrozolu w osoczu były podobne do obserwowanych u zdrowych ochotników. Stężenia anastrozolu w osoczu obserwowane podczas długoterminowych badań skuteczności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby były nieporównywalne z obserwowanymi u pacjentów bez zaburzeń czynności wątroby.

Klirens (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym nie różnił się u ochotników z ciężką niewydolnością nerek (GFR<30 ml/min) w badaniu 103 3IL/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 były podobne do obserwowanych u zdrowych ochotników. Produkt leczniczy Mamostrol powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

U chłopców z ginekomastią w okresie pokwitania (10 do 17 lat), anastrozol był szybko wchłaniany, 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 nieklinicznych danych z konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologii, toksyczności wielokrotnych dawek, genotoksyczności, możliwej rakotwórczości, negatywnego wpływu na rozrodczość wybranej populacji, nie wykazano szczególnego ryzyka dla ludzi.

Toksyczność ostra

W badaniach na zwierzętach toksyczność była obserwowana tylko po zastosowaniu dużych dawek. W badaniach toksyczności ostrej u gryzoni mediana dawki śmiertelnej anastrozolu podawanego doustnie wynosiła ponad 100 mg/kg mc./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

W badaniach na zwierzętach toksyczność była obserwowana 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. 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 leczniczego w podanych wyżej dawkach nie obserwowano zmian zwyrodnieniowych i istotnej toksyczności.

Mutagenność

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

Wpływ na rozród

W badaniu nad wpływem na płodność, samcom szczura, odstawionym od karmienia przez samice, podawano doustnie, w wodzie do picia 50 lub 400 mg/l, anastrozolu przez 10 tygodni. Średnie zmierzone stężenie w osoczu wynosiło odpowiednio 44,4 ($\pm 14,7$) ng/ml i 165 (± 90) ng/ml. Wskaźniki łączenia się w pary były niekorzystne w grupach obu dawek, podczas gdy zmniejszenie płodności było oczywiste tylko w grupie otrzymującej dawkę 400 mg/l. Zmniejszenie było przemijające, a wszystkie parametry dotyczące łączenia się w pary i płodności były podobne jak wartości w grupie kontrolnej po okresie 9 tygodni od zakończenia leczenia.

Doustne podawanie anastrozolu samicom szczurów w dawce do 1,0 mg/kg mc./dobę powodowało znaczącą niepłodność i zwiększoną utratę zarodków po dawce przynajmniej 0,02 mg/kg mc./dobę. Działanie to obserwowano po dawkach istotnych klinicznie. Nie można wykluczy wpływu u ludzi. Działanie to było zależne od farmakologicznych właściwości leku i całkowicie ustępowało po 5 tygodniach od przerywania stosowania leku.

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

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 działaniem farmakologicznym anastrozolu w trakcie porodu. W pierwszym pokoleniu potomstwa matek szczurów, którym podawano anastrozol, nie zaobserwowano działań niepożądanych w postaci zaburzeń zachowania lub zaburzenia zdolności rozrodczych.

Rakotwórczość

Wyniki dwuletnich badań rakotwórczości na szczurach wykazują zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby i polipów śluzówki macicy u samic oraz gruczolaków tarczycy u samców tylko po zastosowaniu dużych dawek (25 mg/kg mc./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 leczniczego u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon (K31) (E1201)
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka

Makrogol 400
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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) z przeznaczeniem szpitalnym po 28, 50, 84, 98, 300 lub 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

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

Pozwolenie nr 14258

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.12.2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.11.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.04.2016 r.