

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anastrozol Teva, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 1 mg anastrozolu.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletkę zawiera 87 mg laktozy jednowodnej.

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Tabletkę powlekana, okrągła, w kolorze białym lub białawym. Na jednej stronie tabletki wytłoczona liczba „93”. Na drugiej stronie tabletki wytłoczony symbol „A10”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie.

Nie wykazano skuteczności u pacjentek z guzami bez receptora estrogenowego, o ile u pacjentek tych nie wystąpiła odpowiedź kliniczna na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku	Jedna tabletkę 1 mg doustnie raz na dobę
Dzieci	Nie zaleca się stosowania u dzieci
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek	Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.
Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby	Nie zaleca się modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi chorobami wątroby

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie anastrozolu jest przeciwwskazane u:

- kobiet przed menopauzą
- kobiet w ciąży lub w okresie laktacji
- pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 20 ml/min)
- pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi chorobami wątroby
- pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na anastrozol lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, których wykaz znajduje się w punkcie 6.1

Podczas leczenia anastrozolem nie należy stosować jednocześnie produktów zawierających estrogeny ponieważ mogą one hamować farmakologiczne działanie anastrozolu.

Jednoczesne stosowanie tamoksyfenu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się stosowania anastrozolu u dzieci, ponieważ nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku w tej grupie pacjentów.

Nie należy stosować anastrozolu u chłopców z niedoborem hormonu wzrostu jako uzupełnienia leczenia hormonem wzrostu. W kluczowym badaniu klinicznym nie wykazano skuteczności leku i nie określono bezpieczeństwa jego stosowania. Ponieważ anastrozol zmniejsza stężenie estradiolu, nie wolno stosować leku u dziewcząt z niedoborem hormonu wzrostu jako uzupełnienia leczenia hormonem wzrostu. Nie są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa długotrwałego stosowania leku u dzieci i młodzieży.

W przypadku wątpliwości dotyczących stanu hormonalnego pacjentki należy oznaczyć aktywność hormonów w celu potwierdzenia menopauzy.

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

Kobiety z rozpoznaną osteoporozą lub ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinny na początku leczenia i następnie w regularnych odstępach czasu mieć wykonywane badanie gęstości mineralnej kości w badaniu densytometrycznym, np. w badaniu DEXA. W razie potrzeby należy rozpocząć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i ściśle monitorować stan pacjentki.

Brak dostępnych danych na temat stosowania anastrozolu z analogami LHRH. Nie należy stosować tych leków jednocześnie, z wyjątkiem badań klinicznych.

Anastrozol zmniejsza stężenie estrogenu w krążeniu, z tego względu może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości, co może zwiększać ryzyko złamań. Może zostać rozważone zastosowanie bisfosfonianów które mogą powstrzymać dalszą utratę gęstości mineralnej kości spowodowanej stosowaniem anastrozolu u kobiet po menopauzie.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów 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

Badania kliniczne dotyczące interakcji leku z antypiryną i cymetydyną wskazują, iż wystąpienie istotnych klinicznie interakcji za pośrednictwem cytochromu P450 podczas jednoczesnego stosowania anastrozolu z innymi lekami jest mało prawdopodobne.

Podczas przeglądu bazy danych zawierającej informacje o badaniach klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków nie stwierdzono dowodów występowania klinicznie istotnych interakcji u pacjentów przyjmujących anastrozol w połączeniu z innymi powszechnie przepisywanymi lekami.

Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji pomiędzy anastrozolem i bifosfonianami.

Nie należy stosować jednocześnie z anastrozolem leków zawierających estrogen, ponieważ mogą one znosić farmakologiczne działanie leku.

Tamoksyfen nie powinien być stosowany jednocześnie z anastrozolem, ponieważ może zmniejszyć jego działanie farmakologiczne (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie anastrozolu jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Prawdopodobieństwo, że anastrozol może osłabiać zdolność pacjentek do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano jednak przypadki osłabienia i senności wywołanych stosowaniem anastrozolu, jeśli objawy się utrzymują, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Jeżeli nie podano inaczej, przynależność do poniższych kategorii częstości występowania obliczono na podstawie liczby działań niepożądanych odnotowanych w dużym badaniu III fazy przeprowadzonym u 9366 pacjentek w wieku pomenopauzalnym z operacyjnym rakiem piersi, leczonych przez 5 lat (badanie ATAC).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Anoreksja, zwykle o łagodnym nasileniu Hypercholesterolemia, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Ból głowy, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Senność, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu Zespół cieśni nadgarstka
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Uderzenia gorąca, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nudności, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Biegunka, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu Wymioty, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej
	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Zwiększenie stężenia gamma-GT i bilirubiny; Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Wysypka, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Łysienie, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu Reakcje alergiczne
	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Pokrzywka
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy

	($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Reakcja anafilaktoidalna Zapalenia naczyń krwionosnych skóry (włączając przypadki plamicy Henocha-Schönleina)
	Nie znana	Zespół Stevensa-Johnsona ** Obrzęk naczynioruchowy**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Ból/sztywność stawów Zapalenie stawów
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból kości
	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Palce przeskakujące
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Suchość pochwy, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu Krwawienie z pochwy, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Astenia, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu

* Niezbyt często zgłaszano krwawienie pochwowe, głównie u pacjentek chorujących na zaawansowanego raka piersi w ciągu pierwszych kilku tygodni po przejściu z dotychczasowej terapii hormonalnej na leczenie anastrozolem. Jeśli krwawienie będzie się utrzymywało, należy rozważyć przeprowadzenie dalszych badań.

** Nie można określić na podstawie dostępnych danych

Ponieważ anastrozol zmniejsza stężenie estrogenu w krążeniu, może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zwiększając u niektórych pacjentek ryzyko złamań (patrz punkt 4.4).

Poniższa tabela przedstawia częstość zdefiniowanych przed rozpoczęciem badania działań niepożądanych w badaniu ATAC, niezależnie od ich przyczyn, zgłaszanych u pacjentek, u których stosowano badane leczenie oraz w okresie do 14 dni po jego zakończeniu.

Działania niepożądane	Anastrozol (N=3092)	Tamoksyfen (N=3094)
Uderzenia gorąca	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Ból i (lub) zesztywnienie stawów	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Zaburzenia nastroju	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Zmęczenie i (lub) 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, biodra lub nadgarstka i (lub) złamania Collesa	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Złamania nadgarstka i (lub) złamania Collesa	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%)
Krwawienie pochwowe	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Choroba niedokrwienna serca	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Dusznicza bolesna	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%)
Upławy	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Wszelkie żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Zakrzepica żył głębokich, w tym zatorowość płucna	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Zdarzenia niedokrwienne mózgowo-naczyniowe	62 (2%)	88 (2,8%)
Rak endometrium	4 (0,2%)	13 (0,6%)

W grupach pacjentów leczonych anastrozolem i tamoksyfenem odsetki złamań wynosiły odpowiednio 22 na 1 000 pacjentek rocznie i 15 na 1 000 pacjentek rocznie, przy medianie czasu obserwacji kontrolnej wynoszącej 68 miesięcy.

Zaobserwowana dla anastrozolu częstość złamań była podobna jak u kobiet po menopauzie w odpowiednich grupach wiekowych. Nie stwierdzono, czy częstości złamań i osteoporozy obserwowane u pacjentek w badaniu ATAC są odbiciem ochronnego działania tamoksyfenu, działania właściwego dla anastrozolu czy obu tych działań.

Częstość osteoporozy wynosiła u pacjentek leczonych anastrozolem 10,5%, a u pacjentek leczonych tamoksyfenem 7,3%.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne związane z przypadkowym przedawkowaniem produktu leczniczego są ograniczone. Anastrozol wykazywał małą toksyczność ostrą w badaniach z udziałem zwierząt. Prowadzono badania kliniczne z zastosowaniem różnych dawek anastrozolu, wynoszących do 60 mg w dawce pojedynczej podawanej ochotnikom płci męskiej i do 10 mg na dobę podawanych kobietom po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi; dawki te były dobrze tolerowane. Nie ustalono pojedynczej dawki anastrozolu wywołującej objawy stanowiące zagrożenie dla życia. Brak swoistego antidotum na przedawkowanie anastrozolu; należy stosować leczenie objawowe.

W przypadku przedawkowania należy wziąć pod uwagę możliwość, że przyjęte zostały różne rodzaje leków. Ponieważ anastrozol nie wiąże się w dużym stopniu z białkami, pomocne może być zastosowanie dializy. Wskazane jest ogólne leczenie podtrzymujące, obejmująca między innymi częste monitorowanie czynności życiowych i ścisłą obserwację pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – terapia hormonalna n – antagoniści hormonów i ich pochodne – inhibitory enzymów.

Kod ATC: L02B G03

Anastrozol jest silnym i wysoce wybiórczym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Estradiol u kobiet po menopauzie produkowany jest głównie w tkankach obwodowych w wyniku konwersji androstendionu do estronu za pośrednictwem kompleksu aromatazy.

Estron jest następnie przekształcany w estradiol. Wykazano, że zmniejszenie stężenia estradiolu w krążeniu wywiera korzystne działanie u kobiet chorujących na raka piersi. U kobiet po menopauzie anastrozol przyjmowany w dobowej dawce 1 mg prowadził do zahamowania produkcji estradiolu o ponad 80%, jak wykazał wysoko czuły test.

Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej

Dawki dobowe anastrozolu do 10 mg nie wywierają żadnego wpływu na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu (mierzone przed lub po standardowym teście prowokacji ACTH). W związku z powyższym nie jest wymagane stosowanie suplementacji kortykosteroidowej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie anastrozolu następuje szybko, a maksymalne stężenia w osoczu są z reguły osiągane w ciągu 2 godzin od podania dawki (na czczo). Anastrozol jest wydalany powoli, z okresem półtrwania w osoczu wynoszącym 40 do 50 godzin. Przyjmowanie posiłków w niewielkim stopniu zmniejsza szybkość wchłaniania, nie zmieniając jednak jego stopnia. Nie oczekuje się, aby nieznaczna zmiana szybkości wchłaniania wywierała istotny klinicznie wpływ na stężenie leku w stanie równowagi dynamicznej w osoczu po dawkowaniu anastrozolu raz na dobę. Po siedmiu dawkach dobowych stężenie anastrozolu w osoczu osiąga około 90 do 95% stężenia w stanie stacjonarnym. Nie ma dowodów na zależność parametrów farmakokinetycznych anastrozolu od czasu lub dawki.

Farmakokinetyka anastrozolu u kobiet po menopauzie jest niezależna od wieku.

Nie badano farmakokinetyki leku u dzieci.

Anastrozol wiąże się z białkami osocza jedynie w 40%.

Anastrozol jest u kobiet po menopauzie intensywnie metabolizowany, przy czym w czasie 72 godzin od podania w moczu wydalone jest w niezmienionej postaci mniej niż 10% dawki. Przemiany metaboliczne anastrozolu obejmują N-dealkilację, hydroksylację i glukuronidację. Metabolity wydalone są głównie w moczu. Triazol – główny metabolit w osoczu – nie hamuje aktywności aromatazy.

Pozorny klirens po doustnym przyjęciu anastrozolu u ochotników ze stabilną marskością wątroby lub zaburzeniami czynności nerek charakteryzował się wartościami w zakresie obserwowanym u zdrowych ochotników.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

W badaniach toksyczności ostrej prowadzonych u gryzoni mediana dawki śmiertelnej anastrozolu wynosiła więcej niż 100 mg/kg mc./dobę po podawaniu doustnym i powyżej 50 mg/kg mc./dobę po podaniu dootrzewnowym. W badaniu toksyczności ostrej po podaniu doustnym u psów mediana dawki śmiertelnej wynosiła więcej niż 45 mg/kg mc./dobę.

Toksyczność przewlekła

Badania nad toksycznością dawek wielokrotnych prowadzono u szczurów i psów. W badaniach toksyczności nie ustalono stężenia niepowodującego szkodliwych działań, natomiast działania obserwowane dla niskich (1 mg/kg mc./dobę) i średnich (psy 3 mg/kg mc./dobę, szczury 5 mg/kg mc./dobę) dawek były związane albo z właściwościami farmakologicznymi anastrozolu, albo z jego właściwościami indukowania enzymów i nie towarzyszyły im istotne zmiany toksyczne lub zwyrodnieniowe.

Mutagenność

Badania toksyczności genetycznej anastrozolu wykazują, że anastrozol nie jest lekiem mutagennym lub klastogennym.

Toksyczny wpływ na rozmnażanie

Doustne podanie anastrozolu samicom szczurów w dawce 1 mg/kg mc./dobę wywoływało dużą częstość bezpłodności, a w dawce 0,02 mg/kg mc./dobę zwiększone straty zarodków przed implantacją. Efekty te występują po dawkach klinicznych. Nie można wykluczyć działania na mężczyzn. Działania takie były związane z właściwościami farmakologicznymi badanego związku i były całkowicie odwracalne po 5 tygodniach od odstawienia leku.

Doustne podanie anastrozolu ciężarnym samicom szczurów i królików nie wywoływało efektów teratogennych dla dawek odpowiednio 1 i 0,2 mg/kg mc./dobę. Efekty takie (powiększenie łożyska u szczurów i niepowodzenie ciąży u królików) związane były z właściwościami farmakologicznymi badanego związku.

Obserwowano zmniejszenie odsetków przeżycia miotów szczurów, którym podawano anastrozol w dawkach 0,02 mg/kg mc. i wyższych (od 17 dnia ciąży do 22 dnia *post partum*). Efekty te związane były z działaniem farmakologicznym anastrozolu w czasie porodu. Brak dających się przypisać stosowaniu anastrozolu u matki działań niepożądanych w odniesieniu do zachowania lub rozrodczości pierwszego pokolenia potomstwa.

Rakotwórczość

W 2-letnim badaniu rakotwórczości u szczurów zaobserwowano zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby i stromalnych polipów w macicy u samic i gruczolaków tarczycy u samców, jedynie dla dużych dawek (25 mg/kg mc./dobę). Zmiany te występowały po dawce odpowiadającej stukrotnie większej ekspozycji na lek niż w przypadku dawek terapeutycznych u ludzi. Nie uważa się, by miało to znaczenie kliniczne dla leczenia ludzi z zastosowaniem anastrozolu.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości u myszy stwierdzono indukcję łagodnych guzów jajników i zmianę częstości występowania nowotworów tkanki limfatycznej (mniejsza liczba mięsaków histiocytowych u samic i większa liczba zgonów spowodowanych chłoniakami). Zmiany te przypisano swoistemu dla myszy efektowi hamowania aktywności aromatazy i uznano, że nie mają one znaczenia klinicznego na leczenie ludzi anastrozolem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian (E572)

Powidon K-30

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka

Hypromeloza 5cP 2910 (E464)

Makrogol 400 i makrogol 6000

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z przezroczystej folii aluminiowej PVC/PVDC.

Wielkości opakowań:

14, 28 lub 30 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych zaleceń.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14257

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

12.12.2007 r.

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

16.09.2011