

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anastrozol medac, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 1 mg anastrozolu.

Substancje pomocnicze: jednowodna laktoza 92,75 mg
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wydrukowanym napisem „A1” 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 z rakiem piersi bez receptorów estrogenowych, chyba że u takich pacjentek wystąpiła pozytywna kliniczna odpowiedź na leczenie tamoksyfenem.

4.2 Dawkowanie i sposób podania

Dorośli, w tym pacjentki w podeszłym wieku:

Jedna tabletka powlekana (1 mg) doustnie raz na dobę.

Dzieci i młodzież:

Ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nie zaleca się stosowania leku Anastrozol medac u dzieci (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby:

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagana zmiana dawki.

U pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagana zmiana dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Anastrozol jest przeciwwskazany u:

- kobiet przed menopauzą
- kobiet w ciąży lub karmiących piersią
- pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 20 ml/min)
- pacjentek z umiarkowaną lub ciężką chorobą wątroby
- pacjentek ze znaną nadwrażliwością na anastrozol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą podaną w punkcie 6.1

Jednocześnie z produktem Anastrozol medac nie wolno stosować leków zawierających estrogen, ponieważ takie leki eliminują jego działanie farmakologiczne.

Jednoczesne leczenie tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Anastrozol medac 1 mg tabletki powlekane nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

Leku Anastrozole medac nie wolno stosować u chłopców z niedoborem hormonu wzrostu dodatkowo oprócz leczenia hormonem wzrostu. W zasadniczym badaniu klinicznym nie wykazano skuteczności i nie ustalono bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1). Ponieważ anastrozol zmniejsza stężenie estradiolu, leku Anastrozole medac nie wolno stosować u dziewcząt z niedoborem hormonu wzrostu dodatkowo oprócz leczenia hormonem wzrostu. Brak dostępnych danych długoterminowego bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży.

Menopauzę należy potwierdzić biochemicznie u każdej pacjentki, w przypadku której istnieje wątpliwość dotycząca stanu aktywności hormonalnej.

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

U pacjentek z osteoporozą lub u pacjentek w grupie ryzyka osteoporozy należy wykonać densytometryczne badanie gęstości mineralnej kości, np. skanowanie DEXA na początku leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Leczenie lub zapobieganie osteoporozie powinno być wprowadzone jako uzasadnione i dokładanie monitorowane.

Brak danych dotyczących stosowania anastrozolu z analogami LHRH. Podawanie tych leków w skojarzeniu nie powinno być stosowane poza badaniami klinicznymi.

Anastrozol obniża stężenie krążącego estrogenu, co może spowodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości, a w konsekwencji może zwiększać ryzyko złamań kości.

Ten produkt leczniczy 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 lekami i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji klinicznych antypiryny i cymetydyny wskazują, że jest mało prawdopodobne, aby stosowanie anastrozolu w skojarzeniu z innymi lekami powodowało klinicznie istotne interakcje z lekami przebiegające za pośrednictwem cytochromu P450.

Analiza bazy danych bezpieczeństwa stosowania badań klinicznych nie wykazała dowodów na klinicznie istotne interakcje u pacjentów leczonych anastrozolem, którzy stosują również inne powszechnie przepisywane leki.

Jednocześnie z anastrozolem nie wolno stosować leków zawierających estrogen, ponieważ takie leki eliminują jego działanie farmakologiczne.

Nie należy podawać tamoksyfenu równocześnie z anastrozolem, ponieważ może to obniżyć jego działanie farmakologiczne (patrz punkt 4.3).

4.6 Cięża i laktacja

Anastrozol medac 1 mg tabletki powlekane jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży i karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

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

Jest mało prawdopodobne, aby produkt Anastrozol medac 1 mg tabletki powlekane ograniczał zdolność pacjentek do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Niemniej jednak zgłaszano przypadki astenii i senności podczas stosowania anastrozolu i jeśli takie objawy utrzymują się, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$);

bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Jeśli nie podano inaczej, poniższe kategorie częstości zostały obliczone na podstawie liczby działań niepożądanych obserwowanych podczas dużego badania III fazy prowadzonego u kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi leczonych przez pięć lat.

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nie znana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym	Senność, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym Zespół cieśni kanału nadgarstka			
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym	Biegunka, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym Wymioty, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym	Wypadanie włosów (łysienie), zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym Reakcje uczuleniowe	Pokrzywka	Rumień wielopostaciowy Reakcje rzekomoanafilaktyczne	Zespół Stevens-Johnsona** Obrzęk naczynioruchowy**

	bardzo często	często	niezbyt często	rzadko	częstość nie znana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból/sztywność stawów, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym Zapalenie stawów	Ból kości	Palec zatrzaskujący		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym Hipercholesterolemia, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym			
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie twarzy, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej	Zwiększenie gamma GT i bilirubiny Zapalenie wątroby		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Suchość pochwy, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym Krwawienie z pochwy*, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym			

*Krwawienie z pochwy zgłaszano niezbyt często, głównie u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi podczas pierwszych kilku tygodni po zmianie dotychczasowej terapii hormonalnej na leczenie anastrozolem. Jeśli krwawienia utrzymują się, należy rozważyć dalsze badania.

** Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

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

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

Zdarzenie niepożądane	Anastrozol (N = 3092)	Tamoksyfen (N = 3094)
Nagłe zaczerwienienia twarzy	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Ból/szttywność stawów	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Zaburzenia nastroju	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Zmęczenie/astenia	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Nudności i wymioty	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Złamania	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Złamania kręgosłupa, stawu biodrowego lub nadgarstka/złamania 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 kości stawu biodrowego	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Zaćma	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Krwawienie 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 serca	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Choroba wieńcowa	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Choroba niedokrwienna serca	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Upławy	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe żył	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe żył głębokich w tym zator płucny	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Zdarzenia niedokrwienne mózgowo-naczyniowe	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Rak śluzówki macicy	4 (0,2%)	13 (0,6%)

W grupie anastrozolu i w grupie tamoksyfenu obserwowano odpowiednio odsetek złamań wynoszący 22 na 1000 pacjentolat i 15 na 1000 pacjentolat po medianie okresu kontrolnego wynoszącej 68 miesięcy. Obserwowany odsetek złamań w grupie anastrozolu jest podobny do zakresu zgłaszanego w populacjach pacjentek po menopauzie w podobnym przedziale wiekowym. Nie określono, czy odsetki złamań i osteoporozy obserwowane u pacjentek w badaniu klinicznym 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

Doświadczenie kliniczne związane z przedawkowaniem jest ograniczone. W badaniach na zwierzętach anastrozol wykazywał małą toksyczność ostrą.

Badania kliniczne prowadzono stosując różne dawki anastrozolu, maksymalnie do 60 mg w jednej dawce podawanej zdrowym ochotnikom płci męskiej i w dawce do 10 mg na dobę podawanych kobietom po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi. Takie dawki były dobrze tolerowane. Nie ustalono pojedynczej dawki anastrozolu powodującej objawy zagrażające życiu. Brak swoistego antidotum w przypadku przedawkowania. Leczenie powinno być objawowe.

Podczas leczenia przedawkowania należy brać pod uwagę możliwość przyjęcia przez pacjentkę różnych leków. Można wywołać wymioty jeśli pacjentka jest przytomna. Dializa może być przydatna, ponieważ anastrozol nie wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza. Wskazane jest ogólne leczenie wspomagające obejmujące częste monitorowanie objawów czynności życiowych i ścisłą obserwację pacjentki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów
Kod ATC: L02B G03

Anastrozol jest silnym i wysoce wybiórczym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest produkowany głównie na drodze konwersji androstendionu do estronu za pośrednictwem kompleksu enzymu aromatazy w tkankach obwodowych. Estron jest następnie przekształcany w estradiol. Wykazano, że obniżenie stężenia krążącego estradiolu powoduje korzystne działanie u kobiet z rakiem piersi. U kobiet po menopauzie dawka dobową 1 mg anastrozolu powodowała zahamowanie wytwarzania estradiolu przekraczające 80%, oznaczone bardzo czułą metodą analityczną.

Anastrozol nie wywiera działania progestogennego, androgennego ani estrogennego.

Dobowe dawki anastrozolu do 10 mg nie wywierają żadnego działania na wydzielanie kortyzolu lub aldosteronu, w pomiarze przed i po standardowym teście prowokacji ACTH. Dlatego też suplementacja kortykosteroidów nie jest konieczna.

Dzieci

Anastrozol jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci. Nie ustalono skuteczności w badaniach populacji dzieci (patrz poniżej). Liczba leczonych dzieci była zbyt mała, aby wyciągnąć wiarygodne wnioski dotyczące bezpieczeństwa stosowania. Brak dostępnych danych dotyczących potencjalnego długotrwałego działania anastrozolu u dzieci (patrz również punkt 5.3).

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań anastrozolu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w związku z niedoborem hormonu wzrostu (GHD), testotoksykozą, ginekomastią i zespołem McCune-Albrighta.

Niski wzrost w związku z niedoborem hormonu wzrostu

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby oceniało 52 chłopców w okresie dojrzewania (w wieku 11 – 16 lat włącznie) z niedoborem hormonu wzrostu leczonych przez 12 – 36 miesięcy anastrozolem w dawce 1 mg/dobę lub placebo w skojarzeniu z hormonem wzrostu. Tylko 14 uczestników w grupie otrzymującej anastrozol ukończyło 36 miesięcy badania.

Po 3 latach stwierdzono, że anastrozol statystycznie znamienne opóźnia dojrzewanie kości u chłopców w wieku dojrzewania leczonych hormonem wzrostu. Nie zauważono żadnej statystycznie znamiennej różnicy z grupą placebo w zakresie parametrów związanych ze wzrostem obejmujących przewidywany wzrost osoby dorosłej, wzrost, wynik odchylenia standardowego (SDS) wzrostu i tempo wzrostu. Końcowe dane dotyczące wzrostu nie były dostępne. Pomimo, że liczba dzieci leczonych była zbyt mała do wyciągnięcia wiarygodnych wniosków w zakresie bezpieczeństwa stosowania, to jednak w grupie otrzymującej anastrozol w porównaniu do grupy otrzymującej placebo zwiększył się odsetek złamań i wystąpił trend ku zmniejszeniu gęstości mineralnej kości.

Testotoksykoza

Otwarte, wieloośrodkowe badanie nieporównawcze oceniało 14 pacjentów płci męskiej (w wieku 2 – 9 lat) z rodzinnym przedwczesnym dojrzewaniem męskim (testotoksykozą) leczonych anastrozolem w skojarzeniu z bikalutamidem. Pierwszorzędowym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania takich leków w skojarzeniu przez okres 12 miesięcy. Trzynastu z 14 pacjentów włączonych do badania ukończyło 12 miesięczny okres leczenia skojarzonego (jeden pacjent nie ukończył okresu obserwacji). Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie tempa wzrostu po 12 miesiącach leczenia, względem tempa wzrostu w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania.

Badania ginekomastii

Badanie 0006 było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby oceniającym 82 chłopców w okresie dojrzewania (w wieku 11 – 18 lat łącznie) z ginekomastią trwającą dłużej niż 12 miesięcy leczonych anastrozolem w dawce 1 mg/dobę lub podawanym codziennie placebo przez okres do 6 miesięcy. Po 6 miesiącach leczenia nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie liczby pacjentów z 50% lub większym zmniejszeniem łącznej objętości piersi pomiędzy grupą leczoną anastrozolem w dawce 1 mg i grupą otrzymującą placebo.

Badanie 0001 było otwartym badaniem farmakokinetycznym oceniającym podanie kilku dawek anastrozolu 1 mg/dobę u 36 chłopców w wieku dojrzewania z ginekomastią trwającą krócej niż 12 miesięcy. Dodatkowe cele badania obejmowały ocenę proporcji pacjentów ze zmniejszeniem w porównaniu do pomiaru początkowego w zakresie obliczonej objętości ginekomastii obu piersi obejmującej co najmniej 50% pomiędzy 1. dniem badania i po 6 miesiącach leczenia oraz ocenę tolerancji leku przez pacjentów i bezpieczeństwa stosowania.

W badaniu wybrano farmakodynamiczną podgrupę 25 chłopców do zbadania potencjalnych korzyści stosowania anastrozolu. Po 6 miesiącach stwierdzono zmniejszenie łącznej objętości piersi o 50% lub większe u 55,6% (pomiar USG) i u 77,8% (pomiar miarką) chłopców (jedynie dane obserwacyjne, nie przeprowadzono analizy statystycznej tych wyników).

Badanie zespołu McCune-Albrighta

Badanie 0046 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, otwartym badaniem eksploracyjnym oceniającym stosowanie anastrozolu u 28 dziewczynek (w wieku od 2 do ≤ 10 lat) z zespołem McCune-Albrighta (MAS). Pierwszorzędowym celem badania była ocena bezpieczeństwa stosowania i skuteczności anastrozolu w dawce 1 mg/dobę u pacjentek z MAS. Skuteczność badanego leku opierano na proporcji pacjentek spełniających określone kryteria dotyczące krwawienia z pochwy, wieku kości i tempa wzrostu.

Nie zauważono żadnych statystycznie znamiennych różnic w zakresie częstości dni z krwawieniami z pochwy po zastosowaniu leku. Nie było klinicznie istotnych zmian w zakresie skali Tannera, średniej objętości jajników i średniej objętości macicy. Nie zauważono żadnych statystycznie znamiennych różnic w zakresie odsetka wzrostu wieku kości po zastosowaniu leku w porównaniu do odsetka w pomiarze początkowym. Odsetek wzrostu (w cm/rok) był istotnie zmniejszony ($p < 0,05$) od okresu przed leczeniem poprzez miesiąc 0. do miesiąca 12. i od okresu przed leczeniem do kolejnych 6 miesięcy (od 7. miesiąca do 12. miesiąca). Spośród pacjentek z krwawieniem z pochwy w pomiarze początkowym u 28% pacjentek nastąpiło zmniejszenie o $\geq 50\%$ w zakresie częstości dni z krwawieniem po zastosowaniu leku; u 40% pacjentek krwawienie z pochwy ustąpiło w okresie 6 miesięcy, a u 12% pacjentek krwawienie z pochwy ustąpiło w okresie 12 miesięcy.

Ogólna ocena działań niepożądanych u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie budziła obaw w zakresie bezpieczeństwa stosowania i tolerancji leku.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie anastrozolu następuje szybko i maksymalne stężenie w osoczu jest najczęściej osiągane w ciągu dwóch godzin po podaniu (na czczo). Pożywienie nieznacznie obniża szybkość wchłaniania, ale nie wpływa na zakres wchłaniania. Nie oczekuje się, aby niewielka zmiana szybkości wchłaniania miała klinicznie istotny wpływ na stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym po podaniu raz na dobę dawki anastrozolu w tabletkach. Stężenie anastrozolu w osoczu w stanie stacjonarnym wynoszące około 90% do 95% jest osiągane po podaniu 7 dawek dobowych. Brak dowodów wskazujących na zależność parametrów farmakokinetycznych anastrozolu od czasu leczenia lub od wielkości dawki.

Dystrybucja

Anastrozol wiąże się w 40% z białkami osocza.

Wydalenie

Anastrozol jest eliminowany powoli, a okres półtrwania w osoczu wynosi od 40 do 50 godzin.

Klirens anastrozolu po podaniu doustnym u ochotników ze stabilną marskością wątroby lub zaburzeniami czynności nerek mieścił się w zakresie obserwowanym u zdrowych ochotników.

Metabolizm

Anastrozol u kobiet po menopauzie jest metabolizowany w znacznym stopniu i w ciągu 72 godzin po podaniu mniej niż 10% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Metabolizm anastrozolu następuje w wyniku N-dealkilacji, hydroksylacji i w procesie sprzęgania z kwasem glukoronowym. Metabolity leku są wydalane głównie z moczem. Triazol, główny metabolit w osoczu, nie jest inhibitorem aromatazy.

Zależność farmakokinetyki od wieku

Farmakokinetyka anastrozolu jest niezależna od wieku kobiet po menopauzie.

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży

U chłopców z ginekomastią wieku dojrzewania anastrozol był szybko wchłaniany, podlegał szerokiej dystrybucji i był wolno wydalany z okresem półtrwania wynoszącym około 2 dni. Klirens anastrozolu był mniejszy u dziewczynek niż u chłopców, a narażenie było większe. Anastrozol u dziewczynek podlegał szerokiej dystrybucji i był wolno wydalany, a szacunkowy okres półtrwania wynosił około 0,8 doby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniu płodności na szczurach płci męskiej po odstawieniu od matki podawano doustnie anastrozol w dawce 50 lub 400 mg/l w wodzie pitnej przez 10 tygodni. Zmierzone średnie stężenie w osoczu wynosiło odpowiednio 44,4 ($\pm$ 14,7) ng/ml i 165 ($\pm$ 90) ng/ml. Lek wywierał niekorzystny wpływ na indeksy parzenia się w obu grupach dawek, a zmniejszenie płodności było widoczne jedynie w grupie otrzymującej 400 mg/l. Zmniejszenie było przejściowe, ponieważ wszystkie parametry parzenia się i płodności były podobne do wartości w grupie kontrolnej po 9-tygodniowym okresie rekonwalescencji bez podawania leku.

Po podaniu doustnym samicom szczura anastrozol, w dawce 1 mg/kg mc./dobę, powodował duży odsetek bezpłodności oraz zwiększał straty przed implantacją jaja w dawce 0,02 mg/kg mc./dobę. Takie działania występowały po podaniu dawek klinicznie istotnych. Nie można wykluczyć takiego działania u człowieka. Działania te były związane z farmakologią leku i całkowicie ustępowały po 5 tygodniowym okresie odstawienia leku.

Po podaniu doustnym anastrozolu ciężarnym samicom szczurów i królików lek nie powodował działania teratogennego odpowiednio w dawkach do 1,0 i 0,2 mg/kg mc./dobę. Obserwowane działania (powiększenie łożyska u szczurów i poronienia u królików) wiązały się z farmakologią leku. Przeżycie miotów samic szczurów otrzymujących anastrozol w dawce 0,02 mg/kg mc./dobę i większej uległo pogorszeniu. Takie działania wiązały się z wpływem farmakologicznym leku na przebieg porodu.

Badania toksyczności genetycznej anastrozolu nie wykazały działania mutagennego ani klastogennego.

Badania działania rakotwórczego prowadzono na szczurach i myszach.

W badaniach na szczurach obserwowano zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby i polipów komórek zrębu macicy u samic oraz gruczolaki tarczycy u samców po podaniu dawki odpowiadającej 100-krotnej dawce terapeutycznej stosowanej u ludzi. Takie zmiany uważa się za pozbawione znaczenia klinicznego.

U myszy obserwowano indukcję łagodnych guzów jajnika i zaburzenia częstości występowania nowotworów wywodzących się z układu limfatycznego (mniej histiocytowych mięsaków u samic i więcej przypadków śmierci w wyniku chłoniaków). Takie zmiany uważa się za swoiste dla gatunku myszy po działaniu inhibitorów aromatazy i są pozbawione znaczenia klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Laktoza jednowodna

Karboksymetyłskrobia sodowa (typ A)

Powidon K-25

Magnezu stearynian

Otoczka:

Aquapolish white o składzie:

Hypromeloza 6 cp

Makrogol 6000

Olej bawełniany, uwodorniony

Skrobia żelowana, modyfikowana (kukurydziana)

Tytanu dwutlenek (E-171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:
20, 28, 30, 84, 98, 100 lub 300 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Fehlandtstr. 3
20354 Hamburg
Niemcy

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

16891

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

09.06.2010r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.08.2011r.