

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AnastroLEK 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: każda tabletka zawiera 93 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Nie udowodniono skuteczności leczenia pacjentek z guzem bez receptorów estrogenowych, z wyjątkiem tych, u których stwierdzono wcześniej odpowiedź kliniczną na tamoksyfen.

Leczenie uzupełniające wczesnego inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptorów hormonów płciowych.

Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie z guzem posiadającym receptory dla hormonów płciowych, które przez 2 do 3 lat otrzymywały tamoksyfen, jako lek uzupełniający.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku

Jedna tabletka (1 mg) przyjmowana doustnie jeden raz na dobę.

Dzieci

Nie zaleca się stosowania anastrozolu u dzieci.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentek z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie zaleca się zmiany dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentek z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby nie zaleca się zmiany dawki.

Zalecany czas trwania leczenia uzupełniającego wczesnego raka piersi wynosi 5 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie anastrozolu jest przeciwwskazane:

- u kobiet przed menopauzą
- u kobiet w ciąży lub karmiących piersią
- u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min)
- u pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby
- u pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na anastrozol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- podczas jednoczesnego leczenia tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

Nie należy stosować preparatów zawierających estrogeny jednocześnie z anastrozolem, ponieważ mogą one niwelować jego działanie farmakologiczne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie anastrozolu nie jest zalecane u dzieci, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupy wiekowej.

U każdej pacjentki, u której istnieją wątpliwości dotyczące stanu hormonalnego, menopauzę należy potwierdzić badaniami biochemicznymi.

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

Kobiety z osteoporozą lub zagrożone jej rozwojem powinny być poddane badaniu gęstości kości metodą densytometryczną (np. densytometrią dwuwiązkową DEXA) na początku leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. W razie potrzeby należy zastosować leczenie lub postępowanie zapobiegające rozwojowi osteoporozy i starannie monitorować ich przebieg.

Brak dostępnych danych dotyczących jednoczesnego stosowania anastrozolu i analogów gonadoliberyny (LHRH). Nie należy stosować jednocześnie obydwu leków poza badaniami klinicznymi.

Ponieważ anastrozol zmniejsza stężenie endogennego estrogenu, może powodować zmniejszenie gęstości kości. Obecnie brak danych wykazujących, by bisfosfoniany przeciwdziałały zmniejszeniu gęstości kości wywołanemu przez anastrozol lub były skuteczne w profilaktyce.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. 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 lekami i inne rodzaje interakcji

Anastrozol hamował *in vitro* aktywność izoenzymów P450 1A2, 2C8/9 i 3A4, ale badanie interakcji klinicznej z warfaryną wykazało, że stosowany w dawce 1 mg nie hamuje w znaczącym stopniu przemian substancji metabolizowanych z udziałem cytochromu P450.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji pomiędzy anastrozolem i bisfosfonianami.

Tamoksyfenu nie należy stosować jednocześnie z anastrozolem, gdyż może on osłabiać działanie farmakologiczne anastrozolu (patrz punkt 4.3).

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania anastrozolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3), ale potencjalne zagrożenie u ludzi nie jest znane. Stosowanie anastrozolu u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy anastrozol wydzielany jest do mleka kobiecego. Stosowanie anastrozolu u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane.

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

Anastrozol nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak podczas leczenia anastrozolem obserwowano osłabienie i senność. Jeśli takie objawy utrzymują się, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane mogą występować bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, przeważnie o charakterze łagodnym lub umiarkowanym

Niezbyt często: senność, przeważnie o charakterze łagodnym lub umiarkowanym

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności i biegunka, przeważnie o charakterze łagodnym lub umiarkowanym

Niezbyt często: wymioty, przeważnie o charakterze łagodnym lub umiarkowanym

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: ścieńczenie włosów i wysypka, przeważnie o charakterze łagodnym lub umiarkowanym

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i anafilaksja

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból i (lub) sztywność stawów, przeważnie o charakterze łagodnym lub umiarkowanym

Ponieważ anastrozol zmniejsza stężenie endogennego estrogenu, może on powodować zmniejszenie gęstości kości, powodując u niektórych pacjentek zwiększenie ryzyka złamań (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: jadłowstręt (przeważnie o charakterze łagodnym) i hipercholesterolemia (przeważnie o charakterze łagodnym lub umiarkowanym)

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: uderzenia gorąca, przeważnie o charakterze łagodnym lub umiarkowanym

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie, przeważnie o charakterze łagodnym lub umiarkowanym

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększona aktywność γ -GT i fosfatazy zasadowej.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenie dotyczące niezamierzonego przedawkowania anastrozolu jest ograniczone. W badaniach na zwierzętach anastrozol wykazywał niewielką toksyczność ostrą.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem anastrozolu w różnych dawkach, zdrowym ochotnikom płci męskiej podawano pojedyncze dawki do 60 mg, a kobietom po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi do 10 mg na dobę. Dawki te były dobrze tolerowane. Nie ustalono wielkości pojedynczej dawki anastrozolu, która może wywołać objawy zagrażające życiu.

Nie ma swoistej odtrutki, dlatego leczenie musi być objawowe.

W leczeniu przedawkowania należy pamiętać o możliwości zażycia przez pacjenta kilku leków. Wchłanianiu leku można zapobiec przez wykonanie płukania żołądka, a następnie podanie węgla aktywowanego (adsorbanta) lub przez samo podanie węgla aktywowanego.

Dializa może być skuteczna, gdyż anastrozol nie jest silnie związany z białkami.

Wskazane jest ogólne leczenie podtrzymujące, z uwzględnieniem częstego monitorowania parametrów życiowych i uważnej obserwacji stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory enzymów.

Kod ATC: L02BG03

Anastrozol jest silnym i wysoce swoistym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest wytwarzany głównie w tkankach obwodowych na drodze przekształcenia androstenedionu do estronu przez kompleks enzymatyczny aromatazy. Estron jest następnie przekształcany w estradiol. Wykazano, że zmniejszenie stężenia estradiolu w osoczu działa korzystnie u kobiet z rakiem piersi.

Przy użyciu oznaczeń o dużej czułości wykazano, że u kobiet po menopauzie anastrozol w dawce dobowej 1 mg zmniejsza stężenie estradiolu o ponad 80%.

Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagennej, androgennej lub estrogennej.

Anastrozol w dawkach dobowych do 10 mg nie ma żadnego wpływu na wydzielanie kortyzolu lub aldosteronu, mierzonego przed lub po wykonaniu standardowego testu stymulacji ACTH. Z tego względu substytucja kortykosteroidów nie jest konieczna.

Pierwotne leczenie wspomagające we wczesnym stadium raka piersi

W dużym badaniu klinicznym III fazy, przeprowadzonym u 9366 kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi leczonych przez 5 lat, anastrozol wykazywał statystyczną przewagę w stosunku do tamoksyfenu pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby. Zaobserwowano, że w odniesieniu do czasu przeżycia bez objawów choroby, anastrozol dawał korzystniejsze efekty w porównaniu z tamoksyfenem w prospektywnie zdefiniowanej populacji receptorowo dodatniej. Anastrozol miał statystyczną przewagę w stosunku do tamoksyfenu pod względem czasu do wystąpienia nawrotu choroby. Różnica była nawet bardziej korzystna niż w przypadku czasu przeżycia wolnego od choroby, zarówno w populacji pacjentek zakwalifikowanych do leczenia (ang. intention-to treat, ITT), jak i w populacji pacjentek z obecnością receptorów dla hormonów płciowych. Anastrozol wykazywał statystyczną przewagę w porównaniu z tamoksyfenem pod względem czasu do wystąpienia przerzutów odległych. Częstość występowania guza drugiej piersi była statystycznie mniejsza w grupie pacjentek leczonych anastrozolem niż w grupie leczonych tamoksyfenem.

Związek przyczynowy tych zmian ze stosowaniem anastrozolu nie został ustalony.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: suchość błony śluzowej pochwy, przeważnie o charakterze łagodnym lub umiarkowanym

Niezbyt często: krwawienie z jamy macicy, przeważnie o charakterze łagodnym lub umiarkowanym

Krwawienia z jamy macicy były opisywane niezbyt często, głównie u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi podczas pierwszych kilku tygodni po zmianie terapii hormonalnej na leczenie anastrozolem. Jeśli krwawienie się utrzymuje, należy rozważyć dalsze badanie.

Poniższa tabela przedstawia częstość występowania wstępnie określonych działań niepożądanych w ramach badania ATAC, niezależnie od związku przyczynowego, u pacjentów w trakcie badania i w okresie do 14 dni po jego zakończeniu.

Działania niepożądane	Anastrozol (n=3092)	Tamoksyfen (n=3094)
Uderzenia gorąca	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Bóle/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, biodra lub nadgarstka/złamania typu Collesa	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Złamania nadgarstka/typu 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%)
Krwawienia z jamy macicy	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%)
Choroba wieńcowa	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Niedokrwienie mięśnia sercowego	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Uplawy	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Dowolne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (żylne)	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe dotyczące żył głębokich, w tym zatorowość płucna	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Incydenty niedokrwienia mózgu	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Rak endometrium	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Odsetki złamań obserwowanych w grupie otrzymującej anastrozol i tamoksyfen wynosiły, odpowiednio, 22 na 1000 pacjentolat i 15 na 1000 pacjentolat, po medianie okresu obserwacji do 68 miesięcy. Odsetek złamań obserwowanych w przypadku anastrozolu jest zbliżony do przedziału opisywanego u kobiet po menopauzie dobranych według wieku. Nie ustalono, czy odsetki złamań i osteoporozy obserwowane w badaniu ATAC u pacjentek leczonych anastrozolem odzwierciedlają ochronne działanie tamoksyfenu, swoiste działanie anastrozolu, czy jedno i drugie.

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

Po 5 latach leczenia anastrozol był przynajmniej tak samo skuteczny jak tamoksyfen pod względem czasu całkowitego przeżycia. Jednak ze względu na niewielki odsetek zgonów, konieczna jest dalsza obserwacja w celu dokładniejszego ustalenia długoterminowego przeżycia po leczeniu anastrozolem w porównaniu z tamoksyfenem. Okres obserwacji, który wynosił średnio (mediana) 68 miesięcy po 5 latach stosowania leku, nie jest wystarczający dla porównania odległych efektów leczenia anastrozolem i tamoksyfenem.

ATAC: Podsumowanie punktów końcowych – ostateczna analiza po 5-letnim okresie leczenia				
Punkty końcowe skuteczności	Liczba zdarzeń (częstość)			
	Populacja ITT		Pacjentki z guzem z ekspresją receptorów dla hormonów	
	anastrozol (n=3125)	tamoksyfen (n=3116)	anastrozol (n=2618)	tamoksyfen (n=2598)
Przeżycie wolne od choroby ^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Współczynnik ryzyka	0,87		0,83	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,78 do 0,97		0,73 do 0,94	
Wartość p	0,0127		0,0049	
Przeżycie bez przerzutów ^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	
Nawrót choroby ^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	
Wystąpienie przerzutów odległych ^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	
Guz pierwotny 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	

- Czas przeżycia wolny od choroby uwzględnia wszystkie zdarzenia zakwalifikowane jako wznowa i jest definiowany jako czas do wystąpienia pierwszej wznowy miejscowej, wystąpienia po raz pierwszy raka w drugiej piersi, pojawienia się przerzutów odległych lub zgonu (z dowolnej przyczyny).
- Czas przeżycia bez przerzutów definiowany jest jako czas do wystąpienia pierwszego przerzutu odległego lub zgonu (z dowolnej przyczyny).
- Czas do wystąpienia nawrotu choroby definiowany jest jako czas do wystąpienia pierwszej wznowy miejscowej, wystąpienia po raz pierwszy raka piersi w drugiej piersi, pojawienia się przerzutów odległych lub zgonu z powodu raka piersi.

- d. Czas do wystąpienia przerzutów odległych definiowany jest jako czas do pierwszego wystąpienia przerzutów odległych lub zgonu z powodu raka piersi.
- e. Liczba (%) pacjentek, które zmarły.

Podobnie, jak w przypadku wszystkich decyzji terapeutycznych, pacjentki z rakiem piersi wspólnie z lekarzem prowadzącym powinny ocenić względne korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

Gdy anastrozol i tamoksyfen podawano jednocześnie, skuteczność i bezpieczeństwo leczenia były podobne jak w przypadku stosowania samego tamoksyfenu, niezależnie od obecności lub braku receptorów hormonów płciowych w guzie. Dokładny mechanizm tego zjawiska nie został wyjaśniony. Przyjmuje się, że nie wynika to z osłabienia supresji estradiolu wywołanej przez anastrozol.

Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u pacjentek otrzymujących pomocniczo tamoksyfen
W badaniu klinicznym III fazy (ABCSG 8) oceniano wpływ zmiany tamoksyfenu na anastrozol u 2579 pacjentek po menopauzie, z wczesnym rakiem piersi z receptorami hormonalnymi w guzie, u których zastosowano leczenie operacyjne z późniejszą radioterapią lub bez radioterapii (i bez chemioterapii). Mediana okresu obserwacji wynosiła 24 miesiące. Badanie wykazało, że zmiana na anastrozol po 2-letnim leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem była statystycznie korzystniejsza niż kontynuacja leczenia samym tamoksyfenem.

Parametry takie, jak czas do wystąpienia nawrotu choroby, pojawienia się wznowy miejscowej lub przerzutów odległych, bądź wystąpienia tylko przerzutów odległych, potwierdziły statystyczną przewagę anastrozolu, podobnie jak wyniki dotyczące całkowitego czasu przeżycia. Częstość występowania guza pierwotnego w drugiej piersi była bardzo niewielka w obu grupach terapeutycznych, z przewagą liczebną w grupie otrzymującej anastrozol. Całkowity czas przeżycia był jednakowy w obu grupach terapeutycznych.

ABCSG 8. Podsumowanie punktów końcowych i wyników badania		
Punkty końcowe skuteczności	Liczba zdarzeń (częstość)	
	anastrozol (n=1297)	tamoksyfen (n=1282)
Przeżycie wolne od choroby	65 (5,0)	93 (7,3)
Współczynnik ryzyka	0,67	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,49 do 0,92	
Wartość p	0,014	
Nawrót choroby	36 (2,8)	66 (5,1)
Współczynnik ryzyka	0,53	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,35 do 0,79	
Wartość p	0,002	
Wystąpienie wznowy miejscowej lub przerzutów odległych	29 (2,2)	51 (4,0)
Współczynnik ryzyka	0,55	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,35 do 0,87	
Wartość p	0,011	
Wystąpienie przerzutów odległych	22 (1,7)	41 (3,2)
Współczynnik ryzyka	0,52	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,31 do 0,88	
Wartość p	0,015	
Wystąpienie guza pierwotnego w 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	
Całkowite przeżycie	43 (3,3)	45 (3,5)
Współczynnik ryzyka	0,96	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,63 do 1,46	
Wartość p	0,840	

Przeprowadzono dwa kolejne podobne badania (GABG/ARNO 95 i ITA). W jednym z nich pacjentki leczono wcześniej operacyjnie i otrzymywały chemioterapię. Łączna analiza badań ABCSG 8 i GABG/ARNO 95 również potwierdza uzyskane poprzednio wyniki. Profil bezpieczeństwa w tych trzech badaniach był zgodny z profilem ustalonym u pacjentek po menopauzie, z wczesnym rakiem piersi wykazującym receptory dla hormonów płciowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U kobiet po menopauzie farmakokinetyka anastrozolu nie jest zależna od wieku. Nie badano farmakokinetyki anastrozolu u dzieci.

Wchłanianie

Wchłanianie anastrozolu przebiega szybko, a maksymalne stężenia w osoczu występują zwykle w ciągu 2 godzin od podania dawki (na czczo).

Spożycie pokarmu nieznacznie zmniejsza szybkość wchłaniania, ale nie wpływa na jego zakres.

Niewielkie opóźnienie wchłaniania nie powinno wywierać klinicznie istotnego wpływu na stężenia leku w osoczu w stanie stacjonarnym przy dawkowaniu preparatu AnastroLEK jeden raz na dobę.

Około 90-95% wartości stężenia anastrozolu w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskiwane jest po 7 dniach. Brak dowodów na zależność parametrów farmakokinetycznych anastrozolu od czasu i dawki.

Dystrybucja

Tylko 40% anastrozolu związane jest z białkami osocza.

Metabolizm

U kobiet po menopauzie anastrozol jest w znacznym stopniu metabolizowany. Mniej niż 10% dawki wydalone jest w ciągu 72 godzin w postaci niezmienionej z moczem. Metabolizm anastrozolu odbywa się przez N-dealkilację, hydroksylację i sprzęganie z kwasem glukuronowym. Metabolity wydalone są głównie z moczem. Triazol, główny metabolit obecny w osoczu i w moczu, nie hamuje aktywności aromatazy.

Wydalenie

Anastrozol wydalany jest powoli, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 40 do 50 godzin. Pozorny klirens anastrozolu po podaniu doustnym u ochotników ze stabilną marskością wątroby lub zaburzeniami czynności nerek mieścił się w przedziale obserwowanym u zdrowych ochotników.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach toksyczność anastrozolu związaną z jej działaniem farmakodynamicznym obserwowano jedynie po zastosowaniu dużych dawek.

W badaniach dotyczących rozrodu obserwowano działania niepożądane (zmniejszenie liczby ciąży zdolnych do życia oraz przemijająca niepłodność), związane z działaniem farmakologicznym anastrozolu. Margines bezpieczeństwa jest wystarczający w stosunku do dawki leczniczej u ludzi. Nie obserwowano działania teratogennego u szczurów i królików.

Badania toksyczności genetycznej wykazały, że anastrozol nie działa ani mutagennie, ani klastogennie.

W badaniu działania rakotwórczego u szczurów zastosowanie dawki 100-krotnie większej od dawki leczniczej u ludzi powodowało zwiększenie częstości nowotworów wątroby i polipów śluzówki macicy u samic i gruczolaków tarczycy u samców. Uważa się, że zmiany te nie mają znaczenia klinicznego.

W 2-letnim badaniu dotyczącym działania rakotwórczego u myszy nastąpiła indukcja łagodnych nowotworów jajnika oraz zmiana częstości nowotworów tkanki limfatycznej (mniejsza liczba mięsaków histiocytarnych u samic i większa liczba zgonów z powodu chłoniaków). Zmiany te uważane są za skutki hamowania aromatazy, które są swoiste gatunkowo dla myszy i nie mają znaczenia klinicznego dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), powidon (K31) (E1201), magnezu stearynian (E572)

Otoczka tabletki: makrogol 4000, hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres trwałości

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych środków ostrożności przy przechowywaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Al w tekturowym pudełku, zawierające 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 lub 300 tabletek powlekanych.

Opakowania szpitalne (blistry PVC/PE/PVDC/Al) zawierają 28, 50, 84, 98, 300 lub 500 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana, Słowenia

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

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA
10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO