

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ATROZOL, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 1 mg anastrozolu (*Anastrozolum*).
Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 90 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.
Okrągłe, żółte, dwuwypukłe tabletki powlekane o średnicy 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego.
- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Skuteczność anastrozolu nie została potwierdzona u pacjentek z guzami bez receptora estrogenowego, chyba że obserwowano u nich odpowiedź kliniczną na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli oraz osoby w podeszłym wieku

Produkt leczniczy ATROZOL podaje się doustnie w postaci tabletek w dawce 1 mg jeden raz na dobę.

Dzieci

Brak danych dotyczących stosowania anastrozolu u dzieci. Produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Stosowanie leku u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentek z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania anastrozolu.

Stosowanie leku u pacjentów z niewydolnością wątroby

U pacjentek z łagodną niewydolnością wątroby nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy ATROZOL jest przeciwwskazany:

- u pacjentek przed menopauzą
- u pacjentek w okresie ciąży i karmienia piersią
- u pacjentek z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 20 ml/min.)
- u pacjentek z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby

- u pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na anastrozol lub którykolwiek ze składników produktu leczniczego (patrz punkt 6.1)
 - podczas leczenia tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).
- Podczas leczenia produktem ATROZOL nie należy podawać leków zawierających estrogeny, gdyż mogą one przeciwdziałać farmakologicznemu działaniu anastrozolu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie anastrozolu nie jest zalecane u dzieci i kobiet przed menopauzą, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności w tych grupach pacjentów.

Zaleca się wykonanie badań laboratoryjnych w celu potwierdzenia menopauzy u pacjentek, u których istnieje wątpliwość co do fazy hormonalnej.

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem ATROZOL należy stwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania anastrozolu u pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby oraz ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 20 ml/min). Podobnie jak inne leki zmniejszające stężenie estrogenów, anastrozol może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości. Kobiety z rozpoznaną osteoporozą lub z jej ryzykiem powinny mieć wykonane badanie densytometryczne kości (np. metodą DEXA) przed rozpoczęciem leczenia i regularnie powtarzane podczas leczenia. Jeżeli istnieją wskazania, należy rozpocząć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i regularnie kontrolować jego skuteczność.

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 oraz inne rodzaje interakcji

Badania kliniczne dotyczące interakcji antypiryny i cymetydyny nie wskazują, by stosowanie anastrozolu w skojarzeniu z innymi lekami prowadziło do znaczących klinicznie interakcji, w których pośredniczy cytochrom P-450.

Nie stwierdzono występowania interakcji u pacjentek leczonych jednocześnie preparatem ATROZOL i innymi, zwykle przepisywanymi lekami. Nie wykazano też znaczących klinicznie interakcji z bisfosfonianami.

W czasie leczenia anastrozolem nie należy podawać leków zawierających estrogeny, gdyż mogą one osłabiać skuteczność anastrozolu. Nie stosować jednocześnie anastrozolu i tamoksyfenu.

4.6 Ciąża i laktacja

Preparat ATROZOL jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży i karmiących piersią.

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

W trakcie leczenia anastrozolem może wystąpić osłabienie i senność. Jeżeli takie objawy wystąpią i się utrzymują, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn będących w ruchu oraz w czasie wykonywania innych czynności wymagających pełnej sprawności psychofizycznej.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia anastrozolem są zwykle łagodne lub umiarkowane. Rzadko ich nasilenie zmusza do przerywania kuracji.

Do najczęstszych działań niepożądanych należą: uderzenia gorąca, osłabienie, bóle głowy oraz nudności. Działania niepożądane jakie mogą wystąpić w wyniku stosowania anastrozolu przedstawia tabela.

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób:
bardzo często ($\geq 1/10$),
często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, włącznie z pojedynczymi przypadkami).

Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Uderzenia gorąca (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Oslabienie (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Bóle i sztywność stawów (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często	Suchość pochwy (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu)
Niezbyt często	Krwawienia z pochwy (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu)*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Ścieńczenie i przerzedzenie włosów oraz wysypka (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu)
Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i reakcje alergiczne (m.in. obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i reakcje anafilaktyczne)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, biegunka (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu)
Niezbyt często	Wymioty (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Brak łaknienia, hipercholesterolemia (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu)
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu)
Niezbyt często	Senność (zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu)

* Były obserwowane głównie w pierwszych tygodniach leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, u których zmieniono dotychczasową terapię hormonalną na leczenie anastrozolem. Jeśli krwawienie się przedłuża, należy przeprowadzić badania diagnostyczne.

Anastrozol zmniejsza stężenie estrogenów we krwi i może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości. Dlatego u niektórych pacjentek może zwiększyć się ryzyko złamań kości (patrz punkt 4.4). Niezbyt często obserwowano zwiększenie aktywności gamma-GT oraz fosfatazy zasadowej. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem produktu ATROZOL a tymi zmianami.

Zamieszczona poniżej tabela przedstawia częstość predefiniowanych działań niepożądanych w badaniu ATAC, które niezależnie od przyczyn wystąpiły w czasie prowadzenia badania lub do 14 dni po zakończeniu podawania produktu w tym badaniu.

Działania niepożądane	Anastrozol (N=3092)	Tamoksyfen (N=3094)
Uderzenia gorąca	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Bóle i 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 kości	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Złamania kręgosłupa, biodra 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 biodra	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Zaćma	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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Powikłania zakrzepowo-zatorowe dotyczące żył głębokich włącznie z zatorowością płucną	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 wynosiła 22 na 1000 pacjentko-lat i 15 na 1000 pacjentko-lat w grupie otrzymującej tamoksyfen. Częstość złamań obserwowana w grupie zażywającej anastrozol była zbliżona do częstości obserwowanej w populacji pacjentek po menopauzie dobranych według wieku. Częstość osteoporozy wynosiła 10,5% u pacjentek leczonych anastrozolem oraz 7,3% u pacjentek leczonych tamoksyfenem.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach na zwierzętach anastrozol wykazuje niewielką ostrą toksyczność. W badaniach klinicznych stosowano różne dawki leku, do 60 mg jednorazowo u zdrowych ochotników (mężczyzn) i do 10 mg na dobę u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi. Dawki te były dobrze tolerowane. Nie ustalono wielkości dawki jednorazowej anastrozolu, jaka może wywołać zagrożenie życia.

Nie ma swoistej odtrutki dla anastrozolu. W razie przedawkowania należy stosować leczenie objawowe, uwzględniając możliwość zatrucia wieloma związkami. U osoby przytomnej można wywołać wymioty. Ze względu na niewielki stopień wiązania się anastrozolu z białkami skutecznym sposobem leczenia przedawkowania może być dializa. Wskazane jest ogólne leczenie podtrzymujące czynności życiowe, w tym częste monitorowanie istotnych parametrów fizjologicznych i ścisła obserwacja pacjentki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowy inhibitor aromatazy, produkt leczniczy przeciwnowotworowy.

Kod ATC: L 02 BG 03

Anastrozol jest silnym i selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

U kobiet po menopauzie estradiol jest wytwarzany w tkankach obwodowych przez konwersję androstendionu do estronu przy udziale kompleksu aromatazy. Estron jest następnie przekształcany w estradiol.

Z badań klinicznych wynika, że u kobiet z rakiem piersi korzystne jest zmniejszenie stężenia estradiolu we krwi. Podanie anastrozolu w dawce 1 mg na dobę powoduje zahamowanie wytwarzania estradiolu o ponad 80%.

Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej ani estrogenowej. Anastrozol w dawce 10 mg na dobę nie wpływa na biosyntezę kortyzolu i aldosteronu ocenianą przed stymulacją wydzielania przez ACTH lub po niej. Stąd w czasie leczenia anastrozolem nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów (glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów).

W dużym badaniu fazy III z udziałem 9366 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 pacjentów otrzymujących anastrozol w porównaniu z tamoksyfenem obserwowano dla tego parametru w prospektywnej ocenie populacji pacjentek z potwierdzoną obecnością receptorów dla hormonów płciowych. Anastrozol był znamienne statystycznie lepszy niż tamoksyfen pod względem czasu do nawrotu. Przewaga ta była nawet większa niż dla parametru przeżycia wolnego od choroby zarówno w populacji wszystkich pacjentek zakwalifikowanych do badania (ang. intention-to-treat, ITT) jak i w populacji pacjentek z obecnością receptorów dla hormonów płciowych w guzie. Anastrozol był znamienne statystycznie lepszy niż tamoksyfen pod względem czasu do wznowy odległej. Częstość występowania raka drugiej piersi u pacjentek stosujących anastrozol jest statystycznie mniejsza niż u pacjentek stosujących tamoksyfen.

Po 5 latach leczenia anastrozol jest przynajmniej tak samo skuteczny jak tamoksyfen biorąc pod uwagę czas całkowitego przeżycia. Jednak z uwagi na wystąpienie niewielkiej liczby zgonów niezbędna jest dalsza obserwacja w celu dokładniejszego określenia długoterminowego przeżycia pacjentek stosujących anastrozol w porównaniu do leczenia tamoksyfenem. Przy medianie okresu obserwacji 68 miesięcy pacjentki w badaniu ATAC nie były po ukończeniu 5-letniej terapii poddane odpowiednio długiej obserwacji, aby móc porównać w długim okresie czasu skutki leczenia anastrozolem i tamoksyfenem.

Zestawienie punktów końcowych w badaniu ATAC: analiza po zakończeniu 5-letniego okresu leczenia

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii	Liczba incydentów (częstość - %)			
	Populacja ITT		Pacjentki z guzem z ekspresją receptorów dla hormonów płciowych	
	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 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	
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	
Wznova odległa^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 (niezależnie od tego co będzie najpierw) wznowy miejscowej lub regionalnej, nowego raka drugiej piersi, wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).

^b Przeżycie wolne od wznowy – dotyczy wystąpienia (niezależnie od tego co będzie najpierw) wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).

^c Nawrót choroby jest definiowany jako pierwsze wystąpienie wznowy miejscowej lub regionalnej, nowego raka drugiej piersi, wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi (niezależnie od tego, co będzie najpierw).

^d Wznova odległa jest definiowana jako pierwsze wystąpienie wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi (niezależnie od tego, co będzie najpierw).

^e Liczba pacjentów (%), u których stwierdzono zgon.

Tak jak w przypadku wszystkich decyzji dotyczących leczenia zarówno lekarz jak i pacjentka z rakiem piersi powinni rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z wybranego leczenia

W przypadku podawania jednocześnie anastrozolu i tamoksyfenu skuteczność i bezpieczeństwo były podobne, jak podczas stosowania samego tamoksyfenu, niezależnie od obecności receptorów hormonów płciowych w guzie. Dokładny mechanizm tłumaczący to zjawisko nie jest znany. Uważa się, że nie jest to związane ze zmniejszeniem stopnia 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	
Wznowa miejscowa lub przerzuty odległe	29 (2,2)	51 (4,0)
Współczynnik ryzyka	0,55	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,35 do 0,87	
Wartość p	0,011	
Przerzuty odległe	22 (1,7)	41 (3,2)
Współczynnik ryzyka	0,52	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,31 do 0,88	
Wartość p	0,015	
Guz pierwotny 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	
Całkowity czas przeżycia	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 hormonów płciowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym anastrozol jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego (biodostępność anastrozolu oceniana jest na 80%). Maksymalne stężenie w surowicy po podaniu doustnym pojedynczej dawki 1 mg anastrozolu występuje po 2 godzinach. Obecność pokarmu zmniejsza nieco szybkość wchłaniania, ale nie wpływa na dostępność biologiczną. Lek wiąże się z białkami osocza w 40%.

Dystrybucja

Stan stacjonarny, czyli ustabilizowane wartości stężenia średniego występuje po ok. 7 dniach terapii, gdzie stężenie anastrozolu w osoczu osiąga 90-95% stężenia w stanie stacjonarnym.

Brak dowodów na zależność parametrów farmakokinetycznych anastrozolu od czasu i dawki.

Metabolizm

U kobiet po menopauzie anastrozol jest w znacznym stopniu metabolizowany, mniej niż 10% dawki wydalone jest w moczu w postaci niezmienionej w ciągu 72 godzin od zażycia.

Anastrozol ulega metabolizmowi na drodze N-dealkilacji, hydroksylacji i glukuronidacji.

Metabolity są wydalone głównie w moczu. Triazol, który jest głównym metabolitem występującym w osoczu i moczu, nie hamuje aktywności aromatazy.

Eliminacja

Anastrozol ulega eliminacji powoli, okres półtrwania w osoczu wynosi 40-50 godzin.

Wydalanie anastrozolu odbywa się głównie w moczu, gdzie 10% dawki po 72 godzinach od zażycia jest w postaci niezmienionej i 60% w postaci metabolitów.

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

Klirens kreatyniny po doustnym podaniu anastrozolu u ochotników ze stabilną marskością wątroby lub niewydolnością nerek mieści się w zakresie wartości obserwowanych u zdrowych ochotników.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

W badaniach toksyczności ostrej u gryzoni średnia śmiertelna dawka anastrozolu podana doustnie wynosiła ponad 100 mg/kg mc./dobę, a podana dootrzewnowo wynosiła 50 mg/kg mc./dobę.

W badaniach toksyczności ostrej na psach średnia doustna dawka śmiertelna wynosiła ponad 45 mg/kg mc./dobę.

Toksyczność przewlekła

Badanie toksyczności przewlekłej po podaniu wielokrotnych dawek anastrozolu przeprowadzono na szczurach i psach. Nie ustalono granicznej dawki niepowodującej działań toksycznych. Po podaniu anastrozolu w dawkach 1 mg/kg/dobę i 3 mg/kg/dobę u psów i 5 mg/kg/dobę u szczurów nie obserwowano zmian zwyrodnieniowych ani istotnej toksyczności.

Mutagenność

W badaniach mutagenności wykazano, że anastrozol nie ma właściwości mutagennych ani klastogennych (nie uszkadza chromosomów).

Toksykologia rozrodu

Doustne podawanie anastrozolu w dawce 1 mg/kg mc./dobę samicom szczurów powodowało wysoki wskaźnik bezpłodności, a podawanie dawki 0,02 mg/kg mc./dobę - rosnące straty w fazie przed implantacją. To działanie występowało po zastosowaniu dawek klinicznych. U człowieka działania takiego nie można wykluczyć. Działanie to było związane z właściwościami farmakologicznymi związku i uległo całkowitemu odwróceniu po 5 tygodniach od wycofania leku.

Doustne podawanie anastrozolu ciężarnym szczurom i królikom w dawkach odpowiednio do 1,0 i 0,2 mg/kg mc./dobę nie wywoływało zmian teratogennych. Zaobserwowane efekty, takie jak: nadmierne powiększanie się łożyska u szczurów i niedonoszenie ciąży u królików, były związane z właściwościami farmakologicznymi związku.

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 zaburzeń zdolności rozrodczych.

Rakotwórczość

W dwuletnim badaniu onkogenności na szczurach wykazano zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby i polipów zrębu macicy u samic i gruczolaków tarczycy u samców tylko po

zastosowaniu dużych dawek (25 mg/kg mc./dobę). Zmiany te wystąpiły po dawkach 100-krotnie większych niż dawki terapeutyczne stosowane u ludzi i w związku z tym uważa się, że nie mają one odniesienia do leczniczego stosowania anastrozolu u pacjentów.

W wyniku dwuletnich badań 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 swoistym dla myszy skutkiem zahamowania aromatazy i nie mają znaczenia klinicznego dla stosowania anastrozolu u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, powidon, sodu glikolan skrobi, magnezu stearynian.
Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek, talk, makrogol 3350, lak glinowy z żółcieniem chinolinową [E104], tlenek żelaza żółty [E172].

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe zawierające 30 tabletek pakowanych w 3 blistry PVC/Al z nadrukiem po 10 sztuk.
Pudełko tekturowe zawierające 28 tabletek pakowanych w pojemnik plastikowy (HDPE) z nakrętką (HDPE).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu leczniczego i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vip pharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
tel.: (+48 22) 679 51 35
fax: (+48 22) 678 92 87
e-mail: vip pharm@vip pharm.com.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10900

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

30.04.2004 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**