

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anastrozole Accord, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg anastrozolu.

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 95,250 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Tabletki powlekane w kolorze białym po złamaną biel, okrągłe, dwuwypukłe, z literami "AHI" wytłoczonymi po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Nie wykazano skuteczności u pacjentek z ujemnym receptorem estrogenowym poza przypadkami wcześniejszej pozytywnej reakcji klinicznej na tamoksyfen.

Leczenie wspomagające wczesnoinwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie z dodatnim receptorem hormonu.

Leczenie wspomagające wczesnej postaci raka piersi u kobiet po menopauzie z dodatnim receptorem hormonu, które przeszły 2-3-letnie leczenie wspomagające tamoksyfenem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku: Jedna tabletki 1 mg przyjmowana doustnie raz na dobę.

Dzieci: Produkt leczniczy Anastrozole Accord nie jest wskazany do stosowania u dzieci ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Niewydolność nerek: Nie zaleca się zmiany dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek

Niewydolność wątroby: Nie zaleca się zmiany dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby.

We wczesnym stadium choroby zalecany czas leczenia wynosi 5 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Anastrozole jest przeciwwskazany w przypadku:

- pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na anastrozol lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.
- kobiet w okresie przed menopauzą.
- kobiet w ciąży lub karmiących piersią.
- pacjentów z umiarkowanym lub poważnym schorzeniem wątroby.

Jednocześnie z Anastrozole Accord nie należy stosować produktów leczniczych, zawierających estrogen, ponieważ neutralizują one farmakologiczne działanie leku. Leczenie towarzyszące tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne zalecenia

Anastrozole Accord nie powinien być stosowany u kobiet w okresie przedmenopauzalnym. Menopauza powinna zostać potwierdzona odpowiednimi badaniami biochemicznymi (poziom hormonu luteinizującego [LH], hormonu folikulotropowego [FSH], i/lub poziom estradiolu u wszystkich pacjentek, co do których istnieją wątpliwości co do ich statusu menopauzalnego. Nie ma danych potwierdzających stosowanie Anastrozole Accord z analogami LHRH.

Należy unikać jednoczesnego stosowania Anastrozole Accord z tamoksyfenem lub terapią estrogenową, ponieważ może to zmniejszyć działanie farmakologiczne Anastrozole Accord (patrz punkt 4.5 i 5.1).

Wpływ na gęstość mineralną kości

Ponieważ Anastrozole Accord obniża poziom estrogenów, może spowodować obniżenie gęstości mineralnej kości, a to w konsekwencji może prowadzić do zwiększonego ryzyka złamań kości (patrz punkt 4.8).

U kobiet z rozpoznaną osteoporozą lub ryzykiem wystąpienia osteoporozy, należy wykonywać na początku leczenia i regularnie podczas jego trwania densytometryczne badanie gęstości mineralnej kości. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie lub profilaktykę osteoporozy, a pacjentki powinny być regularnie poddawane badaniom kontrolnym. Należy rozważyć zastosowanie leków specjalistycznych np. bisfosfonianów które mogą zahamować utratę minerałów spowodowaną stosowaniem produktu Anastrozole Accord u kobiet po menopauzie. (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem Anastrozole Accord u pacjentek z rakiem piersi, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ekspozycja na Anastrozole Accord może być zwiększona u pacjentek z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podając Anastrozole Accord pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Leczenie powinno być oparte na ocenie stosunku korzyści do ryzyka dokonywanej indywidualnie dla każdej pacjentki.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem Anastrozole Accord u pacjentek z rakiem piersi, z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie zwiększa się ekspozycja na anastrozol ($GRF < 30 \text{ ml/min}$, patrz punkt 5.2); należy zachować ostrożność podając Anastrozole Accord pacjentkom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2)

Dzieci i młodzież

Anastrozole Accord nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności działania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

Anastrozol nie powinien być stosowany u chłopców z niedoborem hormonu wzrostu w skojarzeniu z terapią hormonalną. W pilotażowym badaniu klinicznym nie określano skuteczności i bezpieczeństwa działania produktu leczniczego (patrz punkt 5.1). Anastrozol nie powinien być stosowany u dziewcząt z niedoborem hormonu wzrostu w skojarzeniu z terapią hormonalną, ponieważ anastrozol obniża poziom estradiolu we krwi. Brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i osób w wieku dojrzewania.

Nadwrażliwość na laktozę

Ten produkt 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 lekami i inne rodzaje interakcji

Anastrozol hamuje działanie CYPs 1A2, 2C8/9 i 3A4 w badaniach *in vitro*.

Badania kliniczne z zastosowaniem antypiryny i warfaryny wykazały, że anastrozol w dawce 1 mg nie hamował znacząco metabolizmu antypiryny oraz warfaryny (R i S), co wskazuje, że jednoczesne podawanie produktu Anastrozole Accord z innymi produktami leczniczymi nie wydaje się spowodować klinicznie istotnych interakcji lekowych z udziałem izoenzymów CYP. Enzymy biorące udział w metabolizmie anastrozolu nie zostały zidentyfikowane. Cymetydyna – słaby, niespecyficzny inhibitor enzymów CYP – nie wpływa 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 klinicznie istotnych interakcji u pacjentów leczonych Anastrozole Accord i innymi często przepisywanymi produktami leczniczymi. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji z bisfosforanami (patrz punkt 5.1).

Należy unikać jednoczesnego podawania Anastrozole Accord z tamoksyfenem lub lekami zawierającymi estrogeny, ponieważ może to zmniejszyć farmakologiczne działanie leku (patrz punkt 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych na temat stosowania Anastrozole Accord u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Anastrozole Accord jest przeciwwskazany u kobiet w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią.

Brak danych na temat stosowania Anastrozole Accord u kobiet karmiących piersią. Anastrozole Accord jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność
Wpływ stosowania Anastrozole Accord na płodność u ludzi nie był badany. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

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

Anastrozole Accord nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Odnotowano jednak przypadki osłabienia i senności po stosowaniu Anastrozole Accord, należy więc zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu w okresie występowania tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, doniesień po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz zgłoszeń spontanicznych.

Jeżeli nie podano inaczej, kategorie częstości zostały obliczone na podstawie liczby działań niepożądanych występujących w dużym badaniu III fazy przeprowadzonym na grupie 9366 kobiet po menopauzie, chorych na operacyjną postać raka piersi, leczonych uzupełniająco przez 5 lat (anastrozol, tamoksyfen w monoterapii lub stosowane jednocześnie, [badanie ATAC]).

Przedstawiona poniżej lista działań niepożądanych została sklasyfikowana na podstawie częstości występowania danego działania oraz wg klasyfikacji układów i narządów (ang. System Organ Class [SOC]). Częstość występowania zdefiniowano według następującej zasady: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), and bardzo rzadko ($< 1/10,000$). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, wysypka, bóle stawów, sztywność stawów, zapalenie stawów oraz osłabienie.

Tabela 1 Działania niepożądane wg. klasyfikacji układów i narządów oraz częstości

Częstość	Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu
	Zaburzenia ogólne	Osłabienie, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból i sztywność stawów, zapalenie stawów, osteoporoza
	Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu
	Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, głównie lekka lub umiarkowana
Często ($\geq 1/100$ do	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Przerzedzenie włosów (łysienie), zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu

<1/10)		Reakcje alergiczne
	Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu
		Biegunka, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu
	Zaburzenia układu nerwowego	Senność, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, Zespół cieśni nadgarstka*
	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej
	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Krwawienie z pochwy, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu*** Suchość pochwy, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu Hipercholesterolemia, zwykle o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu
Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost gamma-GT i bilirubiny, zapalenie wątroby
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zakleszczające zapalenie ścięgna
Rzadko (<1/10 000)	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień wielopostaciowy, Reakcja anafilaktyczna, zapalenie naczyń krwionośnych skóry (w tym przypadki płamicy Schönleina-Henocha) * *
Nie znana	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół Stevens-Johnsona** Obrzęk naczynioruchowy*

** Przypadki zespołu cieśni nadgarstka odnotowano w badaniach klinicznych u większej liczby pacjentek przyjmujących anastrozol niż u tych przyjmujących tamoksyfen. Jednak większość tych zdarzeń wystąpiła u pacjentek posiadających predyspozycje do tego schorzenia.

**Zapalenie naczyń skórnych i przypadki płamicy Schönleina-Henocha nie były obserwowane u pacjentek w badaniu ATAC, dlatego częstość tego zdarzenia można określić jako 'rzadko' (≥ 0.01% i < 0.1%) w oparciu o najmniej korzystną wartość estymacji punktowej.

***Krwawienie z pochwy odnotowywano często, głównie u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w pierwszych tygodniach kuracji, po zmianie dotychczasowej terapii hormonalnej na leczenie anastrozolem. Jeśli krwawienie się utrzymuje, należy rozważyć dalszą ocenę.

Poniższa tabela przedstawia częstość występowania z góry określonych działań niepożądanych w badaniu ATAC, dla mediany okresu obserwacji 68 miesięcy niezależnie od przyczynowości, u pacjentów, podczas leczenia klinicznego lub do 14 dni po zakończeniu terapii próbnej.

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%)
Ból lub 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	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Złamania kręgosłupa, kości biodrowej lub nadgarstka/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 biodrowej	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Katarakty	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 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%)
Wydzielina z pochwy	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Przypadki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Przypadki choroby zakrzepowo-zatorowej żył głębokich, w tym zatorowość płucna	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Incydenty niedokrwienne naczyń mózgowych	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Rak błony śluzowej macicy	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Podczas przeprowadzanej średnio po upływie 68 miesięcy kontroli odnotowano odsetek złamań na poziomie 22 na 1,000 pacjento-lat w grupie leczonej anastrozolem i 15 na 1,000 pacjento-lat w grupie leczonej tamoksyfenem. Zaobserwowany odsetek złamań w grupie leczonej anastrozolem jest zbliżony do zakresu odnotowanego u zbliżonej wiekowo populacji postmenopauzalnej. Częstość występowania osteoporozy u pacjentek leczonych anastrozolem wynosiła 10,5%, a u pacjentek leczonych tamoksyfenem 7,3%. Nie stwierdzono, czy odsetek złamań i przypadków osteoporozy zaobserwowany u pacjentów ATAC w grupie leczonej anastrozolem odzwierciedla ochronne działanie tamoksyfenu, specyficzne działanie anastrozolu, czy też i jedno i drugie.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia kliniczne w zakresie przypadkowego przedawkowania są ograniczone. W badaniach na zwierzętach stwierdzono niską toksyczność ostrą anastrozolu. Próby kliniczne przeprowadzono dla różnych dawek anastrozolu, do 60 mg w jednej dawce podawanej zdrowym ochotnikom płci męskiej i do 10 mg na dobę podawanych kobietom po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi; te dawki były dobrze tolerowane. Pojedyncza dawka anastrozolu, wywołująca groźne dla życia objawy, nie została określona. Nie ma określonego antidotum na przedawkowanie, leczenie musi być objawowe.

W leczeniu przedawkowania należy uwzględnić możliwość zażycia wielu środków. Można sprowokować wymioty, jeśli pacjent jest przytomny. Dializa może być pomocna, ponieważ

anastrozol nie wiąże się silnie z białkami. Wskazana jest ogólna opieka wspomagająca, w tym częste monitorowanie sygnałów życiowych i dokładna obserwacja pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów, kod ATC: L02B G03

Mechanizm działania i farmakodynamika

Anastrozol jest silnym i wysoce wybiórczym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest wytwarzany głównie poprzez przekształcenie androstenedionu w estron z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy w tkankach obwodowych. Estron jest następnie przekształcany w estradiol. Wykazano, że obniżenie poziomu krążącego estradiolu u kobiet chorych na raka piersi ma pozytywne działanie. U kobiet po menopauzie dobową dawkę 1 mg anastrozolu powodowała supresję estradiolu o ponad 80%, przy zastosowaniu wysoce czułego testu.

Anastrozol nie posiada działania progestogennego, androgennego ani estrogennego.

Dobowa dawka do 10 mg anastrozolu nie ma żadnego wpływu na wydzielanie kortyzolu ani aldosteronu mierzone przed i po standardowym teście hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). Nie jest zatem konieczne stosowanie suplementów kortykoidów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Zaawansowany rak piersi

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

W celu oceny skuteczności anastrozolu w porównaniu z tamoksyfenem jako leku pierwszego rzutu u kobiet w okresie pomenopauzalnym z dodatnim receptorem hormonu estrogenowego lub którego status jest nieznan z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub z przerzutami przeprowadzono dwa podobne, podwójnie ślepe, kontrolne badania (badanie 1033IL i badanie 1033IL/0027). Randomizacji poddano 1,021 pacjentek, którym podawano 1 mg anastrozolu raz na dobę lub 20 mg tamoksyfenu raz na dobę. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi dla obydwu badań były czas do nawrotu guza, odsetek obiektywnych odpowiedzi guza na leczenie i bezpieczeństwo stosowania.

Analiza pierwszorzędowych punktów końcowych, badania 1033IL/0030 wykazała, że anastrozol miał znacząco statystycznie przewagę nad tamoksyfenem w zakresie czasu do nawrotu guza (współczynnik ryzyka (HR) 1.42, 95% przedział ufności (CI) [1.11, 1.82], mediana czasu do nawrotu guza 11.1 i 5.6 miesiąca odpowiednio dla anastrozolu i tamoksyfenu, $p=0.006$), odsetek obiektywnych odpowiedzi guza na leczenie 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 0005) u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, u których nastąpił nawrót choroby po leczeniu tamoksyfenem zarówno zaawansowanego, jak również wczesnego stadium raka piersi.

Randomizacji poddano 764 pacjentek, które przyjmowały pojedynczą dobową dawkę 1 mg lub 10 mg anastrozolu lub 40 mg octanu megestrolu cztery razy na dobę. Pierwszorzędownymi zmiennymi skuteczności były czas do nawrotu i odsetek obiektywnych odpowiedzi. Analizie podlegały również odsetek dłuższych (ponad 24 tygodnie) stabilizacji choroby, odsetek nawrotów oraz przeżywalność. W obydwu badaniach nie stwierdzono istotnych różnic między grupami badanymi w odniesieniu do którejkolwiek z parametrów skuteczności.

Leczenie uzupełniające wczesnego, inwazyjnego raka piersi u pacjentek z dodatnim receptorem dla hormonów płciowych

W dużym badaniu III fazy przeprowadzonym na grupie 9,366 kobiet po menopauzie, od pięciu lat chorych na operacyjną postać raka piersi (patrz poniżej), stwierdzono statystyczną przewagę anastrozolu nad tamoksyfenem w zakresie przeżycia wolnego od choroby. W grupie pacjentek, u których stwierdzono później dodatni receptor hormonu zaobserwowano w zakresie przeżycia wolnego od choroby większą korzyść z leczenia anastrozolem niż tamoksyfenem.

Tabela 3 Zestawienie punktów końcowych w badaniu ATAC : analiza na zakończenie 5-letniego okresu leczenia

Punkty końcowe w ocenie skuteczności	Liczba incydentów (częstość)			
	Populacja ITT		Populacja z dodatnim statusem receptorowym guza	
	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% CI	0,78 do 0,97		0,73 do 0,94	
wartość p	0,0127		0,0049	
Odległe przeżycie wolne od choroby^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Współczynnik ryzyka	0,94		0,93	
dwustronny 95% CI	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% CI	0,70 do 0,90		0,64 do 0,87	
wartość p	0,0005		0,0002	
Czas do nawrotu odległego^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Współczynnik ryzyka	0,86		0,84	
dwustronny 95% CI	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% CI	0,39 do 0,89		0,30 do 0,76	
wartość p	0,0131		0,0018	
Przeżycia ogółem^a	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Współczynnik ryzyka	0,97		0,97	
dwustronny 95% CI	0,85 do 1,12		0,83 do 1,14	
wartość p	0,7142		0,7339	

^a Przeżycie wolne od choroby obejmuje wszystkie incydenty nawrotu i jest określone jako pierwsze wystąpienie nawrotu lokoregionalnego, rozwój pierwotnego raka drugiej piersi, nawrót odległy lub zgon (z jakiegokolwiek przyczyny).

^b Odległe przeżycie wolne od choroby jest określone jako pierwsze wystąpienie nawrotu odległego lub zgon (z jakiegokolwiek przyczyny).

^c Czas do nawrotu jest określany jako pierwsze wystąpienie nawrotu lokoregionalnego, rozwój pierwotnego raka drugiej piersi, nawrót odległy lub zgon spowodowany rakiem piersi.

^d Czas do nawrotu odległego jest określany jako pierwsze wystąpienie nawrotu odległego lub zgon spowodowany rakiem piersi.

^e Liczba (%) pacjentów, którzy zmarli.

Jednoczesne podawanie anastrozolu i tamoksyfenu nie wykazało zwiększenia skuteczności w porównaniu z samym tamoksyfenem 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 wspomagające wczesnego, inwazyjnego raka piersi u pacjentek z pozytywnym receptorem dla hormonu, leczonych wspomagająco tamoksyfenem

W fazie III próby [ABCSG8]) przeprowadzonej w grupie 2,579 kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi o dodatnim receptorze hormonu, które przeszły operację z lub bez radioterapii i bez chemioterapii (patrz poniżej), zmiana leku na anastrozol po 2 latach leczenia wspomagającego tamoksyfenem dawała statystycznie lepsze wyniki w zakresie przeżycia wolnego od choroby niż pozostanie na tamoksyfenie, po kontroli średnio po 24 miesiącach.

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

Punkty końcowe w ocenie skuteczności	Liczba incydentów (częstość)	
	Anastrozol (N=1297)	Tamoksyfen (N=1282)
Przeżycie wolne od choroby	65 (5,0)	93 (7,3)
Współczynnik ryzyka	0,67	
dwustronny 95% CI	0,49 do 0,92	
wartość p	0,014	
Czas do nawrotu	36 (2,8)	66 (5,1)
Współczynnik ryzyka	0,53	
dwustronny 95% CI	0,35 do 0,79	
wartość p	0,002	
Czas do nawrotu odległego	22 (1,7)	41 (3,2)
Współczynnik ryzyka	0,52	
dwustronny 95% CI	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% CI	0,19 do 1,13	

wartość p	0,090	
Przeżycia ogółem	43 (3,3)	45 (3,5)
Współczynnik ryzyka	0,96	
dwustronny 95% CI	0,63 do 1,46	
wartość p	0,840	

Dwie dalsze podobne próby (GABG/ARNO 95 i ITA), w jednej z których pacjentki przeszły operację i chemioterapię oraz łączna analiza ABCSG 8 i GABG/ARNO 95 potwierdziły te wyniki.

Profil bezpieczeństwa anastrozolu w tych 3 badaniach był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa ustalonym dla kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi o dodatnim receptorze hormonu.

Mineralna gęstość kości (*ang. Bone Mineral Density [BMD]*)

Fazę III/IV próby (Badanie nad zastosowaniem anastrozolu z bisfosfonianami -ryzedronianem [*ang. Study of anastrozole with the bisphosphonate risedronate, SABRE*] przeprowadzono w grupie 234 kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi o dodatnim receptorze hormonu, które zostały zakwalifikowane do leczenia produktem leczniczym Anastrozole 1 mg/dobę. Pacjentki zostały przydzielone do grupy niskiego, średniego lub wysokiego ryzyka w zależności od aktualnego ryzyka wystąpienia złamań kości. Podstawowym wskaźnikiem skuteczności była analiza mineralnej gęstości kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa za pomocą metody DEXA. Wszystkim pacjentkom podawano witaminę D oraz wapń. Pacjentki z grupy niskiego ryzyka otrzymywały tylko Anastrozole (N=42), pacjentki z grupy średniego ryzyka były randomizowane do grupy otrzymującej Anastrozole plus 35 mg rizedronianu raz na tydzień (N=77) lub Anastrozole plus placebo (N=77), pacjentki z grupy wysokiego ryzyka otrzymywały Anastrozole plus 35 mg rizedronianu raz na tydzień (N=38). Głównym punktem końcowym badania była zmiana w mineralnej gęstości kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa po 12 miesiącach.

U pacjentek z grupy średniego i wysokiego ryzyka wystąpienia złamań, przyjmujących anastrozol 1 mg/dobę i 35 mg rizedronianu nie zaobserwowano spadku mineralnej gęstości kości (określonej na podstawie analizy mineralnej gęstości kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa za pomocą metody DEXA). Dodatkowo zaobserwowano spadek BMD w grupie pacjentek niskiego ryzyka przyjmujących jedynie anastrozol 1 mg/dobę, spadek nie był statystycznie istotny. Wyniki te miały swoje odzwierciedlenie w drugorzędowej zmiennej, określającej skuteczność na podstawie BMD kości udowej po 12 miesiącach.

Powyższe badania potwierdzają możliwość zastosowania bisfosfonianów w celu zahamowania utraty mineralnej gęstości kości, u kobiet po menopauzie, z wczesnym rakiem piersi, zakwalifikowanych do leczenia anastrozolem.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Anastrozole Accord nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie ustalono skuteczności stosowania produktu leczniczego u dzieci (patrz poniżej). Liczba dzieci leczonych anastrozolem jest zbyt mała aby na jej podstawie móc określić bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego. Brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania anastrozolu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.3).

Europejska Agencja Leków odstąpiła od obowiązku przedstawiania wyników badań, w których anastrozol podawano w jednej lub kilku podgrupach populacji dziecięcej, w leczeniu niskiego wzrostu spowodowanego niedoborem hormonu wzrostu (GHD) testotoksykozy, ginekomastii i zespołu McCune-Albrighta (patrz punkt 4.2).

Niski wzrost spowodowany niedoborem hormonu wzrostu

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu ocenie poddano 52 chłopców w okresie dojrzewania (od 11 do 16 lat włącznie) z GHD, którym przez okres 12 do 36 miesięcy wraz z hormonem wzrostu, podawano anastrozol 1 mg/dobę lub placebo. Tylko 14 pacjentów otrzymujących anastrozol ukończyło badanie.

Dla parametrów takich jak przewidywany wzrost w wieku dorosłym, wzrost, SDS (ang. *Standard deviation score*) wzrostu, tempo wzrostu nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w porównaniu do placebo. Brak końcowych danych dotyczących wzrostu. Mimo, że liczba dzieci leczonych anastrozolem była zbyt mała, aby można było wyciągać wiarygodne wnioski dotyczące bezpieczeństwa terapii, stwierdzono zwiększoną częstość złamań oraz tendencję do spadku mineralnej gęstości kości u pacjentów leczonych anastrozolem w porównaniu do placebo.

Testotoksykoza

W otwartym, nieporównawczym, wieloośrodkowym badaniu oceniano grupę 14 pacjentów płci męskiej (2-9 lat) z rodzinnym przedwczesnym dojrzewaniem męskim, znanym również jako testotoksykoza. Pacjenci leczeni byli anastrozolem w skojarzeniu z bikalutamidem. Głównym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej trwającej 12 miesięcy. Trzynastu z 14 włączonych pacjentów ukończyło 12 miesięczną terapię skojarzoną (dalsze losy jednego pacjenta nie są znane). Nie stwierdzono istotnej różnicy w tempie wzrostu po 12 miesiącach leczenia w stosunku do tempa wzrostu w trakcie 6 miesięcy poprzedzających leczenie.

Ginekomastia

Badanie 0006 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniem w grupie 82 chłopców w wieku dojrzewania (11-18 lat włącznie), z ginekomastią trwającą dłużej niż 12 miesięcy. Pacjenci otrzymywali anastrozol 1 mg/dobę lub placebo przez 6 miesięcy. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w liczbie pacjentów, u których całkowita objętość gruczołów piersiowych spadła o 50% lub więcej po 6 miesięcznej terapii anastrozolem w porównaniu do placebo.

Badanie 0001 było otwartym badaniem farmakokinetycznym z podaniem wielokrotnym anastrozolu w dawce 1 mg/dobę 36 chłopcom w okresie dojrzewania, u których ginekomastia trwała krócej niż 12 miesięcy. Drugorzędowymi celami badania było określenie bezpieczeństwa i skuteczności leku oraz odsetka pacjentów, u których obliczona objętość gruczołów piersiowych spadła w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 50% pomiędzy 1 dniem a 6 miesiącem leczenia. U 56% (20/36) chłopców po 6 miesiącach zaobserwowano zmniejszenie całkowitej objętości piersi o 50% lub więcej.

Zespół McCune-Albrighta

Badanie 0046 było międzynarodowym, wieloośrodkowym otwartym badaniem wstępnym produktu leczniczego Arimidex przeprowadzonym w grupie 28 dziewcząt (2 do ≤ 10 lat) z zespołem McCune-Albrighta (MAS). Głównym celem badania było określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania anastrozolu w dawce 1 mg/dobę u pacjentów z MAS. Skuteczność leczenia została określona na podstawie odsetka pacjentów spełniających określone kryteria odnoszące się do krwawienia z pochwy, wieku kości i tempa wzrostu.

Nie zaobserwowano statystycznie istotnych zmian w częstości występowania krwawień z pochwy w trakcie leczenia anastrozolem. Nie występowały klinicznie istotne zmiany w klasyfikacji Tannera, średniej objętości jajnika i średniej objętości macicy. W trakcie leczenia nie stwierdzono statystycznie istotnej zmiany wieku kostnego w stosunku do zmian zachodzących w stanie

podstawowym. Nastąpił statystycznie istotny ($p<0,05$) spadek tempa wzrostu (cm/rok) pomiędzy okresem poprzedzającym leczenie, a 12 miesiącem terapii oraz pomiędzy okresem poprzedzającym leczenie a drugim półroczem terapii (miesiąc 7 do 12).

5.2 Właściwości farmakodynamiczne

Wchłanianie anastrozolu przebiega szybko, maksymalne stężenie w osoczu występuje zwykle dwie godziny po podaniu (w warunkach na czczo). Eliminacja anastrozolu przebiega wolno, z okresem półtrwania 40-50 godzin. Jedzenie zmniejsza nieco te wskaźniki, ale nie zakres wchłaniania. Niewielka zmiana wskaźnika wchłaniania nie powinna w klinicznie znaczący sposób wpływać na stabilność stężenia w osoczu podczas dawkowania tabletek anastrozolu raz na dobę. Około 90-95% stałego stężenia anastrozolu w osoczu jest osiąganego po 7 dawkach dobowych i kumulacja jest od 3 do 4 razy większa. Nie ma dowodów na zależność właściwości farmakokinetycznych anastrozolu od czasu ani wielkości dawki.

Właściwości farmakokinetyczne anastrozolu są niezależne od wieku kobiet po menopauzie.

Anastrozol wiąże się z białkami tylko w 40%

Anastrozol jest eliminowany powoli a jego okres półtrwania w osoczu wynosi od 40 do 50 godzin. U kobiet po menopauzie anastrozol jest w znacznym stopniu metabolizowany, mniej niż 10% dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 72 godzin od zażycia. Metabolizm anastrozolu następuje poprzez N-dealkilację, hydroksylację i glukuronidację. Metabolity są wydalone głównie z moczem. Główny metabolit w osoczu - triazol, 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 1033IL/0014). Jednak u ochotników ze stabilną marskością wątroby stężenie anastrozolu w osoczu mieściło się w zakresie stężeń obserwowanych u zdrowych osób w innych badaniach. Stężenie anastrozolu w osoczu, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, obserwowane podczas długoterminowych badań skuteczności 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 ($GFR<30\text{ml/min}$) w badaniu 1033IL/0018, z uwagi na fakt, że anastrozol jest eliminowany głównie poprzez metabolizm. Stężenia anastrozolu w osoczu obserwowane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w długotrwałych badaniach skuteczności były podobne do obserwowanych u zdrowych ochotników. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek Anastrozole Accord powinien być stosowany ostrożnie (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci

U chłopców z ginekomastią, występującą w okresie dojrzewania (10-17 lat), anastrozol ulegał szybkiemu wchłanianiu, rozległej dystrybucji oraz powolnej eliminacji z okresem półtrwania wynoszącym około 2 dni. Klirens anastrozolu był niższy u dziewcząt (3 do 10 lat), a ekspozycja na lek wyższa niż u starszych chłopców. U dziewcząt anastrozol był rozlegle dystrybuowany i wydany powoli.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie nieklinicznych danych z konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologii, toksycznością po podaniu wielokrotnych dawek, genotoksyczności, możliwej rakotwórczości, negatywnym wpływem 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 ostrej toksyczności na gryzoniach, średnia dawka śmiertelna anastrozolu wynosiła ponad 100 mg/kg/dobę drogą doustną i ponad 50 mg/kg/dobę drogą wewnątrznaczyniową. W badaniach ostrej toksyczności doustnej na psach, średnia dawka śmiertelna wynosiła ponad 45 mg/kg/dobę.

Toksyczność przewlekła

W badaniach na zwierzętach działania niepożądane były obserwowane tylko po zastosowaniu dużych dawek. Przeprowadzono liczne badania na szczurach i psach. W badaniach toksyczności nie ustalono dla anastrozolu poziomu niepowodującego zmian, ale zmiany obserwowane przy niskich (1 mg/kg/dobę) i średnich (pies 3 mg/kg/dobę, szczur 5 mg/kg/dobę) dawkach były związane z właściwościami farmakologicznymi lub właściwościami - indukującymi enzymy anastrozolu, którym nie towarzyszyły znaczące zmiany toksyczne lub degeneracyjne.

Mutagenność

Badania toksyczności genetycznej anastrozolu wykazują, że nie jest on mutagenem ani klastogenem.

Toksyczność reprodukcyjna

Badania płodności przeprowadzono na odstawionych od piersi matki szczurach płci męskiej, którym przez okres 10 tygodni podawano doustnie, wraz z wodą do picia, 50 mg/l lub 400 mg/l anastrozolu. Średnie stężenia anastrozolu w osoczu wynosiły odpowiednio 44,4 ($\pm 14,7$) ng/ml i 165 (± 90) ng/ml. Obydwie dawki miały negatywny wpływ na wskaźnik kojarzenia się w parę, podczas gdy obniżenie płodności obserwowano tylko w grupie przyjmującej 400 mg/l anastrozolu. Spadek miał charakter przejściowy. Po 9 tygodniowym okresie rekonwalescencji, podczas którego szczurom nie podawano anastrozolu, wszystkie parametry kojarzenia i płodności wróciły do wartości otrzymanych w grupie kontrolnej.

Doustne podawania anastrozolu samicom szczura powodowało częste występowanie niepłodności przy dawce 1 mg/kg/dobę i wzrost utraty zarodków przed zagnieżdżeniem przy dawce 0,02 mg/kg/dobę. Te skutki występowały przy klinicznie znaczących dawkach. Nie można wykluczyć podobnych skutków u człowieka. Te skutki były związane z właściwościami farmakologicznymi związku, były całkowicie odwracalne po 5-tygodniowym okresie zaprzestania podawania leku.

Doustne podawania anastrozolu ciężarnym samicom szczura i królika nie powodowało powstawania ciężkich wad rozwojowych płodu odpowiednio do dawki 1,0 i 0,2 mg/kg/dobę. Obserwowane skutki (powiększenie łożyska u szczurów i poronienie u królików) były związane z właściwościami farmakologicznymi związku.

Wskaźnik przeżycia miotów u szczurów, którym podawano anastrozol w dawce 0,02 mg/kg/dobę i więcej (od 17 dnia ciąży do 22 dnia po porodzie) był niższy od normy. Te skutki były związane z farmakologicznym działaniem związku na przebieg porodu. Nie odnotowano niepożądanych działań na zachowanie ani zdolność reprodukcyjną pierwszego pokolenia potomstwa, którego matki leczono anastrozolem.

Działanie rakotwórcze

Dwuletnie badanie rakotwórczości na szczurach wykazało wzrost liczby przypadków nowotworu wątroby i polipów podścieliskowych macicy u samic oraz gruczolaków tarczycy u samców przy wysokiej dawce (25 mg/kg/dobę). Zmiany te występowały przy dawce, która stanowi 100-

krotność dawki, na jaką podczas terapii narażony jest człowiek, uznaje się, że nie mają one znaczenia klinicznego dla leczenia pacjentów anastrozolem.

Dwuletnie badanie rakotwórczości wykazało powodowanie łagodnych guzów jajnika i zaburzenia zapadalności na nowotwory limforetykularne (mniej mięsaków histiocytarnych u samic i więcej zgonów z powodu chłoniaka). Te zmiany uważa się za specyficzne dla myszy jako skutek hamowania aromatazy i nieznaczące klinicznie dla leczenia pacjentów anastrozolem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Anastrozole Accord, 1 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Powidon K-30

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza E-5

Makrogol 300

Dwutlenek tytanu E171

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

PCW/PVDC/Blister aluminiowy

Wielkość opakowania: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 i 300 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Limited
Sage House,
319 Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex HA1 4HF,
Wielka Brytania

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

15948

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

03.09.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.03.2012