

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anastrozol Jacobsen, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 65,78 mg laktozy w tabletkce powlekanej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym symbolem „A1” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Leczenie uzupełniające wczesnego inwazyjnego 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

Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu Anastrozol Jacobsen u pacjentek dorosłych, w tym w podeszłym wieku, jest jedna tabletka 1 mg raz na dobę.

U pacjentek po menopauzie z wczesnym inwazyjnym rakiem piersi, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego, zaleca się hormonalne leczenie uzupełniające przez 5 lat.

Szczególne grupy pacjentek

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu Anastrozol Jacobsen u dzieci i młodzieży ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentek z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zmiana dawki nie jest zalecana. U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek produkt Anastrozol Jacobsen należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentek z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby zmiana dawki nie jest zalecana. U pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Sposób stosowania

Produkt Anastrozol Jacobsen należy podawać doustnie.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Anastrozol Jacobsen jest przeciwwskazane:

- u kobiet w ciąży lub karmiących piersią
- u pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na anastrozol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Anastrozolu nie należy stosować u kobiet przed menopauzą. W razie wątpliwości dotyczących statusu hormonalnego pacjentki menopauzę należy potwierdzić na podstawie badań biochemicznych (oznaczenie stężenia hormonu luteinizującego [LH], hormonu stymulującego wydzielanie folikulin [FSH] i estradiolu). Nie ma danych, które uzasadniałyby jednoczesne stosowanie anastrozolu z analogami LHRH.

Należy unikać jednoczesnego stosowania tamoksyfenu lub leków zawierających estrogeny z anastrozolem, gdyż może to osłabić jego działanie farmakologiczne (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Wpływ na gęstość mineralną kości

Anastrozol zmniejsza stężenie estrogenów we krwi i może spowodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości, a w konsekwencji zwiększyć ryzyko złamania kości (patrz punkt 4.8).

Kobiety z osteoporozą lub zagrożone jej rozwojem powinny być poddane badaniu gęstości kości metodą densytometryczną 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. Należy rozważyć zastosowanie specjalistycznych leków, np. bisfosfonianów, które mogą zahamować dalszą utratę masy kostnej spowodowaną stosowaniem anastrozolu u kobiet po menopauzie (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano stosowania anastrozolu u pacjentek z rakiem piersi i z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na anastrozol może być zwiększona (patrz punkt 5.2). Podczas stosowania anastrozolu u pacjentek z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2). Leczenie powinno być oparte na ocenie korzyści i ryzyka u każdej pacjentki.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania anastrozolu u pacjentek z rakiem piersi i z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GRF <30ml/min) nie zwiększa się

ekspozycja na anastrozol (patrz punkt 5.2). Podczas stosowania anastrozolu u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania anastrozolu dzieciom i młodzieży, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

Anastrozolu nie należy stosować u chłopców z niedoborem hormonu wzrostu w połączeniu z terapią hormonem wzrostu. W kluczowym badaniu klinicznym nie wykazano skuteczności i nie ustalono bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 5.1). Ponieważ anastrozol zmniejsza stężenie estradiolu, nie wolno go stosować u dziewcząt z niedoborem hormonu wzrostu, jako uzupełnienia leczenia hormonem wzrostu. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży są niedostępne.

Nadwrażliwość na laktozę

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. 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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Anastrozol hamuje w warunkach *in vitro* aktywność izoenzymów CYP1A2, 2C8/9 i 3A4. Badania kliniczne z antypiryną i warfaryną wykazały, że anastrozol w dawce 1mg nie hamował znacząco metabolizmu antypiryny ani R- i S-warfaryny, co wskazuje na małe prawdopodobieństwo istotnych klinicznie interakcji z udziałem izoenzymów układu CYP podczas jednoczesnego podawania anastrozolu i innych produktów leczniczych.

Nie zidentyfikowano enzymów uczestniczących w metabolizmie anastrozolu. Cymetydyna - słaby, niespecyficzny inhibitor izoenzymów CYP, nie wpływa na stężenie anastrozolu w osoczu. Działanie silnych inhibitorów CYP nie jest znane.

Analiza bazy danych z klinicznych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku nie wykazała interakcji u pacjentek otrzymujących jednocześnie anastrozol i inne często stosowane produkty lecznicze. Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji z bisfosfonianami (patrz punkt 5.1).

Należy unikać jednoczesnego stosowania tamoksyfenu lub leków zawierających estrogeny z anastrozolem, gdyż może to osłabić jego działanie farmakologiczne (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania anastrozolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Stosowanie produktu Anastrozol Jacobsen u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania anastrozolu w okresie karmienia piersią. Stosowanie produktu Anastrozol Jacobsen u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie badano wpływu anastrozolu na płodność ludzi. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Anastrozol Jacobsen nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. 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

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane notowane w trakcie badań klinicznych i badań po wprowadzeniu anastrozolu do obrotu lub zgłaszane w raportach spontanicznych. Kategorie częstości określono na podstawie liczby działań niepożądanych notowanych w dużym badaniu III fazy z udziałem 9366 kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi, otrzymujących leczenie uzupełniające przez 5 lat (badanie ATAC: anastrozol, tamoksyfen w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym).

Wymienione niżej działania niepożądane uszeregowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. SOC - System Organ Class). Częstości zdefiniowano następująco: 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 ($< 1/10\ 000$).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, wysypka, ból i sztywność stawów, zapalenie stawów oraz osłabienie.

Tabela 1 Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Jadłowstręt Hipercholesterolemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Senność Zespół cieśni nadgarstka*
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka Wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności gamma-GT i stężenia bilirubiny Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
	Często	Przerzedzenie włosów (łysienie) Reakcje alergiczne
	Niezbyt często	Pokrzywka
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy Reakcja rzekomoanafilaktyczna Zapalenie naczyń skórnych (w tym kilka doniesień o płamicy Schönleina-Henocha)**
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów/sztywność stawów Zapalenie stawów Osteoporoza

	Często	Ból kości
	Niezbyt często	Palec “zatraskujący”
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Suchość błony śluzowej pochwy Krwawienie z jamy macicy***
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Astenia

- * U pacjentek otrzymujących anastrozol w trakcie badań klinicznych częściej notowano przypadki zespołu cieśni nadgarstka niż u pacjentek otrzymujących tamoksyfen. Jednak większość tych przypadków dotyczyła pacjentek z czynnikami ryzyka dla tego schorzenia.
- ** Zapalenia naczyń skórnych i płamicy Schönleina-Henocha nie obserwowano w badaniu ATAC, dlatego ich częstość można uznać za “rzadką” ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$) na podstawie najmniej korzystnej wartości estymacji punktowej.
- *** Często opisywano krwawienia z jamy macicy, głównie u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi podczas pierwszych kilku tygodni po zmianie terapii hormonalnej na leczenie anastrozolem. Jeśli krwawienie takie utrzymuje się, należy rozważyć dodatkowe badanie.

Poniższa tabela przedstawia częstość wstępnie określonych działań niepożądanych obserwowanych w badaniu ATAC po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 68 miesięcy i które niezależnie od przyczyny wystąpiły w trakcie badania i do 14 dni po zakończeniu leczenia w ramach tego badania.

Tabela 2 Wstępnie określone działania niepożądane w badaniu ATAC

Działania niepożądane	Arimidex (n=3092)	Tamoksyfen (n=3094)
Uderzenia gorąca	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Bóle i (lub) sztywność stawów	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Zaburzenia nastroju	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Zmęczenie lub osłabienie	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Nudności i wymioty	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Złamania	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Złamania kręgosłupa, biodra lub nadgarstka/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%)
Krwawienie 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%)
Upławy	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Dowolne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (żylnie) ogółem	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%)

Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 68 miesięcy odsetek złamań obserwowanych w grupach otrzymujących anastrozol i tamoksyfen wynosił, odpowiednio, 22 i 15 na 1000 pacjento-lat. Odsetek złamań obserwowanych w przypadku anastrozolu jest zbliżony do przedziału opisywanego u kobiet po

menopauzie dobranych według wieku. Częstość osteoporozy wynosiła 10,5% u pacjentek leczonych anastrozolem i 7,3% u pacjentek leczonych tamoksyfenem.

Nie ustalono, czy odsetek złamań i osteoporozy obserwowane w badaniu ATAC u pacjentek leczonych anastrozolem odzwierciedlają ochronne działanie tamoksyfenu, swoiste działanie anastrozolu, czy jedno i drugie.

4.9 Przedawkowanie

Kliniczne 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 wielu substancji. Jeśli pacjent jest przytomny, można wywołać wymioty. Dializa może być pomocna, gdyż anastrozol nie jest silnie związany z białkami. Wskazane jest ogólne leczenie podtrzymujące, z uwzględnieniem częstego monitorowania czynności życiowych i uważnej obserwacji stanu pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów.

Kod ATC: L02BG03

Mechanizm działania i działania farmakodynamiczne

Anastrozol jest silnym i wysoce swoistym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest wytwarzany głównie w tkankach obwodowych na drodze przekształcenia androstendionu 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. Za pomocą bardzo czułej metody wykazano, że u kobiet po menopauzie anastrozol w dawce dobowej 1 mg hamuje wytwarzanie estradiolu o ponad 80%.

Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej lub estrogenowej.

Anastrozol w dawkach dobowych do 10 mg nie wpływa na wydzielanie kortyzolu lub aldosteronu, mierzonego przed lub po wykonaniu standardowego testu stymulacji ACTH. Z tego względu podanie kortykosteroidów nie jest konieczne.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczna

Zaawansowany rak piersi

Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie

Przeprowadzono dwa podobnie zaprojektowane, kontrolowane badania kliniczne z podwójnie ślepą próbą (badanie 1033IL/0030 i badanie 1033IL/0027) w celu porównania skuteczności anastrozolu i tamoksyfenu w leczeniu pierwszego rzutu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u pacjentek po menopauzie z potwierdzoną lub nieznaną obecnością receptorów dla hormonów płciowych. Łącznie 1021 pacjentek przydzielono losowo do grupy otrzymującej raz na dobę albo 1 mg anastrozolu, albo 20 mg tamoksyfenu. W obu badaniach pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: czas do progresji guza, odsetek obiektywnych odpowiedzi guza oraz bezpieczeństwo stosowania.

W odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu 1033IL/0030 wykazano statystycznie znaczącą przewagę anastrozolu nad tamoksyfenem w zakresie czasu do progresji guza (współczynnik ryzyka (HR) 1,42; 95% CI [1,11-1,82], mediana czasu do progresji 11,1 miesiąca dla anastrozolu i 5,6 miesiąca dla tamoksyfenu, $p=0,006$), odsetek obiektywnych odpowiedzi guza był podobny dla anastrozolu i tamoksyfenu. W badaniu 1033IL/0027 uzyskano podobny odsetek obiektywnych odpowiedzi guza i czasu do progresji guza dla anastrozolu i tamoksyfenu. Wyniki drugorzędowych punktów końcowych potwierdziły wyniki pierwszorzędowych punktów końcowych. Liczba zgonów podczas leczenia w obu grupach badanych była za mała, aby umożliwić wyciągnięcie wniosków na temat różnic w całkowitym przeżyciu.

Leczenie drugiego rzutu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie

Działanie anastrozolu oceniano w dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych (badanie 0004 i badanie 0005) u pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, u których nastąpiła progresja choroby po leczeniu tamoksyfenem zarówno zaawansowanego, jak i wczesnego raka piersi. Łącznie 764 pacjentki przydzielono losowo do grupy otrzymującej anastrozol w pojedynczej dawce dobowej 1 mg lub 10 mg albo octan megestrolu w dawce 40 mg cztery razy na dobę. Pierwszorzędowymi zmiennymi skuteczności były: czas do progresji choroby i odsetek obiektywnych odpowiedzi. Obliczano również wskaźnik dłuższych (ponad 24-tygodniowych) stabilizacji choroby, wskaźnik progresji i okres przeżycia. Wyniki obu badań nie wykazały znaczących różnic między sposobami leczenia w odniesieniu do parametrów skuteczności.

Leczenie uzupełniające wczesnego inwazyjnego raka piersi u pacjentek z potwierdzoną obecnością receptorów dla hormonów płciowych

W dużym badaniu III fazy, przeprowadzonym u 9366 kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi leczonych przez 5 lat (patrz niżej), anastrozol wykazywał statystyczną przewagę nad tamoksyfenem pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby. Zaobserwowano, że w odniesieniu do czasu przeżycia bez objawów choroby działanie anastrozolu było bardziej korzystne w porównaniu z tamoksyfenem w prospektywnie zdefiniowanej populacji receptorowo dodatniej.

Tabela 3 Podsumowanie punktów końcowych –analiza po zakończeniu 5-letniego leczenia

Punkty końcowe skuteczności	Liczba zdarzeń (częstość)			
	Populacja pacjentek zakwalifikowanych do leczenia (ITT)		Pacjentki z guzem posiadającym receptory 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 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 - 1,06		0,80 - 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% przedział ufności	0,70 - 0,90		0,64 - 0,87	
Wartość p	0,0005		0,0002	
Czas do wznowy odległej^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 - 0,99		0,70 - 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 - 0,89		0,30 - 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 - 1,12		0,83 - 1,14	
Wartość p	0,7142		0,7339	

- ^a Przeżycie wolne od choroby dotyczy wszystkich przypadków nawrotu choroby i jest definiowane jako czas do pierwszego wystąpienia wznowy miejscowej lub regionalnej, nowego guza drugiej piersi, wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).
- ^b Przeżycie wolne od wznowy odległej □ definiowane jest jako czas do wystąpienia pierwszej wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).
- ^c Czas do nawrotu choroby definiowany jest jako czas do wystąpienia pierwszej wznowy miejscowej lub regionalnej, wystąpienia po raz pierwszy raka w drugiej piersi, wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi.
- ^d Czas do wznowy odległej definiowany jest jako czas do wystąpienia wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi.
- ^e Liczba (%) pacjentek, które zmarły.

Jednoczesne podawanie anastrozolu i tamoksyfenu nie było bardziej skuteczne niż stosowanie samego tamoksyfenu zarówno u wszystkich pacjentek, jak i u pacjentek z obecnością receptorów hormonów płciowych w guzie. Grupę leczoną w ten sposób wyłączono z badania.

Porównanie skutków długotrwałego leczenia anastrozolem i tamoksyfenem po zaktualizowanym średnim (mediana) okresie obserwacji wynoszącym 10 lat wykazało zgodność wyników z poprzednimi analizami.

Leczenie uzupełniające wczesnego inwazyjnego raka piersi z obecnością receptorów dla hormonów płciowych u pacjentek otrzymujących pomocniczo tamoksyfen

W badaniu III fazy (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8) przeprowadzonym u 2579 pacjentek po menopauzie, z wczesnym rakiem piersi z receptorami hormonalnymi w guzie, u których zastosowano leczenie operacyjne z radioterapią lub bez radioterapii i bez chemioterapii (patrz niżej) zmiana na anastrozol po 2-letnim leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem była statystycznie korzystniejsza w odniesieniu do czasu przeżycia bez choroby niż kontynuacja leczenia samym tamoksyfenem. Mediana okresu obserwacji wynosiła 24 miesiące.

Tabela 4 Zestawienie punktów końcowych w badaniu ABCSCG 8: podsumowanie wyników

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 - 0,92	
Wartość p	0,014	
Czas do nawrotu choroby	36 (2,8)	66 (5,1)
Współczynnik ryzyka	0,53	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,35 - 0,79	
Wartość p	0,002	
Czas do wznowy odległej	22 (1,7)	41 (3,2)
Współczynnik ryzyka	0,52	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,31 - 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 - 1,13	
Wartość p	0,090	
Całkowite przeżycie	43 (3,3)	45 (3,5)
Współczynnik ryzyka	0,96	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,63 - 1,46	
Wartość p	0,840	

Dwa kolejne podobne badania (GABG/ARNO 95 i ITA), z których w jednym pacjentki leczono wcześniej operacyjnie i otrzymywały chemioterapię, a także łączna analiza badań ABCSG 8 i GABG/ARNO 95, potwierdziły uzyskane poprzednio wyniki.

Profil bezpieczeństwa anastrozolu w tych 3 badaniach był zgodny ze znanym profilem ustalonym u kobiet po menopauzie, z wczesnym rakiem piersi wykazującym receptory dla hormonów płciowych.

Gęstość mineralna kości (ang. Bone Mineral Density, BMD)

W badaniu III/IV fazy (ang. Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate [SABRE]), 234 kobiety po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptora estrogenowego w guzie, u których zaplanowano leczenie anastrozolem w dawce 1 mg/dobę, zostały zakwalifikowane do grupy małego, umiarkowanego lub dużego ryzyka, zgodnie z aktualnym ryzykiem złamańiskoenergetycznych. Pierwszorzędowym parametrem skuteczności była analiza gęstości masy kostnej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa określonej metodą DEXA. Wszystkie pacjentki otrzymywały witaminę D i wapń. Pacjentki z grupy małego ryzyka otrzymywały sam anastrozol (N=42), pacjentki z grupy umiarkowanego ryzyka przydzielono losowo do leczenia anastrozolem i ryzedronianem w dawce 35 mg raz na tydzień (N=77) lub anastrozolem i placebo (N=77), zaś pacjentki z grupy dużego ryzyka otrzymywały anastrozol i ryzedronian w dawce 35 mg raz na tydzień (N=38). Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana gęstości kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w stosunku do wartości początkowych po 12 miesiącach leczenia.

Główna 12-miesięczna analiza wykazała, że u pacjentek z umiarkowanym lub dużym ryzykiem złamańiskoenergetycznych anastrozol w dawce 1 mg/dobę razem z ryzedronianem w dawce 35 mg raz na tydzień nie zmniejszały gęstości masy kostnej (ocenianej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa metodą DEXA). Ponadto nieznamiennie statystycznie zmniejszenie wartości BMD obserwowano w grupie pacjentek z małym ryzykiem złamań, które otrzymywały sam anastrozol w dawce 1 mg/dobę. Wyniki te znalazły odzwierciedlenie w drugorzędowej zmiennej skuteczności dla odchylenia wartości BMD dla całego stawu biodrowego po 12 miesiącach w stosunku do wartości początkowych.

Wyniki badania dowodzą, że stosowanie bisfosfonianów można rozważyć w leczeniu możliwej demineralizacji kości u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, zakwalifikowanych do leczenia anastrozolem.

Dzieci i młodzież

Anastrozol nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie ustalono skuteczności w badanej populacji dzieci i młodzieży (patrz niżej). Liczba leczonych dzieci była zbyt mała, aby można było wyciągnąć wiarygodne wnioski na temat bezpieczeństwa stosowania. Nie są dostępne dane dotyczące możliwego długotrwałego wpływu leczenia anastrozolem u dzieci i młodzieży (patrz także punkt 5.3).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań anastrozolu u jednej lub kilku podgrup pacjentów pediatrycznych z niskim wzrostem na skutek niedoboru hormonu wzrostu (ang. Growth Hormone Deficiency, GHD), testotoksykozą, ginekomastią i zespołem McCune’a-Albrighta (patrz punkt 4.2).

Niski wzrost spowodowany niedoborem hormonu wzrostu

W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, oceniano 52 chłopców w okresie pokwitania (od 11 do 16 lat włącznie) z GHD, otrzymujących przez 12 do

36 miesięcy anastrozol w dawce 1 mg/dobę lub placebo jednocześnie z hormonem wzrostu. Tylko 14 pacjentów otrzymujących anastrozol ukończyło 36-miesięczny okres badania.

W porównaniu z placebo nie zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicy w odniesieniu do takich parametrów, jak przewidywany wzrost w wieku dorosłym, wzrost, odchylenie standardowe wzrostu (ang. height SDS [Standard Deviation Score]) i szybkość wzrastania. Dane o końcowym wzroście nie są dostępne. Wprawdzie liczba leczonych dzieci była zbyt mała, aby wyciągnąć wiarygodne wnioski na temat bezpieczeństwa stosowania, ale w grupie otrzymującej anastrozol odsetek złamań był zwiększony w porównaniu z placebo i obserwowano skłonność do zmniejszenia gęstości mineralnej kości.

Testotoksykoza

W otwartym, nieporównawczym, wieloośrodkowym badaniu oceniano leczenie skojarzone anastrozolem i bikalutamidem u 14 chłopców (w wieku od 2 do 9 lat) z rodzinnym przedwczesnym dojrzewaniem męskim, znanym także jako testotoksykoza. Głównym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania takiego leczenia skojarzonego przez 12 miesięcy. Trzynastu z 14 włączonych do badania pacjentów ukończyło 12-miesięczne leczenie (jednego z pacjentów nie objęto obserwacją po zakończeniu badania). Nie stwierdzono istotnej różnicy w tempie wzrastania po 12 miesiącach leczenia wobec wartości z okresu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania.

Badania nad ginekomastią

Badanie 0006 było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 82 chłopców w okresie dojrzewania (od 11 do 18 lat włącznie) z ginekomastią trwającą dłużej niż 12 miesięcy, otrzymujących przez okres do 6 miesięcy anastrozol w dawce 1 mg/dobę lub placebo. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między liczbą pacjentów, u których po 6 miesiącach stosowania anastrozolu lub placebo zmniejszenie całkowitej masy piersi wyniosło co najmniej 50%.

Badanie 0001 było otwartym badaniem farmakokinetyki anastrozolu podawanego w wielokrotnej dawce 1 mg/dobę, przeprowadzone u 36 chłopców w wieku dojrzewania z ginekomastią trwającą krócej niż 12 miesięcy. Drugorzędowym celem była ocena odsetka pacjentów, u których między 1. dniem a 6. miesiącem badania wyliczona łączna objętość obu piersi zmniejszyła się przynajmniej o 50%, a także ocena tolerancji i bezpieczeństwa. Zmniejszenie łącznej objętości obu piersi po 6 miesiącach o co najmniej 50% zaobserwowano u 56% (20/36) chłopców.

Badanie zespołu McCune'a-Albrighta

Badanie 0046 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, otwartym, poznawczym badaniem anastrozolu u 28 dziewcząt (w wieku od 2 do ≤ 10 lat) z zespołem McCune'a-Albrighta (ang. MAS). Głównym celem była ocena bezpieczeństwa stosowania i skuteczności anastrozolu w dawce 1 mg/dobę u pacjentek z MAS. Skuteczność badanego leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentek spełniających określone kryteria odnoszące się do krwawień z jamy macicy, wieku kostnego i szybkości wzrastania. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie zmiany częstości krwawień w czasie leczenia. Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w skali Tannera, średniej objętości jajników lub średniej objętości macicy. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej zmiany wskaźnika zwiększenia wieku kostnego w czasie leczenia w porównaniu z wartością początkową. Wskaźnik wzrastania (w cm/rok) był znacząco zmniejszony ($p < 0,05$) w stosunku do wartości sprzed leczenia w okresie od 0. do 12. miesiąca oraz w okresie drugich 6 miesięcy (miesiące od 7. do 12.).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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 jeden raz na dobę. Około 90-95% wartości stężenia anastrozolu w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się po 7 dniach, a kumulacja jest 3-4-krotna. Nie dowiedziono zależności parametrów farmakokinetycznych anastrozolu od czasu i dawki.

U kobiet po menopauzie farmakokinetyka anastrozolu nie jest zależna od wieku.

Tylko 40% anastrozolu wiąże się z białkami osocza.

Anastrozol wydalany jest powoli, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 40 do 50 godzin. U kobiet po menopauzie anastrozol jest w znacznym stopniu metabolizowany. Mniej niż 10% dawki wydalone jest w ciągu 72 godzin w moczu w postaci niezmienionej. Metabolizm anastrozolu odbywa się poprzez N-dealkilację, hydroksylację i sprzęganie z kwasem glukuronowym. Metabolity wydalone są głównie w moczu. Triazol, główny metabolit obecny w osoczu, nie hamuje aktywności aromatazy.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Pozorny klirens (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym był o około 30% mniejszy u ochotników ze stabilną marskością wątroby niż w dopasowanej grupie kontrolnej (badanie 1033IL/0014). Jednak u ochotników z marskością wątroby stężenia anastrozolu w osoczu mieściło się w zakresie stężeń obserwowanych w innych badaniach u zdrowych osób. Stężenia anastrozolu w osoczu obserwowane podczas długotrwałych badań skuteczności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby mieściły się w zakresie stężeń obserwowanych u pacjentów bez zaburzeń czynności wątroby.

W badaniu 1033IL/0018 pozorny klirens (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym nie różnił się u ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30ml/min), co było zgodne z faktem, że anastrozol jest eliminowany głównie przez metabolizm. Stężenia anastrozolu w osoczu stwierdzone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek podczas długotrwałych badań skuteczności były w zakresie stężeń obserwowanych u pacjentów bez takich zaburzeń. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek anastrozol należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

U chłopców z ginekomastią w okresie pokwitania (w wieku od 10 do 17 lat) anastrozol był szybko wchłaniany, podlegał rozległej dystrybucji i był powoli wydalany, z okresem półtrwania około 2 dni. Klirens anastrozolu był mniejszy u dziewcząt (w wieku od 3 do 10 lat) niż u starszych chłopców, a ekspozycja większa. U dziewcząt anastrozol był rozległe dystrybuowany i wydalany powoli.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród dla danej populacji nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność po podaniu jednorazowym

W badaniach na zwierzętach toksyczność obserwowano tylko po zastosowaniu dużych dawek. W badaniach toksyczności po podaniu jednorazowym u gryzoni mediana śmiertelnej dawki anastrozolu podawanego doustnie wynosiła ponad 100 mg/kg mc./dobę, a podawanego dootrzewnowo ponad 50 mg/kg mc./dobę. W badaniach toksyczności po podaniu jednorazowym u psów mediana doustnej śmiertelnej dawki wynosiła ponad 45 mg/kg mc./dobę.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniach na zwierzętach działania niepożądane obserwowano tylko po zastosowaniu dużych dawek. Badanie toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek anastrozolu przeprowadzono na szczurach i psach. W badaniach toksyczności nie ustalono granicznych wartości niepowodujących działań toksycznych, ale działania obserwowane po zastosowaniu dawek małych (1 mg/kg mc./dobę) i średnich (u psów 3 mg/kg mc./dobę, u szczurów 5 mg/kg mc./dobę) były związane z właściwościami farmakologicznymi anastrozolu lub indukowaniem przez anastrozol aktywności enzymów. Nie obserwowano istotnej toksyczności ani zmian zwyrodnieniowych.

Genotoksyczność

Badania genotoksyczności wykazały brak działania mutagennego i klastogennego anastrozolu.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniu wpływu na płodność, samcom szczura odstawionym od karmienia przez matki podawano przez 10 tygodni doustnie anastrozol w wodzie do picia w ilości 50 lub 400 mg/l. Średnie zmierzone stężenie w osoczu wynosiło, odpowiednio, 44,4 ($\pm 14,7$) ng/ml i 165 (± 90) ng/ml. W obu grupach obserwowano niekorzystny wpływ na wskaźniki łączenia się w pary, podczas gdy zmniejszenie płodności było widoczne tylko w grupie otrzymującej wodę z anastrozolem w ilości 400 mg/l. Zmniejszenie było przemijające, a po 9 tygodniach od zakończenia leczenia wszystkie parametry dotyczące łączenia się w pary i płodności były zbliżone do wartości w grupie kontrolnej.

Anastrozol podany doustnie samicom szczura w dawce 1 mg/kg mc./dobę powodował dużą częstość niepłodności, a w dawce 0,02 mg/kg mc./dobę zwiększał utratę zarodków przed implantacją. Działanie to występowało po zastosowaniu dawek stosowanych w praktyce klinicznej. Nie można wykluczyć podobnego działania u ludzi. Obserwowane efekty były związane z działaniem farmakologicznym anastrozolu i przemijały całkowicie po 5-tygodniowym okresie odstawiania leku.

Podanie doustne anastrozolu w dawkach do 1 mg/kg mc./dobę ciężarnym samicom szczura i w dawkach 0,2 mg/kg mc./dobę ciężarnym samicom królika nie powodowało działania teratogennego. Obserwowane efekty (zwiększenie wielkości łożyska u szczurów i niepowodzenie ciąży u królików) były związane z działaniem farmakologicznym substancji czynnej.

Współczynnik przeżycia u potomstwa szczurów, którym podawano anastrozol w dawkach 0,02 mg/kg mc./dobę i większych (od 17. dnia ciąży do 22. dnia po urodzeniu) był zmniejszony. Efekt ten był związany z działaniem farmakologicznym leku na przebieg porodu. Nie stwierdzono niepożądanego wpływu na zachowanie lub zdolności reprodukcyjne potomstwa w pierwszym pokoleniu, które można by przypisać podawaniu anastrozolu matkom.

Rakotwórczość

Trwające 2 lata badania działania rakotwórczego wykazało zwiększenie częstości nowotworów wątroby i polipów śluzówki macicy u samic oraz gruczolaków tarczycy u samców po zastosowaniu dużych dawek (25 mg/kg mc./dobę). Zmiany te wystąpiły po dawkach, które powodowały 100-krotnie większą ekspozycję niż uzyskiwana po podaniu dawek leczniczych dla ludzi i uważa się, że nie mają one znaczenia klinicznego dla stosowania anastrozolu u ludzi

W dwuletnich badaniach rakotwórczości u myszy stwierdzono indukcję łagodnych nowotworów jajnika oraz zmianę 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 stosowania anastrozolu u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa typ A

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Hydroksypropyloceluloza

Otoczka tabletki

Opadry II white:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Makrogol 4000
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3 Okres ważności

Blistry: 5 lat
Pojemnik z HDPE: 4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry z folii PVC/aluminium.
Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Pojemnik z HDPE
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/aluminium lub pojemnik z HDPE.
Wielkość opakowań: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego.

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Jacobsen Pharma A/S,
Nørre Havnegade 108,
6400 Sønderborg, Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17947

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

2011-03-11

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2013-01-23

