

21 MAJ 2010

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zolastrol 1 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg anastrozolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Skuteczność nie została potwierdzona u pacjentek z komórkami nowotworowymi bez receptora estrogenowego, chyba że wystąpiła u nich odpowiedź kliniczna na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem.

Leczenie wspomagające wczesnego inwazyjnego raka piersi z receptorem hormonalnym u kobiet po menopauzie ze stwierdzonym w guzie receptorem estrogenowym.

Leczenie wspomagające wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie z guzami ze stwierdzonym receptorem estrogenowym, które wcześniej, przez 2 do 3 lat, otrzymywały leczenie wspomagające tamoksyfenem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjentki dorosłe, w tym w podeszłym wieku: jedna tabletki 1 mg doustnie raz na dobę.

Dzieci: produkt leczniczy nie jest zalecany do stosowania u dzieci.

Zaburzenia czynności nerek: nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby: nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentek z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby.

U pacjentek we wczesnym stadium choroby zaleca się leczenie przez 5 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Zolastrol jest przeciwwskazany w przypadku:

- pacjentek przed menopauzą;
- pacjentek w okresie ciąży lub karmienia piersią;
- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- nie należy prowadzić leczenia produktami leczniczymi estrogenu podczas przyjmowania produktu leczniczego Zolastrol, ponieważ leki te mają przeciwstawne działanie farmakologiczne;
- równoczesnego leczenia tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Zolastrol nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej pacjentów.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących stanu hormonalnego pacjentki, należy wykonać oznaczenie stężenia hormonów w celu potwierdzenia menopauzy.

Brak jest danych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Zolastrol u pacjentek z umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności wątroby lub u pacjentek z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 20 ml/min).

Kobiety ze stwierdzoną osteoporozą lub z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinny poddać się badaniu densytometrycznemu oceniającemu gęstość mineralną kości np. metodą DEXA przed rozpoczęciem leczenia, a następnie regularnie powtarzać badanie podczas leczenia. Jeżeli istnieją wskazania, należy wprowadzić leczenie lub profilaktykę osteoporozy i uważnie ją kontrolować.

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania anastrozolu z analogami LHRH. Poza badaniami klinicznymi nie należy stosować takiego połączenia leków.

Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Zolastrol obniża stężenie estrogenów we krwi, może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Obecnie nie ma dostępnych danych dotyczących skuteczności bifosfonianów w przypadku zmniejszenia gęstości mineralnej kości spowodowanego stosowaniem anastrozolu, ani ich przydatności w profilaktyce.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Każda tabletkowa powlekana zawiera sód w ilości 0,084 – 0,126 mg. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów będących na diecie z kontrolowaną zawartością sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji klinicznych antypiryny i cymetydyny wskazują na małe prawdopodobieństwo, że jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zolastrol z innymi

produktami leczniczymi będzie prowadziło do znaczących klinicznie interakcji za pośrednictwem cytochromu P450.

Anastrozol hamował cytochrom P450 1A2, 2C8/9 i 3A4 *in vitro*, jednak badanie interakcji klinicznej z warfaryną wykazało, że anastrozol w dawce 1 mg nie hamuje znacząco metabolizmu tych substancji, które są metabolizowane przez cytochrom P450. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji pomiędzy difosfonianami anastrozolu.

W analizie danych z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego nie stwierdzono występowania klinicznie znaczących interakcji u pacjentek leczonych anastrozolem jednocześnie z innymi często stosowanymi produktami leczniczymi.

W trakcie leczenia anastrozolem nie należy podawać leków zawierających estrogeny, ponieważ przeciwdziałają one farmakologicznemu działaniu anastrozolu.

Nie należy stosować tamoksyfenu jednocześnie z produktem leczniczym Zolastrol, ponieważ może to prowadzić do obniżenia działania farmakologicznego (patrz punkt 4.3).

4.6 Ciąża i laktacja

Anastrozol jest przeciwwskazany u kobiet w okresie ciąży lub kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania anastrozolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Anastrozol jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży.

Laktacja

Nie wiadomo, czy anastrozol jest wydzielany do mleka matki. Anastrozol jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet karmiących piersią.

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

Jest mało prawdopodobne, że produkt leczniczy Zolastrol zaburza zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Jednak w trakcie stosowania anastrozolu odnotowano przypadki wystąpienia astenii i senności. W związku z tym, jeżeli takie objawy się utrzymują, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były uderzenia krwi do głowy (bardzo często) oraz astenia (często). Reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i reakcje anafilaktyczne występowały bardzo rzadko.

W tym punkcie działania niepożądane zostały określone według następującej częstości:

Bardzo często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
Bardzo rzadko	($< 1/10000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Następujące działania niepożądane były obserwowane w związku ze stosowaniem anastrozolu.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu, zespół cieśni nadgarstka

Niezbyt często: Senność, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Nudności, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu, Biegunka, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu

Niezbyt często: Wymioty, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: osłabienie włosów, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu, wysypka, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu

Bardzo rzadko: Rumień wielopostaciowy, Zespół Stevensa-Johnsona, Reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i anafilaksja

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: Ból/szttywność stawów, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Jadłowstręt, zwykle o niewielkim nasileniu, Hipercholesterolemia, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: Uderzenia gorąca, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Astenia, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Suchość pochwy, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu

Niezbyt często: Krwawienie z pochwy, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu*

*Zgłaszano rzadkie przypadki krwawienia z pochwy, głównie u pacjentek

z zaawansowanym rakiem piersi, obserwowanego w pierwszych tygodniach po zamianie dotychczasowej terapii hormonalnej na anastrozol. Jeśli krwawienie się utrzymuje, należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań.

Produkt leczniczy Zolastrol zmniejsza stężenie estrogenów we krwi, co może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości, zwiększając tym samym u niektórych pacjentów ryzyko złamań kości (patrz punkt 4.4).

W badaniu ATAC porównującego anastrozol do tamoksyfenu, częstość złamań wynosiła 22 na 1000 pacjento-lat i 15 na 1000 pacjento-lat w grupach otrzymujących odpowiednio anastrozol i tamoksyfen, po średnim okresie obserwacji wynoszącym 68 miesięcy. Częstość złamań obserwowana w grupie stosującej anastrozol była zbliżona do częstości obserwowanej u pacjentek po menopauzie w populacjach o podobnym rozkładzie grup wiekowych. Nie określono czy częstość złamań i występowania osteoporozy obserwowana w badaniu ATAC u pacjentów leczonych anastrozolem wskazuje na ochronne działanie tamoksyfenu, swoiste działanie anastrozolu, czy też na oba wymienione działania.

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

Niezbyt często obserwowano przypadki ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$) podwyższonego stężenia gamma-GT i fosfatazy alkalicznej. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego między tymi zmianami a leczeniem.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne dotyczące przypadkowego przedawkowania jest ograniczone. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach anastrozol wykazuje niską toksyczność ostrą. Przeprowadzono badania kliniczne z zastosowaniem różnych dawek anastrozolu, do 60 mg w pojedynczej dawce u zdrowych ochotników płci męskiej, oraz do 10 mg na dobę u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi; dawki te były dobrze tolerowane. Nie ustalono wielkości jednorazowej dawki anastrozolu, która może wywołać objawy zagrażające życiu. Nie ma specyficznego antidotum przy przedawkowaniu i należy stosować leczenie objawowe.

W przypadku przedawkowania należy wziąć pod uwagę możliwość zatrucia wieloma środkami. 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 leczenie podtrzymujące, w tym ściśle monitorowanie objawów życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów
kod ATC: L02B G03 (inhibitory enzymów)

Produkt leczniczy Zolastrol jest silnym i wysoce wybiórczym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest produkowany głównie w tkankach obwodowych na drodze przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron ulega następnie przekształceniu do estradiolu. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi poprawę wywołuje zmniejszenie stężenia estradiolu we krwi. Stosując bardzo czułe testy stwierdzono, że u kobiet po menopauzie stosowanie produktu leczniczego Zolastrol w dawce dobowej wynoszącej 1 mg powoduje zahamowanie wytwarzania estradiolu o ponad 80%.

Produkt leczniczy Zolastrol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej ani estrogenowej.

Dobowe dawki produktu leczniczego Zolastrol do 10 mg nie mają wpływu na wydzielanie kortyzolu ani aldosteronu, zarówno bez, jak i po stymulacji wydzielania przez ACTH. Dlatego też nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów.

Leczenie wspomagające pierwszego rzutu wczesnego raka piersi

W dużym badaniu III fazy z udziałem 9366 pacjentek po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi leczonych przez 5 lat wykazano statystycznie znamienne przewagę leczenia anastrozolem nad leczeniem tamoksyfenem pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby. Jeszcze większą korzyść u chorych otrzymujących anastrozol w porównaniu z tamoksyfenem obserwowano dla tego parametru w populacji pacjentek z potwierdzoną obecnością receptorów hormonów płciowych. Anastrozol w porównaniu z tamoksyfenem statystycznie znamienne przedłużał czas do nawrotu choroby. 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 hormonów płciowych. Anastrozol był znamienne statystycznie lepszy niż tamoksyfen pod względem czasu do wznowy odległej. Częstość występowania raka drugiej piersi u pacjentek stosujących anastrozol była statystycznie mniejsza w porównaniu do stosujących tamoksyfen. Biorąc pod uwagę czas całkowitego przeżycia, po 5 latach leczenia, anastrozol jest przynajmniej tak samo skuteczny jak tamoksyfen. Jednak, z uwagi na wystąpienie niewielkiej liczby zgonów, niezbędna jest dalsza obserwacja, w celu dokładniejszego określenia długoterminowego przeżycia pacjentek stosujących anastrozol w porównaniu do tamoksyfenu. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącego 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 obecnym w guzie receptorem 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 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	
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 do 0,90		0,64 do 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 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 włączając wznowę miejscową lub strefową, nowy rak drugiej piersi, wznowa odległa lub zgon (niezależnie od przyczyny).

^b Przeżycie wolne od wznowy odległej definiuje się jako wystąpienie wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).

^c Czas do nawrotu choroby jest definiowany jako czas do pierwszego wystąpienia wznowy miejscowej lub regionalnej, nowego raka drugiej piersi, wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi.

^d Czas do wznowy odległej jest definiowany jako czas do pierwszego wystąpienia wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi.

^e Liczba chorych (%), 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 jednoczesnego stosowania 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 jeszcze poznany. Uważa się, że nie jest to związane ze zmniejszeniem stopnia zahamowania estradiolu wywołanego stosowaniem produktu leczniczego Zolastrol.

Leczenie wspomagające wczesnego raka piersi dla pacjentek otrzymujących leczenie wspomagające tamoksyfenem.

W badaniu III fazy (ABCSG 8) z udziałem 2579 pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptora hormonów płciowych, które były poddane operacji i otrzymały, lub nie, radioterapię, bez chemioterapii, przejście na anastrozol po 2 latach leczenia wspomagającego tamoksyfenem spowodowało statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby, w porównaniu do tamoksifenu, dla mediany okresu obserwacji 24 miesiące.

Czas do jakiegokolwiek nawrotu, czas do wznowy miejscowej lub odległej oraz czas do wznowy odległej potwierdziły statystyczną przewagę anastrozolu, zgodną z wynikami czasu przeżycia bez choroby. Częstość występowania raka drugiej piersi w dwóch gałęziach leczenia była bardzo niska, z liczebną przewagą dla anastrozolu. Czas całkowitego przeżycia był podobny w obu grupach leczonych.

Punkty końcowe i podsumowanie wyników badania ABCSG 8					
Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii	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% przedział ufności		0,49 do 0,92			
Wartość p		0,014			
Czas do jakiegokolwiek nawrotu	36 (2,8)		66 (5,1)		
Współczynnik ryzyka		0,53			
Dwustronny 95% przedział ufności		0,35 do 0,79			
Wartość p		0,002			
Czas do wznowy miejscowej lub odległej	29 (2,2)		51 (4,0)		
Współczynnik ryzyka		0,55			
Dwustronny 95% przedział ufności		0,35 do 0,87			
Wartość p		0,011			
Czas do wznowy odległej	22 (1,7)		41 (3,2)		
Współczynnik ryzyka		0,52			
Dwustronny 95% przedział ufności		0,31 do			

		0,88	
Wartość p		0,015	
Nowy rak drugiej piersi	7 (0,5)		15 (1,2)
Iloraz szans		0,46	
Dwustronny 95% przedział ufności		0,19 do 1,13	
Wartość p		0,090	
Całkowite przeżycie	43(3,3)		45 (3,5)
Współczynnik ryzyka		0,96	
Dwustronny 95% przedział ufności		0,63 do 1,46	
Wartość p		0,840	

Dalsze podobne badania kliniczne (GABG/ARNO 95 oraz ITA), w jednym z których pacjentki poddane były operacji i otrzymały chemioterapię, oraz łączna analiza badań ABCSG 8 i GABG/ARNO 95, potwierdziły powyższe wyniki.

Profil bezpieczeństwa stosowania anastrozolu w tych trzech badaniach był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa ustalonym u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z potwierdzoną obecnością receptorów hormonów płciowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Anastrozol wchłania się szybko z przewodu pokarmowego a maksymalne stężenie w osoczu występuje zwykle w ciągu 2 godzin od zastosowania (na czczo). Anastrozol jest wydalany powoli, osoczowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 40 do 50 godzin. Pokarm nieznacznie zmniejsza szybkość wchłaniania, ale nie wpływa na stopień wchłaniania. Nie wydaje się, aby niewielkie zmiany szybkości wchłaniania miały znaczący klinicznie wpływ na stężenie anastrozolu w stanie stacjonarnym po podawaniu tabletek produktu leczniczego Zolastrol raz na dobę. Po siedmiu dawkach dobowych stężenie anastrozolu w osoczu osiąga 90 do 95% stężenia w stanie stacjonarnym. Brak danych świadczących, że parametry kinetyczne anastrozolu zależą od wielkości dawki lub czasu podawania preparatu.

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

Nie badano farmakokinetyki anastrozolu u dzieci.

Anastrozol wiąże się z białkami osocza tylko w 40%.

U kobiet po menopauzie anastrozol jest w znacznym stopniu metabolizowany, mniej niż 10% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmięnionej w ciągu 72 godzin od zastosowania. Anastrozol ulega metabolizmowi na drodze N-dealkilacji, hydroksylacji i glukuronidacji. Metabolity są wydalane głównie z moczem. Triazol, który jest głównym metabolitem występującym w osoczu, nie hamuje aktywności aromatazy.

Pozorny klirens anastrozolu po podaniu doustnym u ochotników ze stabilną marskością wątroby lub niewydolnością nerek jest podobny do obserwowanego u zdrowych ochotników.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach toksyczność związana z działaniem farmakodynamicznym była obserwowana jedynie przy dużych dawkach.

Doustne podawanie anastrozolu samicom szczurów wywoływało wysoką częstotliwość występowania bezpłodności przy dawce 1 mg/kg mc./dobę oraz zmniejszenie przeżywalności zarodków przy dawce 0,02 mg/kg mc./dobę. Skutki te występowały przy dawkach odpowiadających dawkom klinicznym. Nie można wykluczyć takiego działania u człowieka. Skutki te były związane z właściwościami farmakologicznymi składnika i całkowicie przemijały po okresie 5 tygodni od zaprzestania stosowania substancji.

Doustne podawanie anastrozolu ciężarnym szczurom w dawce do 1,0 mg/kg mc./dobę oraz królikom w dawce do 0,2 mg/kg mc./dobę nie wywoływało zmian teratogennych. Zaobserwowane zmiany (nadmierne powiększenie się łożyska u szczurów i poronienie u królików) były związane z właściwościami farmakologicznymi produktu.

Przeżycie u potomstwa szczurów, którym podawano anastrozol w dawce co najmniej 0,02 mg/kg mc./dobę było zagrożone. Działanie to było związane z działaniem farmakologicznym produktu w trakcie porodu.

Badania genotoksyczne anastrozolu wykazały, że nie działa on ani mutagennie ani klastogennie.

W badaniach nad karcinogenezą u szczurów obserwowano zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby i polipów śluzówki macicy u samic oraz gruczolaków tarczycy u samców przy dawce 100-krotnie większych niż dawki terapeutyczne stosowane u ludzi. Uważa się, że zmiany te nie mają znaczenia klinicznego.

Dwuletnie badania rakotwórczości na myszach skutkowały indukcją łagodnych nowotworów jajnika i zaburzeniem częstości występowania nowotworów tkanki limfatycznej (mniej mięsaków histiocytowych u samic, ale więcej przypadków zgonów z powodu chłoniaków). Uznano, że zmiany te są specyficznym 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

Sodu glikolan skrobiowy (typ A)

Powidon (E1201), wartość K - 25

Magnezu stearynian (E572)

Otoczka:

Hypromeloza (E464)

Makrogol 6000

Olej z nasion bawełny (uwodorniony)

MINISTERSTWO ZDROWIA

Departament Polityki Lekowej i Farmacji

00-952 Warszawa

ul. Miodowa 15

Skrobia kukurydziana (skrobia modyfikowana)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Okres ważności preparatu Zolastrol wynosi 3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych wymagań

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Al zawierające 14, 20, 28, 30, 84, 98, 100 tabletek umieszczone w pudełkach tekturowych. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BIOGENED S.A.
ul. Pojezierska 99
91-342 Łódź
Polska

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010 -06- 2 3

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15