

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anastralan, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze: jedna tabletki zawiera 65 mg laktozy jednowodnej.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Biała, okrągła tabletki powlekana o średnicy około 6,6 mm.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Skuteczność produktu Anastralan nie została potwierdzona u pacjentek z guzami bez receptora estrogenowego, chyba że obserwowano u nich pozytywną odpowiedź kliniczną na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjentki dorosłe (w tym również w podeszłym wieku):

1 tabletki powlekana (1 mg) doustnie raz na dobę.

Dzieci:

Produkt Anastralan nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Zaburzenia czynności nerek:

Nie zaleca się zmiany dawkowania u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby:

Nie zaleca się zmiany dawkowania u pacjentek z łagodną chorobą wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Anastralan jest przeciwwskazany u:

- pacjentek przed menopauzą,
- pacjentek w ciąży lub karmiących piersią,
- pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 20 ml/min),
- pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi chorobami wątroby,

- pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na anastrozol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,

Podczas leczenia produktem Anastralan nie należy stosować leków zawierających estrogeny, gdyż znoszą jego działanie farmakologiczne.

Jednoczesne leczenie tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Anastralan nie jest zalecany do stosowania u dzieci, ponieważ nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

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

W przypadku wątpliwości dotyczących statusu hormonalnego pacjentki, należy wykonać badania biochemiczne w celu potwierdzenia menopauzy.

Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Anastralan u pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 20 ml/min).

U pacjentek z osteoporozą lub zagrożonych wystąpieniem osteoporozy należy przed rozpoczęciem leczenia, a następnie regularnie w jego trakcie, oceniać gęstość mineralną kości wykonując badania densytometryczne kości (np. metodą DEXA). W przypadku wystąpienia wskazań, należy rozpocząć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i uważnie je monitorować.

Brak dostępnych danych dotyczących jednoczesnego stosowania anastrozolu i analogów LHRH. Poza badaniami klinicznymi nie należy stosować tych leków jednocześnie.

Anastrozol zmniejsza stężenie estrogenu we krwi i może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości, co w konsekwencji może zwiększać ryzyko złamań. U kobiet po menopauzie stosowanie bisfosfonianów może zahamować wywołane przez anastrozol zmniejszanie się gęstości mineralnej kości i można rozważyć ich zastosowanie.

Produkt Anastralan zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania kliniczne z fenazonem i cymetydyną dotyczące interakcji wskazują, że mało prawdopodobne jest, by stosowanie anastrozolu jednocześnie z innymi lekami prowadziło do wystąpienia znaczących klinicznie interakcji, w których pośredniczyłby cytochrom P450.

Analiza danych pochodzących z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania nie dostarcza żadnych dowodów świadczących o występowaniu klinicznie istotnych interakcji u pacjentek leczonych anastrozolem, które jednocześnie przyjmują inne powszechnie przepisywane leki.

Produktu Anastralan nie należy stosować jednocześnie z tamoksyfenem, gdyż może on osłabiać działanie farmakologiczne produktu (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność ciężę i laktację

Produkt Anastralan jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży i laktacji

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby produkt Anastralan zaburzał zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano jednak przypadki występowania osłabienia i senności podczas stosowania anastrozolu. Jeżeli takie objawy utrzymują się, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie liczby zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w dużym badaniu III fazy, w którym uczestniczyło 9366 kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi, leczonych przez 5 lat (badanie ATAC), wyznaczono następujące kategorie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (o ile nie zaznaczono inaczej).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Jadłowstręt, zwykle o niewielkim nasileniu Hipercholesterolemia, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Ból głowy, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Senność, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu Zespół cieśni nadgarstka
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Uderzenia gorąca, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nudności, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Biegunka, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu Wymioty, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferazy alaninowej i asparaginowej
	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Zwiększenie aktywności γ -glutamylotransferazy i stężenia bilirubiny Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Wysypka, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Przerzedzenie włosów (łysienie), zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu Reakcje alergiczne

	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Pokrzywka
	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Rumień wielopostaciowy Reakcja rzekomoanafilaktyczna
	Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	Zespół Stevens-Johnsona** Obrzęk naczynioruchowy**
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Ból/sztywność stawów, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu Zapalenie stawów
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból kości
	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Palec "zatrząskujący"
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Suchość pochwy, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu Krwawienie z pochwy, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Astenia, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu

*Krwawienia z pochwy zgłaszane były często, głównie u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi w trakcie pierwszych tygodni po zamianie dotychczasowej terapii hormonalnej na leczenie anastrozolem. Jeśli krwawienie się przedłuża, należy rozważyć przeprowadzenie dalszej diagnostyki.

** Nie można oszacować na podstawie dostępnych danych.

Ponieważ anastrozol zmniejsza stężenie estrogenu we krwi, może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD), w związku z czym może u niektórych pacjentek zwiększać ryzyko złamań kości (patrz punkt 4.4). W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania wstępnie określonych zdarzeń niepożądanych w badaniu ATAC, które niezależnie od przyczyny zgłaszano u pacjentek w trakcie stosowania badanego sposobu leczenia oraz w okresie do 14 dni od jego odstawienia.

Działanie niepożądane	Anastrozol (n=3092)	Tamoksyfen (n=3094)
Uderzenia gorąca	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Ból/sztywność stawów	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Zaburzenia nastroju	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Zmęczenie/osłabienie	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Nudności i wymioty	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Złamania	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Złamania kręgosłupa, biodra lub nadgarstka/złamania typu Collesa	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Złamania nadgarstka/złamania 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 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%)
Upławy z pochwy	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Jakiegolwiek żyłne incydenty zakrzepowozatorowe	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Incydenty zakrzepowozatorowe dotyczące żył głębokich, w tym zatorowość płucna	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Incydenty niedokrwienne mózgowo-naczyniowe	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Rak endometrium	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Po okresie obserwacji o medianie równej 68 miesięcy częstość występowania złamań w grupie otrzymującej anastrozol wynosiła 22 na 1000 pacjentko-lat, natomiast w grupie otrzymującej tamoksyfen 15 na 1000 pacjentko-lat.

Częstość występowania złamań w grupie stosującej anastrozol była podobna do tej, jaką stwierdzono w dopasowanej pod względem wieku populacji kobiet po menopauzie. Nie określono, czy częstości występowania złamań i osteoporozy, obserwowane w badaniu ATAC u pacjentek leczonych anastrozolem, odzwierciedlają ochronne działanie tamoksyfenu, swoiste działanie anastrozolu, czy też oba wymienione działania.

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

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne w zakresie przypadkowego przedawkowania jest ograniczone.

W badaniach na zwierzętach anastrozol wykazywał niewielką ostrą toksyczność.

Przeprowadzono badania kliniczne różnych dawek anastrozolu — do 60 mg w pojedynczej dawce podawanej zdrowym ochotnikom płci męskiej i do 10 mg na dobę podawanej kobietom po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi; dawki te były dobrze tolerowane. Nie ustalono pojedynczej dawki anastrozolu, która prowadzi do wystąpienia objawów zagrażających życiu.

Nie istnieje swoiste antidotum; w przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe.

W przypadkach przedawkowania należy wziąć pod uwagę możliwość zatrucia wieloma lekami. Jeśli pacjent jest przytomny, można wywołać wymioty.

Ze względu na niewielki stopień wiązania się anastrozolu z białkami, pomocna może być dializa.

Wskazane jest ogólne leczenie podtrzymujące, w tym częste kontrolowanie czynności życiowych oraz ścisła obserwacja pacjentki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów, kod ATC: L02BG03

Anastrozol jest silnym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest wytwarzany głównie na drodze przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy obecnego w tkankach obwodowych. Estron ulega następnie przekształceniu do estradiolu.

Wykazano, że zmniejszenie stężenia krążącego estradiolu przynosi korzystne skutki u kobiet z rakiem piersi. Stosując bardzo czułą metodę oznaczania ilościowego stwierdzono, że u kobiet po menopauzie anastrozol w dawce dobowej 1 mg zmniejszał stężenie estradiolu o ponad 80%.

Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej ani estrogenowej.

Codziennie dawki anastrozolu, do 10 mg, nie wpływają na wydzielanie kortyzolu ani aldosteronu, mierzone przed lub po standardowej próbie ACTH. Z tego względu suplementacja kortykoidów nie jest wymagana.

Dzieci

Anastrozol nie jest zalecany do stosowania u dzieci. Nie określono skuteczności w badanych populacjach dzieci (patrz poniżej). Liczba leczonych dzieci była zbyt mała, aby można było wyciągnąć jakiegokolwiek wiarygodne wnioski na temat bezpieczeństwa stosowania. Brak danych dotyczących potencjalnych odległych skutków leczenia dzieci anastrozolem (patrz punkt 5.3).

Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency) odstąpiła od wymogu dostarczenia wyników badań anastrozolu w jednej lub kilku podgrupach dziewcząt z niskim wzrostem, spowodowanym niedoborem hormonu wzrostu (ang. Growth Hormone Deficiency - GHD), testotoksykozą, ginekomastią i zespołem McCune-Albrighta.

Niski wzrost spowodowany niedoborem hormonu wzrostu

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniu klinicznym oceniono 52 chłopców w okresie pokwitania (w wieku 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 dzieci z grupy otrzymującej anastrozol ukończyło 36 miesięczny okres badania.

Po 3 latach leczenia stwierdzono, że anastrozol statystycznie znamiennie spowalniał dojrzewanie kości u będących w okresie dojrzewania płciowego chłopców leczonych hormonem wzrostu. W porównaniu do placebo, nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic dla takich parametrów związanych ze wzrostem, jak przewidywany wzrost ostateczny, wzrost, wzrost SDS (ang. Standard Deviation Score) i szybkość wzrostu. Nie uzyskano danych dotyczących ostatecznego wzrostu. Chociaż liczba leczonych dzieci była zbyt mała, aby można było wyciągnąć jakiegokolwiek wiarygodne wnioski dotyczące bezpieczeństwa, to w grupie anastrozolu, w porównaniu do placebo, stwierdzono zwiększoną częstość występowania złamań oraz trend w kierunku zmniejszonej gęstości mineralnej kości.

Testotoksykoza

W otwartym, nieporównawczym, wielośrodkowym badaniu oceniono 14 pacjentów płci męskiej (w wieku od 2 do 9 lat) z rodzinnym przedwczesnym dojrzewaniem męskim (nazywanym także testotoksykozą) leczonych jednocześnie anastrozolem i bikalutamidem. Celem pierwszorzędowym badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leczenia skojarzonego w okresie 12 miesięcy. Trzynastu z 14 włączonych pacjentów ukończyło dwunastomiesięczny cykl leczenia skojarzonego (jeden z pacjentów nie odbył pełnego okresu obserwacji). Nie stwierdzono znaczącej różnicy w tempie wzrostu po 12 miesiącach leczenia, w stosunku do tempa wzrostu podczas 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania.

Badania u pacjentów z ginekomastią

Badanie Trial 0006 było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniem klinicznym, w którym uczestniczyło 82 chłopców w okresie pokwitania (w wieku 11 do 18 lat

włącznie) z ginekomastią trwającą od ponad 12 miesięcy, którzy przez okres do 6 miesięcy otrzymywali albo anastrozol w dawce 1 mg/dobę, albo placebo. Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy grupą leczoną anastrozolem w dawce 1 mg a grupą placebo pod względem liczby pacjentów, u których doszło do co najmniej 50% zmniejszenia całkowitej wielkości piersi po 6 miesiącach leczenia.

Badanie Trial 0001 było otwartym badaniem farmakokinetycznym analizującym dawkowanie wielokrotne, w którym 36 chłopcom w okresie pokwitania z ginekomastią trwającą mniej niż 12 miesięcy podawano anastrozol w dawce 1 mg/dobę. Drugorzędowe cele badania obejmowały: określenie odsetka pacjentów ze zmniejszeniem, w stosunku do wartości wyjściowych, obliczonej wielkości ginekomastii (obu piersi łącznie) o co najmniej 50% między 1. dniem a końcem 6. miesiąca badania oraz ocenę tolerancji i bezpieczeństwa leczenia.

W badaniu tym wyodrębniono subpopulację 25 chłopców, w której badano potencjalne korzyści stosowania anastrozolu. Zmniejszenie całkowitej wielkości piersi o co najmniej 50% po 6 miesiącach stwierdzono u 55,6% chłopców za pomocą badania ultradźwiękowego i 77,8% za pomocą badania suwmiarką; dane obserwacyjne - nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników badania.

Badania u pacjentów z zespołem McCune-Albrighta

Badanie Trial 0046 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, otwartym badaniem, w którym anastrozol podawano dziewczętom (w wieku od 2 do 10 lat włącznie) z zespołem McCune-Albrighta. Celem pierwszorzędowym badania było przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania anastrozolu w dawce 1 mg/dobę u pacjentów z zespołem McCune-Albrighta. Skuteczność badanego leczenia analizowano na podstawie odsetka pacjentek spełniających określone kryteria dotyczące krwawienia z pochwy, wieku kostnego i tempa wzrostu.

Podczas leczenia nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian dotyczących częstości dni, w których występowało krwawienie z pochwy. Nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w zakresie wyników w skali Tannera, średniej wielkości jajników czy średniej wielkości macicy. W porównaniu z wartościami początkowymi, w leczonej grupie nie odnotowano statystycznie istotnej zmiany w tempie przyrastania wieku kostnego. Tempo wzrostu (w cm/rok) było znamienne zmniejszone ($p < 0,05$) w stosunku do wartości przed leczeniem w okresie od 0. do 12. miesiąca badania oraz od 7. do 8. miesiąca badania. W grupie pacjentek, u których przed badaniem stwierdzano krwawienia z pochwy, u 28% doszło do zmniejszenia częstości dni z krwawieniem o $\geq 50\%$; u 40% krwawienia ustąpiły w trakcie 6 miesięcy a u 12% w trakcie 12 miesięcy badania.

Ogólna ocena zdarzeń niepożądanych u dzieci w wieku poniżej 18 lat nie daje podstaw do obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania i tolerancji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Anastrozol jest szybko wchłaniany, a maksymalne stężenie w osoczu występuje zwykle w ciągu 2 godzin od zażycia (na czczo). Anastrozol jest wydalany powoli, a okres półtrwania w osoczu wynosi od 40 do 50 godzin. Pokarm nieznacznie zmniejsza szybkość wchłaniania, ale nie wpływa na stopień wchłaniania. Niewielka zmiana tempa wchłaniania nie ma klinicznie istotnego wpływu na stężenie stacjonarne produktu w osoczu przy schemacie dawkowania produktu Anastralan raz na dobę. Po podaniu 7 dawek dobowych, stężenie anastrozolu w osoczu osiągnęło około 90 do 95% stężenia stacjonarnego. Nie ma dowodów, że właściwości farmakokinetyczne anastrozolu zależą od czasu podawania produktu lub jego dawki.

U kobiet po menopauzie właściwości farmakokinetyczne anastrozolu nie zależą od wieku.

U chłopców z ginekomastią w okresie pokwitania anastrozol był szybko wchłaniany, szeroko dystrybuowany i powoli wydalany, a okres półtrwania wynosił u nich około 2 dni. U dziewcząt klirens

anastrozolu był mniejszy, a ekspozycja większa, niż u chłopców. Anastrozol był u nich szeroko dystrybuowany i powoli wydalany, a okres półtrwania wynosił około 0,8 dnia.

Anastrozol tylko w 40% wiąże się z białkami osocza.

U kobiet po menopauzie anastrozol jest w znacznym stopniu metabolizowany; poniżej 10% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem w ciągu 72 godzin od podania. Metabolizm anastrozolu następuje głównie przez N-dealkilację, hydroksylację i glukuronidację. Metabolity są wydalane głównie z moczem. Triazol, będący głównym metabolitem anastrozolu w osoczu, nie hamuje aktywności aromatazy.

U ochotników ze stabilną marskością wątroby lub zaburzeniami czynności nerek klirens pozorny anastrozolu po podaniu doustnym jest podobny do obserwowanego u zdrowych ochotników.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

W badaniach toksyczności ostrej przeprowadzonych u gryzoni średnia dawka śmiertelna anastrozolu podawanego doustnie wynosiła więcej niż 100 mg/kg mc./dobę, a podawanego dootrzewnowo więcej niż 50 mg/kg mc./dobę. W badaniach doustnej toksyczności ostrej przeprowadzonych na psach średnia dawka śmiertelna wynosiła więcej niż 45 mg/kg mc./dobę.

Toksyczność przewlekła

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzono na szczurach i psach. W badaniach toksyczności nie ustalono wielkości dawki, która nie powodowałaby działań toksycznych, jednak objawy występujące po dawkach małych (1 mg/kg mc./dobę) i średnich (3 mg/kg mc./dobę u psów, 5 mg/kg mc./dobę u szczurów) związane były albo z właściwościami farmakologicznymi, albo indukującymi enzymy anastrozolu i nie towarzyszyły im istotne zmiany toksyczne czy zwyrodnieniowe.

Mutagenność

W badaniach genotoksyczności wykazano, że anastrozol nie działa mutagennie ani klastogennie.

Toksyczny wpływ na rozród

W badaniu nad wpływem na płodność, samcom szczura, odstawionym od karmienia przez samice, podawano doustnie (w wodzie do picia) 50 lub 400 mg/l anastrozolu przez 10 tygodni. Średnie stężenia stwierdzone w osoczu wynosiły odpowiednio 44,4 ($\pm 14,7$) ng/ml i 165 (± 90) ng/ml. W obu grupach stwierdzono pogorszenie się wskaźników łączenia się w pary, natomiast zmniejszenie płodności było widoczne tylko w grupie otrzymującej dawkę 400 mg/l. Obie wymienione zmiany były przemijające i po 9 tygodniach od zakończenia leczenia wszystkie parametry dotyczące łączenia się w pary i płodności były podobne do odpowiednich parametrów w grupie kontrolnej.

U samic szczura doustne podawanie anastrozolu w dawce 1 mg/kg mc./dobę powodowało zwiększenie częstości występowania niepłodności, a w dawce 0,02 mg/kg mc./dobę zwiększenie liczby poronień w okresie przedimplantacyjnym. Zmiany te wystąpiły po zastosowaniu dawek istotnych klinicznie. Nie można wykluczyć, że anastrozol może wpływać na rozród u ludzi. Przedstawione zmiany związane były z właściwościami farmakologicznymi anastrozolu i całkowicie ustępowały po 5 tygodniach od odstawienia tego związku.

Doustne podawanie anastrozolu ciężarnym szczurom i królikom, w dawkach odpowiednio do 1 mg/kg mc./dobę i do 0,2 mg/kg mc./dobę, nie powodowało wystąpienia zmian teratogennych. Zmiany które zaobserwowano (powiększenie się łożyska u szczurów i zwiększenie liczby cięż kończących się niepowodzeniem u królików) były związane z właściwościami farmakologicznymi związku.

Przeżywalność potomstwa szczurów, którym podawano anastrozol w dawkach 0,02 mg/kg mc./dobę i więcej (począwszy od 17. dnia ciąży do 22. dnia po porodzie) była zmniejszona. Efekt ten związany był z działaniem farmakologicznym anastrozolu na poród. W pierwszym pokoleniu potomstwa matek szczurów, którym podawano anastrozol, nie zaobserwowano by niekorzystnie wpływał on na zachowanie czy wydajność rozplodową.

Rakotwórczość

W dwuletnim badaniu rakotwórczości przeprowadzonym u szczurów wykazano zwiększenie częstości nowotworów wątroby i polipów zrębu macicy u samic oraz gruczolaków tarczycy u samców tylko po podaniu dużych dawek (25 mg/kg mc./dobę). Zmiany te występowały po zastosowaniu dawek, po których ekspozycja na anastrozol była 100-krotnie większa niż ta, która występuje u ludzi po zastosowaniu dawek terapeutycznych i uważa się, że nie mają one znaczenia klinicznego dla stosowania anastrozolu u ludzi.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości przeprowadzonym u myszy stwierdzono indukcję łagodnych nowotworów jajnika i zmiany w częstości występowania nowotworów tkanki limfatycznej (zmniejszenie liczby mięsaków histiocytarnych u samic oraz zwiększenie liczby zgonów z powodu chłoniaków). Uznano, że zmiany te są swoistym dla myszy skutkiem zahamowania aromatazy i nie mają znaczenia klinicznego dla stosowania anastrozolu u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Powidon K-30

Celuloza mikrokrystaliczna PH 102

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian (E572)

Talk

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 5cp (E464)

Makrogol 400

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/aluminiowe.

Wielkości opakowań: 20, 28, 30, 50, 84, 98, 100 i 300 tabletek w tekturowym pudełku.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-959 Rzeszów
Polska

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

14981

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

21.11.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011 -01- 2 8