

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Egistrozol, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 1 mg anastrozolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 93 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletkę powlekane oznakowane „ANA” i „1” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Egistrozol jest wskazany w:

- leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu;
- leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu;
- leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu, po 2 do 3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Egistrozol u pacjentek dorosłych, w tym w podeszłym wieku, to jedna tabletkę 1 mg doustnie, raz na dobę.

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Egistrozol nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentek z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. W przypadku stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentek z łagodną niewydolnością wątroby. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Egistrozol jest przeznaczony do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Egistrozol jest przeciwwskazany:

- u pacjentek w okresie ciąży i karmienia piersią,
- u pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Egistrozol nie powinien być stosowany u pacjentek przed menopauzą. W przypadku wątpliwości dotyczących stanu hormonalnego pacjentek należy wykonać oznaczenie stężenia hormonów: hormonu luteinizującego (ang. luteinizing hormone – LH), hormonu folikulotropowego (ang. follicle stimulating hormone – FSH) i estradiolu w celu potwierdzenia menopauzy. Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Egistrozol z analogami LHRH.

Należy unikać jednoczesnego stosowania tamoksyfenu lub leków zawierających estrogeny z produktem leczniczym Egistrozol, ponieważ zmniejsza to jego działanie farmakologiczne (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Wpływ na gęstość mineralną kości

Egistrozol powoduje zmniejszenie stężeń estrogenów we krwi i może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Dlatego u niektórych pacjentek może się zwiększyć ryzyko złamań kości (patrz punkt 4.8).

Kobiety z rozpoznaną osteoporozą lub ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinny mieć wykonane badanie densytometryczne kości przed rozpoczęciem leczenia. Badanie to należy regularnie powtarzać podczas leczenia. Jeżeli istnieją wskazania, należy rozpocząć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i regularnie monitorować ich skuteczność. Należy rozważyć zastosowanie swoistych leków, np. bisfosfonianów, które mogą zahamować utratę substancji mineralnych spowodowaną przez stosowanie produktu leczniczego Egistrozol u pacjentek po menopauzie (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Egistrozol nie był badany u pacjentek z rakiem piersi, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentek z niewydolnością wątroby może się zwiększyć ekspozycja na anastrozol (patrz punkt 5.2). Podczas stosowania produktu leczniczego Egistrozol u pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2). Leczenie powinno być oparte na ocenie korzyści i ryzyka u określonej pacjentki.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Egistrozol nie był badany u pacjentek z rakiem piersi, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie zwiększa się ekspozycja na anastrozol (GFR <30 ml/min., patrz punkt 5.2.). U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek produkt leczniczy Egistrozol należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Egistrozol nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1).

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

Nadwrażliwość na laktozę

Egistrozol zawiera laktozę. Lek 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 *in vitro* aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C8/9 i 3A4. Badania kliniczne z fenazonem i warfaryną wykazały, że anastrozol w dawce 1 mg nie hamował znacząco metabolizmu fenazonu oraz R- i S-warfaryny, co wskazuje, że jednoczesne podawanie produktu leczniczego Egistrozol z innymi produktami leczniczymi prawdopodobnie nie spowoduje klinicznie istotnych interakcji lekowych z udziałem izoenzymów CYP.

Enzymy biorące udział w procesie metabolizmu anastrozolu nie zostały zidentyfikowane. Cymetydyna, która jest słabym niespecyficznym inhibitorem izoenzymów CYP, nie ma wpływu 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 interakcji u pacjentek zażywających jednocześnie Egistrozol 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 produktem leczniczym Egistrozol, ponieważ zmniejsza to jego działanie farmakologiczne (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych na temat stosowania anastrozolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Egistrozol jest przeciwwskazany u kobiet w okresie ciąży (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie ma danych na temat stosowania produktu leczniczego Egistrozol w okresie karmienia piersią. Produkt Egistrozol jest przeciwwskazany u kobiet w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Wpływ stosowania anastrozolu na płodność ludzi nie był badany. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Egistrozol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet przyjmujących produkt leczniczy

Egistrozol może wystąpić osłabienie i senność. Jeżeli takie objawy utrzymują się, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych, po wprowadzeniu do obrotu lub raportów spontanicznych. Wyszczególnione kategorie częstości występowania obliczono według działań niepożądanych zaobserwowanych w dużym badaniu 3 fazy (Anastrozole, Tamoxifen Alone or in Combination – ATAC), prowadzonym z udziałem 9 366 pacjentek po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi, leczonych uzupełniająco przez 5 lat (Egistrozol, tamoksyfen w monoterapii lub stosowane jednocześnie).

Wymienione poniżej działania niepożądane są uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. System Organ Class – SOC) i częstością zdefiniowaną następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, pokrzywka, bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów, osłabienie.

Tabela 1 Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz częstości występowania

Działania niepożądane według SOC i częstości występowania		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często Niezbyt często	Anoreksja, hipercholesterolemia Hiperkalcemia (z towarzyszącym zwiększeniem Stężenia parathormonu lub bez)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Senność, zespół cieśni nadgarstka* Zaburzenia czucia (w tym parestezje, utrata smaku i zaburzeń smaku)
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 (AlAT) i aminotransferazy asparaginowej (AspAT) w surowicy
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (gamma-GT) i stężenia bilirubiny w surowicy, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
	Często	Przerzedzenie włosów (łysienie), reakcje alergiczne
	Niezbyt często	Pokrzywka
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy, reakcje anafilaktoidalne, zapalenie naczyń skórnych, w tym przypadki plamicy Henocha i Schönleina**
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa i Johnsona, obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów, osteoporoza
	Często	Bóle kości Bóle mięśni
	Niezbyt często	Palec trzaskający
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Suchość pochwy, krwawienia z pochwy***
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Oslabienie

* Przypadki zespołu cieśni nadgarstka zgłaszane były w większej liczbie u pacjentek przyjmujących anastrozol w trakcie badań klinicznych niż u tych przyjmujących tamoksyfen. Jednak większość tych zdarzeń występowała u pacjentek z możliwymi do zidentyfikowania czynnikami ryzyka tego schorzenia.

** Zapalenie naczyń skórnych i przypadki plamicy Henocha i Schönleina nie były obserwowane u pacjentek w badaniu ATAC, dlatego częstość tego zdarzenia można określić jako „rzadko” ($\geq 0,01\%$, $<0,1\%$) w oparciu o najmniej korzystną wartość estymacji punktowej.

*** Krwawienia z pochwy obserwowano często, zwykle u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, podczas pierwszych kilku tygodni po zmianie terapii wcześniejszej z hormonalnej na terapię anastrozolem. Jeśli krwawienie się przedłuża należy rozważyć zmianę leczenia.

Poniższa tabela przedstawia częstość występowania określonych z góry zdarzeń niepożądanych w badaniu ATAC, po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 68 miesięcy, niezależnie od zależności przyczynowej, zgłaszanych u pacjentek przyjmujących lek badany oraz w okresie do 14 dni po zakończeniu przyjmowania leku badanego.

Tabela 2 Określone z góry 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%)
Bóle i 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 kości	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Złamania kręgosłupa, w okolicy biodrowej lub nadgarstka	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Złamania nadgarstka lub typu Collesa	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Złamania kręgosłupa	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Złamania w okolicy biodrowej	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Zaćma	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Krwawienia z dróg rodnych	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Choroba niedokrwienna serca i naczyń	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Dławica piersiowa	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Zawał mięśnia sercowego	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Zaburzenia dotyczące tętnic wieńcowych	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Niedokrwienie mięśnia sercowego	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Wydzielina z dróg rodnych	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Zdarzenia żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Powikłania zakrzepowo-zatorowe dotyczące żył głębokich w tym zatorowość płucna	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Zdarzenia niedokrwienne mózgu	62 (2,0%)	88 (2,8%)

Rak endometrium	4 (0,2%)	13 (0,6%)
-----------------	----------	-----------

Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 68 miesięcy, częstość złamań w grupie otrzymującej anastrozol i odpowiednio w grupie otrzymującej tamoksyfen wynosiła 22 na 1 000 pacjento-lat i 15 na 1 000 pacjento-lat. Częstość złamań obserwowana w grupie przyjmującej anastrozol była zbliżona do częstości obserwowanej w populacji pacjentek po menopauzie o podobnym rozkładzie grup wiekowych. Częstość występowania osteoporozy wynosiła 10,5% u pacjentek leczonych anastrozolem oraz 7,3% u pacjentek leczonych tamoksyfenem.

Nie ma danych określających, czy częstość złamań i występowania osteoporozy obserwowana w przeprowadzonym badaniu ATAC wśród pacjentek przyjmujących anastrozol wskazuje na ochronne działanie tamoksyfenu, swoiste działanie anastrozolu, czy też oba wymienione działania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Dane kliniczne dotyczące przypadkowego przedawkowania anastrozolu są ograniczone. W badaniach na zwierzętach anastrozol wykazuje niewielką ostrą toksyczność. W badaniach klinicznych stosowano różne dawki leku. U mężczyzn, zdrowych ochotników, podawano do 60 mg jednorazowo, a u kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi 10 mg na dobę. Dawki te były dobrze tolerowane. Nie ustalono jednorazowej dawki anastrozolu, która może wywołać zagrożenie życia. Nie istnieje specyficzna odtrutka dla anastrozolu. W razie przedawkowania należy stosować leczenie objawowe.

W przypadku przedawkowania należy wziąć pod uwagę możliwość zatrucia wieloma substancjami. U osoby przytomnej można wywołać wymioty. Ze względu na niewielki stopień wiązania się anastrozolu z białkami skutecznym sposobem leczenia przedawkowania może być dializa. Należy stosować ogólne leczenie objawowe, w tym często monitorować istotne parametry fizjologiczne i starannie obserwować pacjentkę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści hormonów i leki pokrewne, inhibitory aromatazy, kod ATC: L02B G03

Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

Anastrozol jest silnie działającym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest głównie wytwarzany 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 zmniejszenie stężenia estradiolu we krwi wywołuje poprawę. Stosując bardzo czułe testy stwierdzono, że u kobiet po menopauzie stosowanie anastrozolu w dawce 1 mg na dobę powoduje zahamowanie wytwarzania estradiolu o ponad 80%.

Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej. Anastrozol podawany w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu lub aldosteronu zarówno bez, jak i po stymulacji wydzielania przez ACTH. Dlatego w czasie leczenia anastrozolem nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zaawansowany rak piersi

Leczenie zaawansowanego raka piersi u pacjentek po menopauzie jako leczenie pierwszego rzutu
Dwa podobne badania kliniczne z podwójnie ślełą próbą, z grupą kontrolną, (badanie 1033IL/0030 i badanie 1033IL/0027) prowadzono w celu zbadania skuteczności anastrozolu w porównaniu z tamoksyfenem w leczeniu pierwszego rzutu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u pacjentek po menopauzie z potwierdzoną lub nieznaną obecnością receptorów dla hormonów płciowych. Wszystkie 1 021 pacjentek randomizowano do grupy otrzymującej 1 mg anastrozolu raz na dobę lub 20 mg tamoksyfenu raz na dobę. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w obu badaniach były: czas do nawrotu guza, odsetek obiektywnych odpowiedzi guza i bezpieczeństwo stosowania.

Pod względem pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu 1033IL/0030 wykazano, że anastrozol miał znaczącą statystycznie przewagę nad tamoksyfenem w zakresie czasu do nawrotu guza (wskaźnik hazardu [ang. hazard ratio – HR]) 1,42; 95% przedział ufności (ang. confidence interval – CI) [1,11, 1,82]. Mediana czasu do wznowy wynosiła 11,1 i 5,6 miesięcy odpowiednio w grupie anastrozolu i tamoksyfenu, (p=0,006), odsetek obiektywnych odpowiedzi guza był podobny dla anastrozolu i tamoksyfenu. Badanie 1033IL/0027 wykazało, że w grupach anastrozolu i tamoksyfenu uzyskano 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 badaniach klinicznych z grupą kontrolną (badanie 0004 i badanie 0005) u pacjentek po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi, u których nastąpił nawrót po leczeniu tamoksyfenem zarówno zaawansowanego, jak i wczesnego raka piersi. Wszystkie 764 pacjentek randomizowano do otrzymania pojedynczej dawki dobowej 1 mg lub 10 mg anastrozolu lub octanu megestrolu w dawce 40 mg cztery razy na dobę. Pierwszorzędowymi zmiennymi skuteczności były czas do nawrotu i odsetek obiektywnych odpowiedzi. Odsetek dłuższych (więcej niż 24 tygodnie) stabilizacji choroby, odsetek nawrotów i przeżyć również podlegały analizie. W obu badaniach nie było znaczących różnic między sposobami leczenia w odniesieniu do parametrów skuteczności.

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

W dużym badaniu fazy III z udziałem 9 366 pacjentek po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi leczonych przez 5 lat wykazano statystycznie znamienne przewagę leczenia uzupełniającego anastrozolem nad leczeniem tamoksyfenem pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby. Jeszcze większą korzyść u chorych otrzymujących anastrozol w porównaniu z tamoksyfenem obserwowano dla tego parametru w prospektywnej ocenie populacji pacjentek z potwierdzoną obecnością receptorów dla hormonów płciowych.

Tabela 3 Zestawienie punktów końcowych w badaniu ATAC: analiza po zakończeniu 5-letniego okresu leczenia

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii	Liczba zdarzeń (częstość)			
	Populacja według zamierzonego leczenia (ang. intention-to-treat – ITT)		Pacjentki z guzem z ekspresją receptorów dla hormonów płciowych	
	anastrozol (N=3 125)	tamoksyfen (N=3 116)	anastrozol (N=2 618)	tamoksyfen (N=2 598)
Przeżycie wolne od choroby^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Wskaźnik hazardu	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)
Wskaźnik hazardu	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)
Wskaźnik hazardu	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)
Wskaźnik hazardu	0,86		0,84	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,74 do 0,99		0,70 do 1,00	
Wartość p	0,0427		0,0559	
Pierwotny rak drugiej piersi	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Iloraz szans	0,59		0,47	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,39 do 0,89		0,30 do 0,76	
Wartość p	0,0131		0,0018	
Całkowite przeżycie^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Współczynnik ryzyka	0,97		0,97	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,85 do 1,12		0,83 do 1,14	
Wartość p	0,7142		0,7339	

^a Przeżycie wolne od choroby dotyczy wszystkich przypadków nawrotu choroby w postaci wznowy miejscowej lub regionalnej, nowego guza drugiej piersi, wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).

^b Przeżycie wolne od wznowy dotyczy wystąpienia wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).

^c Czas do nawrotu choroby jest definiowany jako czas do 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 wystąpienia wznowy odległej lub zgonu z powodu raka piersi.

^e Liczba chorych (%), które zmarły.

Jednoczesne podawanie anastrozolu i tamoksyfenu nie wykazało zwiększenia skuteczności w porównaniu z samym tamoksyfenem, zarówno u wszystkich pacjentek, jak i u pacjentek z obecnością receptora dla hormonu w guzie. Grupa leczona w ten sposób została wyłączona z badania.

W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 10 lat w wyniku długotrwałej obserwacji porównawczej skutków leczenia anastrozolem i tamoksyfenem wykazano zgodność wyników z poprzednimi analizami.

Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u pacjentek z potwierdzoną obecnością receptorów dla hormonów płciowych, które wcześniej były leczone tamoksyfenem w leczeniu uzupełniającym

W badaniu fazy III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group – ABCSG 8) z udziałem 2579 pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu, i które zostały poddane zabiegowi chirurgicznemu z następczym napromienianiem lub bez napromieniania, oraz które nie otrzymywały chemioterapii, zmiana leczenia na anastrozol po wcześniejszym, 2-letnim leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem wykazała statystycznie znamienne przewagę pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby, w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem, przy medianie okresu obserwacji 24 miesiące.

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

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii	Liczba zdarzeń (częstość)	
	anastrozol (N=1 297)	tamoksyfen (N=1 282)
Przeżycie wolne od choroby	65 (5,0)	93 (7,3)
Wskaźnik hazardu	0,67	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,49 do 0,92	
Wartość p	0,014	
Czas do nawrotu choroby	36 (2,8)	66 (5,1)
Wskaźnik hazardu	0,53	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,35 do 0,79	
Wartość p	0,002	
Czas do wznowy odległej	22 (1,7)	41 (3,2)
Wskaźnik hazardu	0,52	
Dwustronny 95% przedział ufności	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% przedział ufności	0,19 do 1,13	
Wartość p	0,090	
Przeżycie całkowite	43 (3,3)	45 (3,5)
Wskaźnik hazardu	0,96	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,63 do 1,46	
Wartość p	0,840	

Dwa kolejne, podobne badania (GABG/ARNO 95 i ITA), z których w jednym pacjentki były poddawane zarówno zabiegowi chirurgicznemu jak i chemioterapii, a także łączna analiza badań ABCSG 8 i GABG/ARNO 95, potwierdziły te wyniki.

Profil bezpieczeństwa anastrozolu w tych trzech badaniach był zgodny z obserwowanym wcześniej u pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu.

Gęstość mineralna kości (ang. bone mineral density – BMD)

W badaniu klinicznym III/IV fazy (Badanie nad zastosowaniem anastrozolu z bisfosfonianami - ryzedronianem [ang. *Study of anastrozole with the bisphosphonate risedronate SABRE*]), 234 kobiety po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, z obecnością receptora dla hormonu w guzie, u których zaplanowano leczenie anastrozolem w dawce 1 mg na dobę, zostały zakwalifikowane do grupy małego, umiarkowanego lub dużego ryzyka, według występującego u nich ryzyka złamań niskoenergetycznych. Pierwszorzędowym parametrem skuteczności była analiza gęstości masy kostnej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, przeprowadzona metodą DEXA. Wszystkie pacjentki otrzymywały witaminę D i wapń. Pacjentki w grupie małego ryzyka otrzymywały wyłącznie anastrozol (N=42), pacjentki z grupy umiarkowanego ryzyka były randomizowane do leczenia anastrozolem i ryzedronianem w dawce 35 mg, raz na tydzień (N=77) lub anastrozolem i placebo (N=77), a 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, po 12 miesiącach w stosunku do wartości w chwili rozpoczęcia badania.

Główna analiza po 12 miesiącach wykazała, że u pacjentek ze stwierdzonym wcześniej umiarkowanym do dużego ryzykiem złamań niskoenergetycznych, otrzymujących anastrozol w dawce 1 mg na dobę w połączeniu z ryzedronianem w dawce 35 mg, raz na tydzień, nie wystąpiło zmniejszenie gęstości masy kostnej (oceniane w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, metodą DEXA).

Dodatkowo, nieznamiennie statystycznie zmniejszenie BMD obserwowano w grupie małego ryzyka otrzymującej tylko anastrozol w dawce 1 mg na dobę. Wyniki te były jednakowe dla zmiany od początku badania BMD dla całej okolicy biodrowej, po 12 miesiącach, tj. drugiej zmiennej służącej do oceny skuteczności.

Wyniki badania dowodzą, że stosowanie bisfosfonianów można rozważyć u kobiet po menopauzie, z wczesnym rakiem piersi, u których planowane jest leczenie anastrozolem, w leczeniu możliwej demineralizacji kości.

Dzieci i młodzież

Anastrozol nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie ustalono skuteczności w badanej populacji dzieci i młodzieży (patrz poniżej). Liczba leczonych dzieci była zbyt mała, aby można było wyciągnąć wiarygodne wnioski na temat bezpieczeństwa stosowania. Brak danych

dotyczących możliwego, odległego wpływu leczenia anastrozolem u dzieci i młodzieży (patrz także punkt 5.3).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań z anastrozolem w jednej lub kilku podgrupach pacjentów pediatrycznych z niskim wzrostem, spowodowanym niedoborem hormonu wzrostu (ang. growth hormone deficiency – GHD), testotoksykozą, ginekomastią i zespołem McCune'a i Albrighta (patrz punkt 4.2).

Niski wzrost spowodowany niedoborem hormonu wzrostu

W wielośrodowym badaniu klinicznym z randomizacją, z podwójnie ślełą próbą, oceniono 52 chłopców z GHD, w okresie pokwitania (w wieku 11–16 lat włącznie) leczonych przez 12 do 36 miesięcy anastrozolem, w dawce 1 mg na dobę lub placebo jednocześnie z hormonem wzrostu. Tylko 14 pacjentów otrzymujących anastrozol ukończyło 36 miesięczny okres badania.

Nie zaobserwowano różnicy znamiennej statystycznie w porównaniu do placebo dla takich parametrów wzrostu, jak przewidywany wzrost docelowy, wzrost, wzrost w odniesieniu do wskaźnika odchylenia standardowego (ang. Standard Deviation Score) i szybkość wzrostu. Brak danych o końcowym wzroście. Chociaż liczba leczonych dzieci była zbyt mała, aby wyciągnąć wiarygodne wnioski o bezpieczeństwie, w grupie anastrozolu w porównaniu do placebo odsetek złamań był zwiększony i występował trend zmniejszenia gęstości mineralnej kości.

Testotoksykoza

W otwartym, nieporównawczym, wielośrodowym badaniu oceniono 14 pacjentów płci męskiej (w wieku 2–9 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 na 14 włączonych pacjentów ukończyło 12 miesięcy leczenia skojarzonego (jeden z pacjentów nie zgłosił się na wizytę kontrolną po zakończeniu badania). Nie stwierdzono znaczącej różnicy we wskaźnikach wzrostu po 12 miesiącach leczenia, w odniesieniu do wartości z okresu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania.

Badania nad ginekomastią

Badanie 0006 to randomizowane, wielośrodowe badanie z podwójnie ślełą próbą, z udziałem 82 chłopców w okresie dojrzewania (w wieku od 11 do 18 lat włącznie) z ginekomastią trwającą dłużej niż 12 miesięcy, leczonych anastrozolem przez okres do 6 miesięcy, w dawce 1 mg na dobę lub otrzymujących codziennie placebo. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między liczbą pacjentów, u których zmniejszenie całkowitej masy piersi wyniosło 50% lub więcej po 6 miesiącach leczenia, pomiędzy grupą leczoną anastrozolem i otrzymującą placebo.

Badanie 0001 to otwarte badanie nad właściwościami farmakokinetycznymi anastrozolu w dawce 1 mg na dobę, podawanej wielokrotnie, przeprowadzone z udziałem 36 chłopców w wieku dojrzewania z ginekomastią trwającą krócej niż 12 miesięcy. Drugorzędowym celem było zbadanie odsetka pacjentów, u których doszło do zmniejszenia wyliczonej łącznej objętości obu piersi przynajmniej o 50% a także tolerancja przez pacjentów i bezpieczeństwo. U 56% (20/36) chłopców, którzy ukończyli 6 miesięcy, zaobserwowano zmniejszenie łącznej objętości obu piersi o 50% lub więcej.

Badanie zespołu McCune'a i Albrighta

Badanie 0046 to międzynarodowe, wielośrodowe, otwarte, poznawcze badanie z udziałem 28 dziewcząt (w wieku od 2 do ≤ 10 lat) z zespołem McCune'a i Albrighta (ang. McCune-Albright syndrome – MAS). Pierwszorzędowym celem było zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa anastrozolu w dawce 1 mg na dobę u pacjentów z MAS. Skuteczność badanego leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentek spełniających wcześniej określone kryteria odnoszące się do krwawień z dróg rodnych, wieku kostnego i szybkości wzrostu.

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie zmiany częstości występowania 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 do wartości tego wskaźnika w momencie rozpoczęcia badania. Wskaźnik wzrostu (w cm/rok) był znacząco zmniejszony ($p < 0,05$) w 12. miesiącu w porównaniu okresu sprzed leczenia i w miesiącu 0, a także w okresie drugich 6 miesięcy (miesiące 7. do 12.).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Anastrozol wchłania się szybko z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje zwykle w ciągu 2 godzin od zażycia (na czczo).

Pokarm zmniejsza nieco 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 raz na dobę. Po siedmiu dawkach dobowych stężenie anastrozolu w osoczu osiąga 90%–95% stężenia w stanie stacjonarnym i kumulacja jest trzy- do czterokrotna. Brak danych świadczących, że właściwości farmakokinetyczne anastrozolu zależą od dawki lub czasu podawania leku.

Dystrybucja

Anastrozol wiąże się z białkami osocza w 40%.

Metabolizm

U kobiet po menopauzie anastrozol jest w znacznym stopniu metabolizowany, mniej niż 10% dawki jest wydalane z moczem w postaci nie zmienionej w ciągu 72 godzin od zażycia. 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.

Eliminacja

Anastrozol jest wydalany powoli, a jego okres półtrwania w osoczu wynosi 40 do 50 godzin.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Klirens pozorny (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym miał wartość w przybliżeniu o 30% mniejszą u ochotników ze stabilną marskością wątroby niż w grupie kontrolnej (badanie 1033IL/0014). Jednak, w innych badaniach, u ochotników z marskością wątroby stężenia anastrozolu w osoczu były podobne do obserwowanych u zdrowych ochotników. Stężenia anastrozolu w osoczu obserwowane podczas długoterminowych badań skuteczności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby były nieporównywalne z obserwowanymi u pacjentów bez zaburzeń czynności wątroby.

Klirens pozorny (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym nie różnił się u ochotników z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min) w badaniu 1033IL/0018 zgodnie z faktem, że anastrozol jest eliminowany głównie przez metabolizm. Stężenia anastrozolu w osoczu obserwowane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w długotrwałych badaniach skuteczności były podobne do obserwowanych u zdrowych ochotników. Produkt leczniczy Egistrozol powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

U chłopców w okresie pokwitania (10 do 17 lat) z ginekomastią, anastrozol był szybko wchłaniany, rozlegle dystrybuowany i wydalany powoli, z okresem półtrwania około 2 dni. Klirens anastrozolu był mniejszy u dziewcząt (3 do 10 lat) niż u starszych chłopców, a ekspozycja większa. U dziewcząt anastrozol był rozlegle 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 i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ostra

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

Toksyczność przewlekła

W badaniach na zwierzętach toksyczność była obserwowana tylko po zastosowaniu dużych dawek. Badanie toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek anastrozolu przeprowadzono na szczurach i psach. Nie ustalono granicznego poziomu nie powodującego działań toksycznych. Objawy występujące po dawkach małych (1 mg/kg mc. na dobę) i średnich (u psów 3 mg/kg mc. na dobę, u szczurów 5 mg/kg mc. na dobę) były związane z właściwościami farmakologicznymi anastrozolu lub indukowaniem enzymów. Po podaniu produktu w podanych wyżej dawkach nie obserwowano istotnej toksyczności i zmian zwyrodnieniowych.

Mutagenność

W badaniach toksycznego wpływu na materiał genetyczny wykazano, że anastrozol nie działa mutagennie lub klastogennie.

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 zmierzone stężenie w osoczu wynosiło odpowiednio 44,4 (\pm 14,7) ng/ml i 165 (\pm 90) ng/ml. Wskaźniki łączenia się w pary były niekorzystne w grupach obu dawek, podczas gdy zmniejszenie płodności było wyraźne tylko w grupie otrzymującej dawkę 400 mg/l. Zmniejszenie było przemijające, a wszystkie parametry dotyczące łączenia się w pary i płodności były podobne jak wartości w grupie kontrolnej po okresie 9 tygodni od zakończenia podawania anastrozolu. Doustne podawanie anastrozolu samicom szczurów w dawce do 1,0 mg/kg mc. na dobę powodowało znaczącą niepłodność a po dawce przynajmniej 0,02 mg/kg mc. na dobę zwiększoną utratę zarodków. Działania te obserwowano po dawkach istotnych klinicznie. Nie można wykluczyć wpływu u ludzi. Działania te były zależne od farmakologicznych właściwości leku i całkowicie ustępowały po 5 tygodniach od przerwania stosowania anastrozolu.

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

Przeżycie u potomstwa szczurów, którym podawano anastrozol w dawce co najmniej 0,02 mg/kg mc. na dobę począwszy od 17. dnia ciąży do 22. dnia po porodzie, było zagrożone w związku z działaniem farmakologicznym anastrozolu w trakcie porodu.

W pierwszym pokoleniu potomstwa matek szczurów, którym podawano anastrozol, nie zaobserwowano działań niepożądanych w postaci zaburzeń zachowania lub zaburzenia zdolności rozrodczych.

Rakotwórczość

Wyniki dwuletnich badań rakotwórczości na szczurach wykazują zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby i polipów śluzówki macicy u samic oraz gruczolaków tarczycy u samców tylko po zastosowaniu dużych dawek (25 mg/kg mc. na dobę). Zmiany te

wystąpiły po dawkach 100-krotnie większych niż dawki lecznicze stosowane u ludzi i dlatego uważa się, że nie mają one znaczenia klinicznego u ludzi.

W dwuletnich badaniach rakotwórczości na myszach stwierdzono indukcję łagodnych nowotworów jajnika i zmianę częstości występowania nowotworów tkanki limfatycznej (rzadziej obserwowano u samic mięsaki histiocytarne, ale jednocześnie wykazano zwiększenie liczby zgonów z powodu chłoniaków). Uznano, że zmiany te są specyficznym dla myszy skutkiem zahamowania aromatazy i nie mają znaczenia klinicznego dla stosowania produktu leczniczego u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Powidon (K31) (E1201)

Magnezu stearynian (E572)

Otoczka

Makrogol 400

Hypromeloza (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tekturowe pudełka zawierające blistry z PVC/PE/PVDC/Aluminium po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 i 300 tabletek oraz blistry z przeznaczeniem szpitalnym (PVC/PE/PVDC/Aluminium) zawierające 28, 50, 84, 98, 300 i 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC

H-1106 Keresztúri út 30-38.

Budapest

Węgry

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

Pozwolenie nr 14251

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.12.2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9.01.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.06.2015