

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ansyn, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 1 mg anastrozolu (*Anastrozolum*).

Substancje pomocnicze: każda tabletkę zawiera 93 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym oznaczeniem „ANA” i „1” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Nie potwierdzono skuteczności anastrozolu w przypadku guzów bez receptora estrogenowego, chyba że stwierdzano u pacjentek pozytywną reakcję na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem.
- Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego.
- Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie ze stwierdzoną w guzie obecnością receptora estrogenowego, które otrzymywały tamoksyfen jako leczenie uzupełniające przez okres 2 do 3 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośle pacjentki, w tym w wieku podeszłym

Jedna tabletkę (1 mg) podawana doustnie raz na dobę.

Dzieci

Anastrozol nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci.

Niewydolność nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek.

Niewydolność wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby.

Okres leczenia uzupełniającego wczesnego raka piersi powinien trwać 5 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Anastrozol jest przeciwwskazany u:

- kobiet w okresie przed menopauzą,
- kobiet w ciąży i karmiących piersią,
- pacjentek z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min).

- pacjentek z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby.
- pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na anastrozol lub którykolwiek z pozostałych składników wymienionych w punkcie 6.1.

Podczas leczenia anastrozolem nie należy podawać leków zawierających estrogeny, gdyż mogą one znosić farmakologiczne działanie anastrozolu.

Jednoczesne leczenie tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Anastrozol nie jest wskazany u dzieci, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów w tej grupie wiekowej.

U każdej pacjentki, u której istnieją wątpliwości dotyczące stanu hormonalnego, zaleca się oznaczenie stężenia hormonów w celu potwierdzenia menopauzy.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania anastrozolu u pacjentek z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby oraz ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min).

Kobiety z rozpoznaną osteoporozą lub jej ryzykiem powinny mieć wykonane badanie densytometryczne kości, np. metodą DEXA, przed rozpoczęciem leczenia, a następnie regularnie powtarzane podczas leczenia. Jeżeli są wskazania, należy rozpocząć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i kontrolować ich skuteczność.

Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania anastrozolu i analogów gonadoliberyny (LHRH). Nie należy stosować tych leków jednocześnie, z wyjątkiem badań klinicznych.

Anastrozol zmniejsza stężenie estrogenów w organizmie, może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości. Nie ma obecnie danych wskazujących, by bifosfoniany przeciwdziałały zmniejszeniu gęstości kości spowodowanemu przez anastrozol lub były skuteczne w profilaktyce.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Anastrozol hamował działanie cytochromu P450 1A2, 2C8/9 i 3A4 w badaniach *in vitro*, ale badanie interakcji klinicznych z warfaryną wskazało, że anastrozol w dawce 1 mg nie hamuje znacząco przemian substancji metabolizowanych za pośrednictwem cytochromu P450.

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji między anastrozolem a lekami z grupy bisfosfonianów.

Nie należy jednocześnie stosować anastrozolu i tamoksyfenu, gdyż może on osłabić farmakologiczne działanie anastrozolu (patrz punkt 4.3).

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania anastrozolu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na rozród (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Anastrozol jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

Laktacja

Nie wiadomo czy anastrozol przenika do mleka matek karmiących piersią. Anastrozol jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią.

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

Jest mało prawdopodobne, aby anastrozol zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Niemniej jednak u kobiet zażywających anastrozol notowano przypadki osłabienia i senności. Jeżeli takie objawy się utrzymują, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń.

4.8 Działania niepożądane

Wymienione działania niepożądane stwierdzano bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$), rzadko ($\leq 1/10\ 000$ do $1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$) oraz częstość nieokreślona (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu

Niezbyt często: senność, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności lub biegunka, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu

Niezbyt często: wymioty, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: ścieńczenie włosów oraz wysypka, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i reakcje alergiczne, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka i reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle i sztywność stawów, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu.

Z uwagi na to, że anastrozol zmniejsza stężenie estrogenów w organizmie, może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości, co zwiększa ryzyko złamań u pacjentek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: jadłowstręt, zwykle o niewielkim nasileniu oraz 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: osłabienie, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy oraz fosfatazy zasadowej.

Do tej pory nie ustalono jednak związku przyczynowego tych zmian.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: suchość pochwy, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu

Niezbyt często: krwawienia z pochwy, zwykle o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu.

Krwawienia z pochwy opisywano głównie w pierwszych tygodniach leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, u których zmieniono dotychczasową terapię hormonalną na leczenie anastrozolem. Jeśli krwawienie się przedłuża, należy przeprowadzić badania diagnostyczne.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania wstępnie określonych działań niepożądanych w badaniu ATAC, niezależnie od przyczynowości, zgłaszanych u pacjentek otrzymujących leczenie w ramach badania i do 14 dni po odstawieniu leczenia.

Działanie niepożądane	Anastrozol (n=3092)	Tamoksyfen (n=3094)
Uderzenia gorąca	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Ból/sztynność 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, stawu biodrowego i złamania nadgarstka/Collesa	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Złamania nadgarstka/Collesa	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Złamania kręgosłupa	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Złamania stawu biodrowego	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%)
Wszelkie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe żył	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Zakrzepica 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%)

W grupie anastrozolu i w grupie tamoksyfenu obserwowano odsetek złamań wynoszący odpowiednio 22 na 1000 pacjento-lat i 15 na 1000 pacjento-lat po medianie okresu obserwacji do 68 miesięcy. Obserwowany odsetek złamań w grupie anastrozolu jest podobny do zakresu zgłaszanego w populacjach pacjentek po menopauzie w podobnym przedziale wiekowym. Nie określono, czy odsetki złamań i osteoporozy, obserwowane u pacjentek z badania ATAC leczonych anastrozolem, odzwierciedlają działanie ochronne tamoksyfenu, swoiste działanie anastrozolu, czy działania obu tych leków. Częstość występowania osteoporozy wynosiła 10,5% u pacjentek leczonych anastrozolem i 7,3% u pacjentek leczonych tamoksyfenem.

4.9 Przedawkowanie

Dane kliniczne dotyczące przedawkowania anastrozolu są ograniczone. W badaniach na zwierzętach anastrozol wykazywał niewielką ostrą toksyczność.

W badaniach klinicznych stosowano różne dawki anastrozolu, do 60 mg jednorazowo u zdrowych ochotników płci męskiej i do 10 mg na dobę u kobiet w okresie pomenopauzalnym z zaawansowanym rakiem piersi; dawki te były dobrze tolerowane. Nie ustalono wielkości dawki jednorazowej 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 związkami. Pierwsze czynności wymagają zastosowania szybkiej eliminacji połączonej substancji poprzez płukania żołądka, a następnie podanie węgla aktywowanego lub też podanie samego węgla aktywowanego.

Ze względu na niewielki stopień wiązania się anastrozolu z białkami skutecznym sposobem leczenia przedawkowania może być dializa. Wskazane jest ogólne leczenie podtrzymujące czynności życiowe, w tym częste monitorowanie istotnych parametrów fizjologicznych i ścisła obserwacja pacjentki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory enzymów, kod ATC: L02B G03

Anastrozol jest silnym i swoistym niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

U kobiet po menopauzie, estradiol jest wytwarzany w tkankach obwodowych poprzez konwersję androstendionu do estronu przy udziale kompleksu aromatazy. Estron jest następnie przekształcany w estradiol. Wykazano, że zmniejszenie stężenia krążącego estradiolu działa korzystnie u kobiet z rakiem piersi.

Stosując bardzo czułe testy stwierdzono, że u kobiet po menopauzie podanie 1 mg anastrozolu na dobę powoduje zahamowanie wytwarzania estradiolu o ponad 80%.

Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej.

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

Podstawowe leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi

W dużym badaniu III fazy prowadzonym z udziałem 9366 kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi leczonych przez okres 5 lat wykazano, że działanie anastrozolu jest statystycznie lepsze niż działanie tamoksyfenu pod względem przeżycia wolnego od choroby. Większą skalę korzyści obserwowano w grupie anastrozolu w porównaniu do tamoksyfenu w przypadku populacji z dodatnim prospektywnie określonym receptorem hormonu. Anastrozol był statystycznie lepszy niż tamoksyfen w zakresie czasu do nawrotu choroby. Różnica była jeszcze większa niż w zakresie przeżycia wolnego od choroby w przypadku populacji pacjentek zgodnej z intencją leczenia (ITT) i populacji z dodatnim receptorem hormonu. Anastrozol był statystycznie lepszy niż tamoksyfen w zakresie czasu do wystąpienia przerzutów odległych. Częstość występowania raka drugiej piersi była statystycznie mniejsza w przypadkach leczenia anastrozolem w porównaniu do tamoksyfenu. Po 5 latach leczenia anastrozol był przynajmniej tak samo skuteczny, jak tamoksyfen w zakresie całkowitego przeżycia. Jednak w związku z małym odsetkiem zgonów wymagany jest dodatkowy okres kontrolny w celu bardziej precyzyjnego określenia długoterminowego przeżycia w grupie anastrozolu w porównaniu do tamoksyfenu. Biorąc pod uwagę średni okres kontrolny wynoszący (mediana) zaledwie 68 miesięcy, pacjentki z badania ATAC nie ukończyły dostatecznego okresu kontroli po 5 latach leczenia, który umożliwiłby porównanie długoterminowych działań po zakończeniu leczenia anastrozolem w porównaniu do tamoksyfenu.

Podsumowanie punktów końcowych badania ATAC: analiza ukończenia 5-letniego leczenia				
Punkty końcowe skuteczności	Liczba przypadków (częstość)			
	Populacja pacjentek zgodna z intencją leczenia		Pacjentki z guzem z obecnością receptora hormonu	
	anastrozol (n=3125)	tamoksyfen (n=3116)	anastrozol (n=2618)	tamoksyfen (n=2598)
Przeżycie wolne od	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Współczynnik ryzyka	0,87		0,83	
2-stronny 95% przedział ufności	od 0,78 do 0,97		od 0,73 do 0,94	
Wartość p	0,0127		0,0049	
Przeżycie bez przerzutu odległego ^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Współczynnik ryzyka	0,94		0,93	
2-stronny 95% przedział ufności	0,83 to 1,06		0,80 to 1,07	
Wartość p	0,2850		0,2838	
Nawrót ^c choroby ^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Współczynnik ryzyka	0,79		0,74	
2-stronny 95% przedział ufności	0,70 to 0,90		0,64 to 0,87	
Wartość p	0,0005		0,0002	
Wystąpienie przerzutów odległych ^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Współczynnik ryzyka	0,86		0,84	
2-stronny 95% przedział ufności	0,74 to 0,99		0,70 to 1,00	
Wartość p	0,0427		0,0559	
Rak pierwotny drugiej piersi	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Iloraz szans	0,59		0,47	
2-stronny 95% przedział ufności	od 0,39 do 0,89		od 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	
2-stronny 95% przedział ufności	0,85 to 1,12		od 0,83 do 1,14	
Wartość p	0,7142		0,7339	

^a Przeżycie wolne od choroby obejmuje wszystkie przypadki nawrotów i jest określone jako pierwszy nawrót miejscowy/lokalny, nowy rak drugiej piersi, nawrót z przerzutem odległym lub zgon (z dowolnej przyczyny).

^b Przeżycie bez przerzutu odległego jest określane jako pierwsze pojawienie się przerzutu odległego lub zgon (z dowolnej przyczyny).

^c Nawrót choroby jest określony jako pierwszy nawrót miejscowy/lokalny, nowy rak drugiej piersi, nawrót z przerzutem odległym lub zgon w związku z rakiem piersi,

^d Wystąpienie przerzutów odległych jest określane jako pierwsze pojawienie się przerzutu lub zgon w związku z rakiem piersi.

^e Liczba (%) pacjentek, które zmarły.

Podobnie, jak w przypadku wszystkich decyzji dotyczących leczenia, pacjentki z rakiem piersi i ich lekarze powinni ocenić względne korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

W przypadku leczenia skojarzonego anastrozolem i tamoksyfenem skuteczność i bezpieczeństwo były podobne do stosowania tamoksyfenu w monoterapii, niezależnie od statusu receptora hormonu. Dokładny mechanizm takiego działania nie został wyjaśniony. Nie wydaje się jednak, by było to spowodowane zmniejszeniem hamującego działania anastrozolu na wytwarzanie estradiolu.

Leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u pacjentek stosujących wcześniej tamoksyfen jako leczenie uzupełniające

Podczas badania III fazy (ABCSG 8) u 2579 pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z dodatnim receptorem hormonu w guzie, które były poddane operacji z radioterapią lub bez radioterapii i bez chemioterapii, zastąpiono po 2 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfen anastrozolem. Uzyskano statystycznie lepsze wyniki w zakresie przeżycia wolnego od choroby w porównaniu do grupy nadal leczonej tamoksyfenem po średnim okresie kontrolnym wynoszącym 24 miesiące (mediana).

Czas do nawrotu choroby, czas do wznowy lokalnej lub przerzutu odległego albo samego przerzutu odległego potwierdziły statystyczną przewagę anastrozolu, podobnie jak wyniki dotyczące całkowitego czasu przeżycia. Częstość występowania raka pierwotnego drugiej piersi była bardzo mała w dwóch ramionach badania z liczbową przewagą anastrozolu. Całkowite przeżycie było podobne w obu grupach leczenia.

Podsumowanie punktów końcowych i wyników badania ABCSG 8		
Punkty końcowe skuteczności	Liczba przypadków (częstość)	
	anastrozol (n=1297)	tamoksyfen (n=1282)
Przeżycie wolne od choroby	65 (5,0)	93 (7,3)
Współczynnik ryzyka	0,67	
2-stronny 95% przedział ufności	od 0,49 do 0,92	
Wartość p	0,014	
Nawrót choroby	36 (2,8)	66 (5,1)
Współczynnik ryzyka	0,53	
2-stronny 95% przedział ufności	od 0,35 do 0,79	
Wartość p	0,002	
Wystąpienie wznowy miejscowej lub przerzutu odległego	29 (2,2)	51 (4,0)
Współczynnik ryzyka	0,55	
2-stronny 95% przedział ufności	od 0,35 do 0,87	
Wartość p	0,011	
Wystąpienie przerzutu odległego	22 (1,7)	41 (3,2)
Współczynnik ryzyka	0,52	
2-stronny 95% przedział ufności	od 0,31 do 0,88	
Wartość p	0,015	
Rak pierwotny drugiej piersi	7 (0,5)	15 (1,2)
Iloraz szans	0,46	
2-stronny 95% przedział ufności	od 0,19 do 1,13	

Wartość p	0,090	
Całkowite przeżycie	43 (3,3)	45 (3,5)
Współczynnik ryzyka	0,96	
2-stronny 95% przedział ufności	od 0,63 do 1,46	
Wartość p	0,840	

Powyższe wyniki zostały potwierdzone w dwóch podobnych badaniach (GABG/ARNO 95 i ITA), a także w zbiorczej analizie badań ABCSG 8 i GABG/ARNO 95. W jednym z badań pacjentki poddawano operacji i chemioterapii. Profil bezpieczeństwa anastrozolu w tych trzech badaniach był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa ustalonym u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi i dodatnim receptorem hormonu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka anastrozolu nie zależy od wieku kobiety po menopauzie.

Nie badano farmakokinetyki u dzieci.

Wchłanianie

Anastrozol jest szybko wchłaniany i maksymalne stężenie w osoczu występuje zwykle w ciągu 2 godzin od zażycia (na czczo) produktu.

Obecność pokarmu zmniejsza nieco szybkość wchłaniania, ale nie wpływa na jego stopień. Nie wydaje się, aby niewielkie zmiany szybkości wchłaniania miały znaczący klinicznie wpływ na stężenie w stanie stacjonarnym podawanego raz na dobę produktu Ansyn 1 mg. Po siedmiu dawkach dobowych stężenie anastrozolu w osoczu osiąga 90-95% stężenia w stanie stacjonarnym. Brak danych świadczących, że kinetyka anastrozolu zależy od czasu podawania leku lub dawki.

Dystrybucja

Anastrozol wiąże się z białkami osocza w 40%.

Metabolizm

U kobiet po menopauzie anastrozol jest w znacznym stopniu metabolizowany, mniej niż 10% dawki wydalą się z moczem w postaci niezmienionej 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.

Wydalanie

Anastrozol jest powoli eliminowany, okres półtrwania w osoczu wynosi od 40 do 50 godzin.

Klirens anastrozolu po doustnym podaniu u ochotników ze stabilną marskością wątroby lub zaburzeniami czynności nerek mieści się w zakresie wartości obserwowanych u zdrowych ochotników.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach toksyczność związaną z działaniem farmakodynamicznym obserwowano wyłącznie w przypadku dużych dawek.

Działania niepożądane obserwowano w badaniach rozrodu (zmniejszona liczba żywych ciąży i odwracalna bezpłodność), co wiąże się z farmakologicznym działaniem leku. Margines bezpieczeństwa jest dostateczny w porównaniu z dawkami terapeutycznymi stosowanymi u ludzi.

Nie obserwowano działań teratogennych u szczurów i królików.

Badania toksyczności genetycznej anastrozolu nie wykazały działania mutagennego ani klastogennego.

W wyniku badań rakotwórczości przeprowadzonych u szczurów wykazano zwiększenie częstości nowotworów wątroby i polipów zrębu macicy u samic i gruczolaków tarczycy u samców tylko po zastosowaniu dawek 100-krotnie większych niż dawki lecznicze stosowane u ludzi. Takich zmian nie uważa się za klinicznie znamienne.

W wyniku dwuletnich badań onkogenności u myszy stwierdzono indukcję łagodnych nowotworów jajnika i zmianę w częstości nowotworów tkanki limfatycznej (rzadziej obserwowano u samic mięsaki histiocytowe, ale jednocześnie wykazano zwiększenie liczby zgonów z powodu chłoniaków). Uznano, że zmiany te są swoistym dla myszy skutkiem zahamowania aromatazy i nie mają znaczenia klinicznego dla stosowania produktu 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

Makrogl 400
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Íslandia

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

Pozwolenie Nr

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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**