

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symanastrol, 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.

Biała, okrągła, dwuwypukła tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Nie wykazano skuteczności anastrozolu u pacjentek z komórkami nowotworowymi bez receptora estrogenowego, chyba że wystąpiła u nich odpowiedź kliniczna na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem.

Wspomagające leczenie wczesnego inwazyjnego raka piersi z receptorem hormonalnym u kobiet po menopauzie.

Wspomagające leczenie wczesnego raka piersi z receptorem hormonalnym u kobiet po menopauzie, które przez 2 do 3 lat otrzymywały leczenie uzupełniające tamoksyfenem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dzieci: nie jest zalecane stosowanie u dzieci.

Zaburzenia czynności nerek: nie jest zalecana zmiana dawkowania u pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby: nie jest zalecana zmiana dawkowania u pacjentek z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby.

We wczesnym stadium choroby zaleca się leczenie przez 5 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Symanastrol jest przeciwwskazany :

- u kobiet przed menopauzą;

- u kobiet w ciąży lub karmiących piersią;
- w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- leki zawierające estrogen nie powinny być stosowane jednocześnie z anastrozolem, gdyż mogłyby przeciwdziałać jego działaniu farmakologicznemu;
- podczas jednoczesnego leczenia tamoksyfenem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Symanastrol nie jest wskazany do stosowania u dzieci *i młodzieży*, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku w tej grupie pacjentów.

W razie wątpliwości dotyczących stanu hormonalnego pacjentki, należy potwierdzić menopauzę biochemicznie.

Nie ma danych potwierdzających bezpieczeństwo stosowania produktu Symanastrol u pacjentek z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby oraz ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 20 ml/min).

Kobiety z osteoporozą lub z ryzykiem wystąpienia osteoporozy, powinny mieć wykonane badanie densytometryczne oceniające gęstość mineralną kości, (np. metodą DEXA) w chwili rozpoczęcia leczenia a następnie w regularnych odstępach. Jeżeli istnieją wskazania, należy wprowadzić leczenie lub profilaktykę osteoporozy i uważnie ją kontrolować.

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania anastrozolu z analogami LHRH. Nie należy stosować tych leków jednocześnie, z wyjątkiem badań klinicznych.

Symanastrol zmniejsza stężenie estrogenów we krwi i dlatego może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Obecnie nie ma odpowiednich danych pokazujących skuteczność bifosfonianów w przypadku zmniejszenia gęstości mineralnej kości spowodowanego przez anastrozol lub ich przydatność w profilaktyce.

Ten produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi chorobami nietolerancji galaktozy, niedoborem laktazy typu Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Każda tabletkę powlekana zawiera sód w zakresie od 0,084 mg do 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 kliniczne z antypiryną i cymetydyną dotyczące interakcji nie wskazują, aby stosowanie anastrozolu z innymi lekami prowadziło do znaczących klinicznie interakcji za pośrednictwem cytochromu P450.

Anastrozol hamował cytochrom P450 1A2, 2C8/9 i 3A4 *in vitro*, ale badanie kliniczne dotyczące interakcji 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 anastrozolem i bifosfonianami.

Analiza danych bezpieczeństwa z bazy badań klinicznych pacjentów leczonych anastrozolem, nie wykazała interakcji o znaczeniu klinicznym z produktami leczniczymi, powszechnie zapisywanymi.

Nie należy stosować leków zawierających estrogeny jednocześnie z anastrozolem ponieważ mogłyby one antagonizować farmakologiczne działanie anastrozolu.

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

4.6 Cięża i laktacja

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

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania anastrozolu u pacjentek w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane. Anastrozol jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży.

Laktacja

Nie wiadomo, czy anastrozol jest wydzielany do mleka matki. 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 produkt leczniczy Symanastrol zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Jednakże w trakcie stosowania anastrozolu odnotowano osłabienie i senność, i jeśli takie objawy się utrzymują, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

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

W tej części działania niepożądane są określone następująco:

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 przedstawiono w kolejności od najbardziej groźnych.

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/sztwywność 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: osłabienie, 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*

*Krwawienie z pochwy występowało niezbyt często, głównie w pierwszych tygodniach leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi po zmianie dotychczasowej terapii hormonalnej na leczenie anastrozolem. Jeśli krwawienie się utrzymuje, należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań.

Symanastrol zmniejsza stężenie estrogenów krążących i dlatego może spowodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości u niektórych pacjentek, zwiększając tym samym ryzyko złamań (patrz punkt 4.4).

W badaniu ATAC porównującym anastrozol z tamoksyfenem, częstość złamań wynosiła 22 na 1000 pacjentko-lat i 15 na 1000 pacjentko-lat w grupach otrzymujących odpowiednio anastrozol i tamoksyfen, dla mediany okresu obserwacji 68 miesięcy. Częstość złamań obserwowana w grupie stosującej anastrozol jest podobna 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 działania.

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

Niezbyt często ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$) opisywano podwyższone 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 na zwierzętach anastrozol wykazywał niewielką 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 jednorazowej dawki anastrozolu, która może wywołać objawy zagrażające życiu. Nie ma swoistego antidotum przy przedawkowaniu i leczenie musi być objawowe.

W przypadku przedawkowania należy rozważyć możliwość zatrucia wieloma środkami. U osoby przytomnej można wywołać wymioty. Może być pomocna dializa, ponieważ anastrozol w niewielkim stopniu wiąże się z białkami. Wskazane jest leczenie podtrzymujące, w tym ścisłe monitorowanie objawów życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Symanastrol jest silnym i wysoce wybiórczym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest produkowany głównie w tkankach obwodowych w wyniku przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron jest następnie przekształcany do estradiolu. U kobiet z rakiem piersi wykazano korzystny wpływ zmniejszenia poziomu krążącego estradiolu. Stosując bardzo czule testy stwierdzono, że u kobiet po menopauzie dawka dobową produktu Symanastrol 1 mg hamuje wytwarzanie estradiolu o ponad 80%.

Symanastrol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej ani estrogenowej.

Dobowe dawki produktu Symanastrol do 10 mg nie mają żadnego wpływu na wydzielanie kortyzolu lub aldosteronu mierzonych przed lub po standardowym teście prowokacyjnym ACTH. Dlatego nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów.

Leczenie wspomagające pierwszego rzutu wczesnego raka piersi

W dużym badaniu III fazy u 9366 kobiet po menopauzie, z operacyjnym rakiem piersi, leczonych przez 5 lat, wykazano statystycznie znamienne przewagę anastrozolu nad tamoksyfenem pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby. Większą korzyść pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby u chorych otrzymujących anastrozol w porównaniu z tamoksyfenem, obserwowano w prospektywnej ocenie populacji pacjentek z obecnością receptora hormonalnego. Anastrozol w porównaniu z tamoksyfenem statystycznie znamienne przedłużał czas do nawrotu. Różnica 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 receptora hormonalnego. Anastrozol w porównaniu z tamoksyfenem znamienne statystycznie przedłużał czas do wznowy odległej. Występowanie raka drugiej piersi było statystycznie mniejsze u pacjentek stosujących anastrozol w porównaniu do pacjentek stosujących tamoksyfen. Biorąc pod uwagę czas całkowitego przeżycia, po 5 latach leczenia, anastrozol jest co najmniej tak samo skuteczny jak tamoksyfen. Jednak, ze względu na niewielką liczbę zgonów, niezbędna jest dalsza obserwacja, w celu dokładniejszego określenia długoterminowego przeżycia pacjentek stosujących anastrozol w porównaniu do tamoksyfenu. Przy medianie okresu obserwacji 68 miesięcy, pacjentki w badaniu ATAC nie były, po zakończeniu 5-letniej terapii, odpowiednio długo obserwowane, aby można było porównać odległe w czasie skutki leczenia anastrozolem wobec tamoksyfenu.

Zestawienie punktów końcowych w badaniu ATAC: analiza po zakończeniu 5-letniego leczenia				
Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii	Liczba incydentów (częstość)			
	Populacja wszystkich zakwalifikowanych do badania (ITT)		Pacjentki z guzem z receptorem hormonalnym	
	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 W ocenie przeżycia wolnego od choroby uwzględniono wszystkie przypadki nawrotu choroby i zdefiniowano je jako wznowa miejscowo-regionalna, 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, pacjentka z rakiem piersi i lekarz, powinni ocenić względne korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia.

Gdy anastrozol i tamoksyfen stosowano jednocześnie, skuteczność i bezpieczeństwo były podobne, jak podczas podawania samego tamoksyfenu, niezależnie od obecności receptora hormonalnego. Dokładny mechanizm tego zjawiska nie jest jeszcze poznany. Nie przypuszcza się, że jest to związane ze zmniejszeniem stopnia supresji estradiolu pod wpływem anastrozolu.

Leczenie wspomagające wczesnego raka piersi pacjentek otrzymujących leczenie wspomagające tamoksyfenem.

W badaniu III fazy (ABCSG 8) przeprowadzonym u 2579 kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z receptorem hormonalnym, które były operowane 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 tamoksyfenu, 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 obu sposobach leczenia była bardzo mała, z liczebną przewagą anastrozolu. Czas całkowitego przeżycia był podobny w obu grupach terapeutycznych.

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 3 badaniach był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa ustalonym u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z receptorem hormonalnym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Anastrozol wchłania się szybko z przewodu pokarmowego a maksymalne stężenie w osoczu występuje zwykle w ciągu 2 godzin od podania (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 Symanastrol 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 niezmienionej w ciągu 72 godzin od zastosowania. Anastrozol ulega metabolizmowi na drodze N-dealkilacji, hydroksylacji i glukuronidacji. Metabolity są wydalane głównie z moczem. Triazol, główny metabolit w osoczu, nie hamuje aktywności aromatazy.

Pozorny klirens anastrozolu po podaniu doustnym u ochotników ze stabilną marskością wątroby lub niewydolnością nerek był w zakresie obserwowanym 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 powodowało wysoką częstotliwość 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 produktu i całkowicie przemijały po 5 tygodniach od zaprzestania jego stosowania.

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 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. Było to 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 dającej 100-krotnie większą ekspozycję aniżeli dawka terapeutyczna stosowana u ludzi. Uważa się, że zmiany te nie mają znaczenia klinicznego.

W dwuletnich badaniach rakotwórczości u myszy stwierdzono indukcję łagodnych nowotworów jajnika i zmianę częstości występowania nowotworów tkanki limfatycznej (mniej mięsaków histiocytowych u samic, ale więcej zgonów z powodu chłoniaków). Uznano, że zmiany te są swoistym dla myszy skutkiem zahamowania aromatazy i nie mają znaczenia klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Sodu glikolan skrobiowy (typ A)
Powidon K25 (E1201)
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka:

Hypromeloza (E464)
Makrogol 6000
Olej z nasion bawełny (uwodorniony)
Skrobia kukurydziana (skrobia modyfikowana)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

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, w pudełkach kartonowych. 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

SymPhar Sp. z o.o.
ul. Włoska
00-777 Warszawa
Polska

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

14868

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

24/09/2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/06/2009