

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC(Y) PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DROGA PODANIA, PODMIOT(Y) ODPOWIEDZIALNY(E)
POSIADAJĄCY(E) POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH
CZŁONKOWSKICH**

Państwo członkowskie EU/EEA	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa (własna)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Austria	AstraZeneca Österreich GmbH, Schwarzenbergplatz 7, A-1037 Wien Austria	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Belgia	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels, Belgium	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Bułgaria	AstraZeneca Pharmaceuticals AB, S-15185 Södertälje, Sweden	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Cypr	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Republika Czech	AstraZeneca UK Ltd Silk Road Business Park Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Dania	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 2620 Albertslund, Denmark	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Estonia	AstraZeneca UK Ltd. 2 Kingdom Street, London W2 6BD, United Kingdom	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

Państwo członkowskie EU/EEA	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa (własna)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Finlandia	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 02200 Espoo Finland	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Francja	AstraZeneca 1, Place Renault 92844 RUEIL-MALMAISON CEDEX France	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Niemcy	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Postanschrift 22876 Wedel Germany	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Grecja	AstraZeneca S.A. 4 Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Athens, Greece	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Węgry	AstraZeneca Kft. 1113 Budapest, Bocskai ut 134- 146 Hungary	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Islandia	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Irlandia	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

Państwo członkowskie EU/EEA	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa (własna)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Włochy	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Łotwa	AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, United Kingdom	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Litwa	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park Macclesfield, Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Luksemburg	NV AstraZeneca SA Egide Van Ophemstraat 110 B-1180 Brussels, Belgium	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Malta	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park Macclesfield, Cheshire SK10 2NA United Kingdom	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Holandia	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Norwegia	AstraZeneca AS Innspurten 15, 0663 OSLO, Postboks 6050 Etterstad 0601, OSLO Norway	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

Państwo członkowskie EU/EEA	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa (własna)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Polska	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA United Kingdom	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Portugalia	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, n.º 7, Queluz de Baixo, 2730-097 Barcarena, Portugal	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Rumunia	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton, LU1 3LU United Kingdom	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Republika Słowacji	AstraZeneca UK Ltd. Silk Road Business Park Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA United Kingdom	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Słowenia	AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD, United Kingdom	Arimidex 1mg filmско obložene tablete	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Hiszpania	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 Edificio Roble 28033 Madrid, Spain	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne
Szwecja	AstraZeneca AB 151 85 Södertälje Sweden	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

Państwo członkowskie EU/EEA	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa (własna)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Wielka Brytania	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Arimidex	1 mg	tabletki powlekane	podanie doustne

Aneks II

**Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu
leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta przedstawione przez
Europejską Agencję Leków**

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Arimidex

Preparat Arimidex (anastrozol) jest wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest wytwarzany głównie w drodze konwersji androstendionu do estronu przez kompleks enzymatyczny aromatazy w tkankach obwodowych. Estron jest następnie przekształcany do estradiolu. Wykazano, że zmniejszenie stężenia estradiolu w krwiobiegu ma korzystny wpływ u kobiet z rakiem piersi.

Preparat Arimidex został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w 1995 r. w Wielkiej Brytanii oraz w ramach procedury wzajemnego uznania w Austrii, Hiszpanii, Niemczech, Portugalii i we Włoszech. We wszystkich pozostałych krajach UE pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przyznano w drodze procedur krajowych.

W związku z rozbieżnymi decyzjami krajowymi podejmowanymi przez państwa członkowskie w odniesieniu do rejestracji wyżej wymienionego preparatu, Komisja Europejska poinformowała CHMP/Europejską Agencję Leków o wszczęciu oficjalnej procedury arbitrażowej na mocy art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, z późniejszymi zmianami, w celu usunięcia rozbieżności pomiędzy ChPL obowiązującymi w poszczególnych krajach, a tym samym ujednoczenia rozbieżnych ChPL dla tych preparatów w UE.

Zagadnienia dotyczące jakości

Moduły dotyczące jakości stanowiące część wniosku o dopuszczenie do obrotu preparatu Arimidex tabletki zostały ujednoczone i zaktualizowane z formatu informacji dla wnioskodawcy do formatu wspólnego dokumentu technicznego.

Specyfikacja

Ujednoczona specyfikacja substancji czynnej zawiera wyniki następujących testów dotyczących: opisu, identyfikacji, przejrzystości roztworu, popiołu siarczanowego, zawartości wody, mocy, substancji pochodnych, resztek rozpuszczalnika, metali ciężkich, specyficznej powierzchni oraz badania mikroskopowego.

Wnioskodawca będzie musiał zapewnić zgodność z odpowiednią monografią Farmakopei Europejskiej dla anastrozolu, która aktualnie jest poddana ocenie.

Specyfikacja substancji czynnej jest zgodna z wszystkimi właściwymi wytycznymi i normami.

Ujednoczona specyfikacja produktu leczniczego zawiera wyniki następujących testów dotyczących: opisu, średniej masy, tożsamości, rozpuszczalności, zawartości, jednorodności zawartości, zawartości wody, produktów rozpadu, identyfikacji dwutlenku tytanu i jakości mikrobiologicznej.

Specyfikacja produktu leczniczego jest zgodna z wszystkimi właściwymi wytycznymi i normami.

Stabilność

Przedstawiono dane dotyczące stabilności produkowanych serii substancji czynnej i produktu leczniczego, które już były zatwierdzone w niektórych państwach członkowskich. We wszystkich przypadkach wyniki znalazły się w zakresie zatwierdzonych specyfikacji.

W warunkach określonych w dokumentacji substancja czynna zachowuje trwałość.

Tabletki Arimidex są bardzo stabilne w warunkach zalecanych w informacji o produkcie: „przechowywać w temperaturze poniżej 30°C”.

Wytwórca

W ujednoliconej wersji dokumentacji uaktualniono wykaz wytwórców i nie zamieszczono danych ośrodków, które nie są już wykorzystywane.

Ocena pod względem klinicznym

Charakterystyka produktu leczniczego

Punkt 4.1 Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania były zasadniczo takie same, jednak ich sformułowania różniły się w państwach członkowskich. W celu ujednolicenia ChPL dla preparatu Arimidex uzgodniono następujące wskazania do stosowania:

- ***Leczenie zaawansowanego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych u kobiet po menopauzie.***

We wstępnej propozycji podmiot odpowiedzialny zasugerował następujące sformułowanie: *Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie. Nie potwierdzono skuteczności u pacjentek niewykazujących obecności receptorów estrogenowych, chyba że wcześniej dobrze odpowiadały na leczenie tamoksifenem.* CHMP uznał jednak, że takie sformułowanie może prowadzić do błędnej interpretacji, sugerując wpływ u pacjentek bez obecności receptorów hormonalnych, co w rzeczywistości rzadko odzwierciedla kryteria włączenia do badań klinicznych. Wykazano, że inhibitory aromatazy są skuteczne u pacjentek wykazujących obecność receptorów hormonalnych i mają niewielki wpływ u pacjentek z brakiem tych receptorów, czego można spodziewać się na podstawie mechanizmu działania.

- ***Terapia adjuwantowa wczesnej postaci inwazyjnego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych u kobiet po menopauzie.***

W większości państw członkowskich obecnie istniejące sformułowania dotyczące tego wskazania są takie same lub mają takie samo znaczenie. Za włączeniem terminu „inwazyjny” przemawiają dane z badania ATAC (ang. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination – Arimidex, tamoksifen, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu), w którym oceniono 9366 pacjentek z 381 ośrodków na całym świecie (3125 osób przydzielono losowo do grupy monoterapii anastrozolem w dawce 1 mg, 3116 osób do grupy monoterapii tamoksifenem w dawce 20 mg i 3125 osób do grupy terapii skojarzonej anastrozolem i tamoksifenem). Jednym z głównych kryteriów włączenia do tego badania było potwierdzone badaniem histologicznym rozpoznanie operacyjnego inwazyjnego raka piersi. W kilku państwach wskazanie zawiera odniesienie do zmniejszenia częstości występowania raka drugiej piersi na podstawie drugoplanowego punktu końcowego wcześniej wspomnianego badania ATAC. CHMP zwrócił uwagę, że podmiot odpowiedzialny nie zaproponował włączenia tego twierdzenia do ujednoliconego wskazania, i przystał na to. Odniesienie do zmniejszenia częstości występowania raka drugiej piersi nie miałyby wpływu na rozmiar populacji pacjentów, powinno zatem zostać zamieszczone w punkcie 5.1 ChPL.

- **Terapia adjuwantowa wczesnej postaci inwazyjnego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych u kobiet po menopauzie, u których stosowano leczenie uzupełniające tamoksifenem przez okres 2 do 3 lat.**

W 19 z 29 państw, w których preparat Arimidex jest dopuszczony do obrotu, sformułowanie tego wskazania jest takie samo. W pozostałych 10 państwach nie ma obecnie sformułowania dotyczącego tego wpływu. Za proponowanym wskazaniem przemawia badanie fazy III, ABSCG 8 (prowadzone przez Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group – austriacką grupę badawczą ds. raka piersi i jelita grubego) przeprowadzone u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych. U pacjentek, które przeszły na stosowanie preparatu Arimidex po 2 latach terapii adjuwantowej tamoksifenem, uzyskano istotną poprawę w zakresie czasu przeżycia wolnego od choroby w porównaniu z pacjentkami, które kontynuowały leczenie tamoksifenem.

Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego dotyczącą punktu 4.2. Zalecany 5-letni czas trwania leczenia znajduje uzasadnienie w wynikach badania ATAC, w którym porównano skuteczność leczenia uzupełniającego preparatem Arimidex z leczeniem uzupełniającym tamoksifenem. Sformułowania dotyczące dawkowania nie różniły się istotnie w państwach członkowskich, ale zalecenia dotyczące stosowania w zaburzeniach czynności nerek i wątroby nie były jednolite. Ostatecznie przyjęto następujące sformułowanie dotyczące stosowania w zaburzeniach czynności wątroby i nerek.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest zalecana zmiana dawki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Arimidex u osób z ciężką niewydolnością nerek (zob. punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym. Zaleca się ostrożność w przypadku osób z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (zob. punkt 4.4).

Punkt 4.3 Przeciwwskazania

Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję punktu 4.3 w oparciu o aktualnie istniejące przeciwwskazania w różnych państwach. Komitet uznał, że większość zaproponowanych przeciwwskazań było niewłaściwych, biorąc pod uwagę, że odzwierciedlały one raczej brak odpowiednich danych niż bezwzględne przeciwwskazania. Z tego punktu usunięto stosowanie u kobiet przed menopauzą i u pacjentek leczonych tamoksifenem, a informacje te przeniesiono do punktu 4.4. Również informacje dotyczące ciężkiej niewydolności nerek i zaburzeń czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przeniesiono do punktu 4.4, ponieważ wyniki najnowszych badań nie wskazują na istotny wzrost ekspozycji u osób z zaburzeniami czynności nerek, a u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby obserwowano jedynie niewielki wzrost ekspozycji. CHMP przyjął następujące sformułowanie tego punktu:

Arimidex jest przeciwwskazany:

- *u kobiet w okresie ciąży lub karmienia piersią;*
- *u pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na anastrozol lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.*

Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego odnośnie do punktu 4.4 i zgodził się z większością proponowanej treści. Zasugerowano poprawione ostrzeżenia dotyczące zaburzeń czynności nerek i wątroby.

W badaniu 1033IL/0018 całkowity klirens (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym nie uległ zmianie u ochotników z ciężką niewydolnością nerek (GFR <30 ml/min), co jest zgodne z faktem, że anastrozol jest eliminowany głównie poprzez metabolizm. Zatem na wniosek CHMP proponowane ostrzeżenie dotyczące niewydolności nerek zostało poprawione w celu odzwierciedlenia, że ekspozycja na anastrozol u osób z ciężką niewydolnością nerek nie zwiększa się, ale pomimo tego u takich osób lek należy stosować z ostrożnością.

W badaniu 1033IL/0014 całkowity klirens anastrozolu po podaniu doustnym u ochotników ze stabilną marskością wątroby obniżył się o 30%, chociaż stężenia anastrozolu w osoczu u ochotników z marskością wątroby znalazły się w zakresie normalnych stężeń obserwowanych u zdrowych osób w innych badaniach. Dlatego CHMP uznał, że należy podkreślić, iż brak jest danych dotyczących zaburzeń czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ale z uwagi na to, że produkt jest lekiem potencjalnie ratującym życie, uznano, że właściwe jest zamieszczenie ostrzeżenia, a nie przeciwwskazania. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Arimidex u osób z zaburzeniami czynności wątroby.

W jednym z państw ChPL zawierała ostrzeżenie „u osób leczonych produktem Arimidex obserwowano niewielki wzrost stężenia cholesterolu całkowitego. U osób z rozpoznaną chorobą wieńcową lub obecnością czynników ryzyka należy monitorować stężenie lipidów i stosować leczenie zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi”. CHMP poparł propozycję podmiotu odpowiedzialnego, aby nie zamieszczać ostrzeżenia w ujednoliconym sformułowaniu, ponieważ opublikowane badania kliniczne nie wskazują na istotny wzrost stężenia cholesterolu całkowitego lub cholesterolu LDL, ani na zmniejszenie stężenia cholesterolu HDL po stosowaniu produktu Arimidex.

Ostatecznie przyjęto następujące sformułowanie tego punktu:

Informacje ogólne

Produktu leczniczego Arimidex nie należy stosować u kobiet przed menopauzą. Jeśli istnieją wątpliwości dotyczące stanu menopauzy, rozpoznanie menopauzy należy ustalić w oparciu o wyniki badań biochemicznych (stężenie hormonu luteinizującego [LH], hormonu folikulotropowego [FSH] i/lub estradiolu). Brak jest danych na poparcie stosowania produktu Arimidex z analogami LHRH.

Należy unikać jednoczesnego podawania leków zawierających tamoksifen lub estrogeny z produktem Arimidex, ponieważ może to zmniejszyć jego działanie farmakologiczne (zob. punkt 4.5 i 5.1).

Wpływ na gęstość mineralną kości

Ponieważ produkt Arimidex zmniejsza stężenie estrogenów w krwiobiegu, może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości i w wyniku tego zwiększać ryzyko złamań (zob. punkt 4.8).

U kobiet z osteoporozą lub z grupy ryzyka osteoporozy należy ocenić gęstość mineralną kości na początku leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Jeśli to właściwe, należy wdrożyć leczenie lub profilaktykę osteoporozy i prowadzić ścisłą obserwację. Można rozważyć stosowanie specyficznych leków, takich jak bisfosfoniany, co może zapobiec dalszej utracie mineralizacji kości w wyniku stosowania produktu Arimidex u kobiet po menopauzie (zob. punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Arimidex u dotkniętych rakiem piersi pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. U osób z zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na anastrozol może ulec zwiększeniu (zob. punkt 5.2).

Podczas stosowania produktu Arimidex u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego należy zachować ostrożność (zob. punkt 4.2). Leczenie powinno być oparte na ocenie korzyści do ryzyka u danej pacjentki.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Arimidex u dotkniętych rakiem piersi pacjentek z ciężką niewydolnością nerek. U osób z ciężką niewydolnością nerek (GFR <30ml/min) ekspozycja na anastrozol nie zwiększa się (zob. punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Arimidex u pacjentek z ciężką niewydolnością nerek (zob. punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Arimidex nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie pacjentów (zob. punkt 5.1).

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

Nadwrażliwość na laktozę

Produkt zawiera laktozę. Leku nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

Punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

CHMP zapoznał się z sformułowaniem zaproponowanym przez podmiot odpowiedzialny w celu ujednolicenia tego punktu, które to sformułowanie zawierało twierdzenie, że badania dotyczące interakcji klinicznych z antypirydyną i cymetydyną wskazują na małe prawdopodobieństwo wystąpienia istotnych interakcji pomiędzy lekami za pośrednictwem cytochromu P450. Komitet uznał, że dostępne wyniki badań i aktualna wiedza umożliwiają bardziej szczegółowe i pouczające sformułowanie dotyczące możliwych interakcji zależnych od cytochromu P450. Zważywszy na fakt, że cymetydyna jest obecnie uważana za słaby, niespecyficzny inhibitor cytochromu P450, uznano, że bardziej odpowiednie jest zamieszczenie odniesienia do istniejących danych dotyczących warfaryny. Ostatecznie przyjęto następujące sformułowanie tego punktu:

Anastrozol in vitro hamuje CYP 1A2, 2C8/9 i 3A4. W badaniach klinicznych z zastosowaniem antypiryny i warfaryny wykazano, że anastrozol w dawce 1 mg nie hamuje istotnie metabolizmu antypiryny oraz izomerów R i S warfaryny, co wskazuje na małe prawdopodobieństwo występowania klinicznie istotnych interakcji z produktami leczniczymi za pośrednictwem enzymów CYP podczas jednoczesnego stosowania produktu Arimidex z innymi produktami leczniczymi.

Nie wykryto enzymów metabolizujących anastrozol. Cymetydyna, słaby, niespecyficzny inhibitor enzymów CYP nie wpływał na stężenie anastrozolu w osoczu. Nieznany jest wpływ silnych inhibitorów CYP.

Przegląd bazy danych z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie ujawnił dowodów wskazujących na klinicznie istotne interakcje u pacjentów leczonych produktem Arimidex, którzy

stosowali jednocześnie inne, często zalecane produkty lecznicze. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji z bisfosfonianami (zob. punkt 5.1).

Należy unikać jednoczesnego stosowania tamoksifenu lub leków zawierających estrogeny z produktem Arimidex, ponieważ może to zmniejszyć jego działanie farmakologiczne (zob. punkty 4.4 i 5.1).

Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W większości państw ChPL zawierały jedynie przeciwwskazanie do stosowania anastrozolu w okresie ciąży i laktacji bez dodatkowych informacji. CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego dotyczącą przeciwwskazania do stosowania w okresie ciąży i laktacji, ale uznał, że należy zamieścić odniesienie dotyczące braku danych u ludzi i odniesienie dotyczące toksycznego wpływu na rozrodczość u zwierząt. Ponadto Komitet uznał, że bardziej odpowiednie będzie przeciwwskazanie u kobiet w okresie karmienia piersią niż u kobiet w okresie laktacji. Wprowadzono także podpunkt dotyczący płodności. Ostateczne sformułowanie tego punktu jest następujące:

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Arimidex u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (zob. punkt 5.3). Arimidex jest przeciwwskazany w okresie ciąży (zob. punkt 4.3).

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących stosowania produktu Arimidex u kobiet w okresie laktacji. Arimidex jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (zob. punkt 4.3).

Płodność

Nie zbadano wpływu produktu Arimidex na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (zob. punkt 5.3).

Punkt 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W odniesieniu do tego punktu nie stwierdzono istotnych różnic w ChPL w różnych państwach członkowskich. CHMP zapoznał się i zatwierdził propozycję podmiotu odpowiedzialnego dla tego punktu:

Produkt Arimidex nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas stosowania produktu Arimidex obserwowano osłabienie i senność, i jeśli takie objawy utrzymują się, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Punkt 4.8 Działania niepożądane

W punkcie 4.8 podmiot odpowiedzialny zaproponował zestawienie terminów pochodzących z klasyfikacji układów i narządów z terminologią MedDRA, zamieszczając podział na grupy w zależności od częstości występowania, ujednolicając częstości występowania wielu działań niepożądanych, które były różne w państwach członkowskich oraz uaktualniając częstość występowania takich zdarzeń jak zespół Stevensa-Johnsona i obrzęk naczynioruchowy z „nieznana” na „bardzo rzadko” na podstawie danych z 5-letniej analizy w badaniu ATAC. CHMP uznał także, iż zgodnie z wytycznymi dotyczącymi ChPL na początku punktu należy zamieścić podsumowanie profilu bezpieczeństwa. CHMP zwrócił się także do podmiotu odpowiedzialnego o zamieszczenie

obecnej w ChPL w niektórych państwach informacji dotyczącej występowania zespołu cieśni nadgarstka w badaniach klinicznych. Do punktu 4.8 jako zdarzenia niepożądane dodano zmniejszenie gęstości kości i czerwienicę Henocha-Schönleina.

Punkt 4.9 Przedawkowanie

Sformułowanie tego punktu było podobne w większości państw. CHMP zatwierdził następujące sformułowanie proponowane przez podmiot odpowiedzialny:

Doświadczenie kliniczne dotyczące przypadkowego przedawkowania jest ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały małą toksyczność ostrą anastrozolu. W badaniach klinicznych stosowano różne dawki produktu Arimidex, do dawki sięgającej 60 mg podawanej jednorazowo zdrowym ochotnikom płci męskiej i do dawki 10 mg na dobę podawanej kobietom po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi. Dawki te były dobrze tolerowane. Nie ustalono jednorazowej dawki produktu Arimidex wywołującej objawy zagrażające życiu. Nie istnieje specyficzna odtrutka po przedawkowaniu i konieczne jest leczenie objawowe.

Podczas leczenia przedawkowania należy wziąć pod uwagę to, że przyjętych mogło zostać wiele środków. Jeśli pacjent jest przytomny, można wywołać wymioty. Pomocna może być dializa, ponieważ produkt Arimidex nie wiąże się w wysokim stopniu z białkami. Zaleca się ogólne leczenie podtrzymujące, w tym monitorowanie parametrów życiowych i ścisłą obserwację pacjenta.

Punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

CHMP zapoznał się ze sformułowaniem tego punktu proponowanym przez podmiot odpowiedzialny i zasugerował kilka poprawek. Jedno z twierdzeń zaproponowanych w związku z badaniem SABRE dotyczyło neutralnego wpływu produktu Arimidex na stężenia lipidów w surowicy u osób leczonych jednocześnie rizedronianem. CHMP zaproponował usunięcie tego twierdzenia, ponieważ jest ono sprzeczne z zamieszczeniem hipercholesterolemii jako często występującego działania niepożądanego w punkcie 4.8. Podmiot odpowiedzialny zaproponował także zamieszczenie podsumowania badań z udziałem dzieci dotyczących ginekomastii i zespołu McCune-Albrighta, które to badania zostały już zatwierdzone w wielu państwach. Komitet wyraził zgodę, może to jednak w przyszłości ulec zmianie w wyniku trwającej obecnie procedury na mocy art. 15 rozporządzenia 1901/2006 ze zmianami mającej na celu ocenę tych danych. Wprowadzono także zmiany w opisie badań klinicznych popierających wskazanie w celu wyjaśnienia i uproszczenia informacji dla lekarzy zalecających ten lek.

Punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Sformułowania tego punktu nie różniły się istotnie pomiędzy państwami. CHMP zapoznał się z propozycją podmiotu odpowiedzialnego i zalecił poprawienie sformułowań dotyczących właściwości farmakokinetycznych u dzieci w celu określenia dokładnych cech badanej populacji i ich potencjalnego wpływu na uzyskane wyniki. Jak wspomniano powyżej sformułowanie tej części może w przyszłości ulec zmianie w wyniku trwającej obecnie procedury na mocy art. 45 rozporządzenia 1901/2006 ze zmianami dotyczącej w szczególności oceny tego zbioru danych dotyczących dzieci.

Punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W większości państw europejskich sformułowania tego punktu były jednakowe. CHMP przyjął propozycję podmiotu odpowiedzialnego, wprowadzając jedynie niewielkie zmiany.

Oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta

Przyjęto ujednoliconą wersję oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta. Zmiany w ChPL znalazły odzwierciedlenie w odpowiednich punktach ulotki dla pacjenta.

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Zważywszy na to, że:

- zakres procedury arbitrażowej obejmował harmonizację charakterystyki produktów leczniczych, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta;
- charakterystyki produktów leczniczych, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej przeprowadzonej w Komitecie;

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w aneksie III dla preparatu Arimidex.

ANEKS III
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Uwaga: Ten tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, opakowań i ulotki jest wersją ważną do czasu uzyskania decyzji Komisji Europejskiej.

Po uzyskaniu decyzji Komisji kompetentne władze w krajach CMS dostosują informację o produkcie do wymagań. W związku z tym ten tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, opakowań i ulotki mogą nie przedstawiać aktualnego tekstu.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arimidex i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I), 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 1 mg anastrozolu.

Substancje pomocnicze

Każda tabletkę powlekana zawiera 93 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, dwuwypukłe, oznakowane logo po jednej stronie i wielkością mocy po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Arimidex jest wskazany w:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Arimidex 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 estrogenowego, zaleca się hormonalne leczenie uzupełniające przez 5 lat.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci

Arimidex 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 stosowania

Produkt Arimidex jest przeznaczony do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Arimidex jest przeciwwskazany:

- u pacjentek w okresie ciąży i karmienia piersią,
- u pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na anastrozol lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu jak to opisano w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt Arimidex nie powinien być stosowany u pacjentek przed menopauzą. W przypadku wątpliwości dotyczących stanu hormonalnego pacjentek należy wykonać oznaczenie stężenia hormonów: hormonu luteinizującego [LH], hormonu stymulującego wydzielanie folikulinę [FSH] i estradiolu w celu potwierdzenia menopauzy. Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania z analogami LHRH.

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

Wpływ na wysycenie mineralne kości

Arimidex powoduje zmniejszenie zawartości estrogenów we krwi i może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości. Dlatego u niektórych pacjentek może zwiększyć się 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 leków specjalistycznych, np. bisfosfonianów, które mogą zahamować utratę minerałów spowodowaną stosowaniem produktu Arimidex u pacjentek po menopauzie (patrz punkt 4.8).

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt Arimidex 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 Arimidex 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 każdej pacjentki.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Produkt Arimidex 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 (GRF<30ml/min., patrz punkt 5.2.); u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy produkt Arimidex stosować ostrożnie (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Arimidex 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).

Arimidex 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 Arimidex 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

Produkt Arimidex 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 *in vitro* hamuje aktywność izoenzymów CYPs 1A2, 2C8/9 i .3A4. Badania kliniczne z antypiryną i warfaryną wykazały, że anastrozol w dawce 1mg nie hamował znacząco metabolizmu antypiryny i R- i S-warfaryny co wskazuje, że jednoczesne podawanie produktu Arimidex z innymi produktami leczniczymi nie wydaje się spowodować 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 Arimidex 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 Arimidex, 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 produktu Arimidex u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Produkt Arimidex jest przeciwwskazany u kobiet w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie ma danych na temat stosowania produktu Arimidex w okresie karmienia piersią. Produkt Arimidex jest przeciwwskazany u kobiet w okresie karmienia piersią.

Płodność

Wpływ stosowania produktu Arimidex 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

Jest mało prawdopodobne, aby produkt Arimidex zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. U kobiet zażywających produkt Arimidex może wystąpić osłabienie i senność. Jeżeli takie objawy utrzymują się, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane zgłaszane z badań klinicznych badań po wprowadzeniu do obrotu lub raportów spontanicznych. Wyszczególnione kategorie częstości występowania zostały skalkulowane z działań niepożądanych zaobserwowanych w dużym badaniu 3 fazy [ATAC], prowadzonym u 9 366 pacjentek po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi, leczonych uzupełniająco przez 5 lat (Arimidex, 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 jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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

Działania niepożądane według SOC i częstości		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Anoreksja, hipercholesterolemia.
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy.
	Często	Senność, zespół cieśni nadgarstka*.
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	Ścieńczenie i przerzedzenie włosów, reakcje alergiczne
	Niezbyt często	Pokrzywka
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy, reakcje anafilaktoidalne, zapalenie naczyń skórnych, w tym przypadki płamicy Henocha-Schönleina**.
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów, osteoporoza.
	Często	Bóle kości
	Niezbyt często	Palec trzaskający
Zaburzenia układu rozrodczego i	Często	Suchość pochwy,

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

Działania niepożądane według SOC i częstości		
piersi		krwawienia z pochwy***
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Oslabienie.

* Przypadki zespołu cieśni nadgarstka zgłaszane były w większej liczbie u pacjentek stosujących Arimidex w trakcie badań klinicznych niż u tych zażywających tamoksyfen. Jednak większość tych przypadków jest zgłaszana u pacjentek posiadających predyspozycje do tego schorzenia.

** Zapalenie naczyń skórnych i przypadki plamicy Henocha-Schönleina nie były obserwowane u pacjentek w badaniu ATAC, dlatego częstość tego zdarzenia można określić jako "rzadko" ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) 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 z hormonalnej na terapię produktem Arimidex. Jeśli krwawienie się przedłuża należy rozważyć zmianę leczenia.

Zamieszczona poniżej tabela przedstawia częstość występowania określonych działań niepożądanych dla mediany okresu obserwacji 68 miesięcy po rozpoczęciu badania ATAC, które niezależnie od przyczyn wystąpiły w czasie prowadzenia badania lub do 14 dni po zakończeniu podawania produktu w tym badaniu.

Tabela 2 Określone działania niepożądane w badaniu ATAC

Działania niepożądane	Arimidex (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, główki kości udowej lub nadgarstka	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Złamania nadgarstka	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Złamania kręgosłupa	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Złamania główki kości udowej	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Zaćma	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Krwawienia 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%)
Zaburzenia dotyczące tętnic wieńcowych	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Niedokrwienie mięśnia sercowego	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Wydzielina z pochwy	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Zdarzenia żyłnej 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%)

Dla mediany okresu obserwacji 68 miesięcy częstość złamań w grupie otrzymującej produkt Arimidex 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 zażywającej Arimidex była zbliżona do częstości obserwowanej w populacji pacjentek po menopauzie o podobnym rozkładzie grup wiekowych. Częstość występowania osteoporozy wynosiła 10,5% u pacjentek leczonych produktem Arimidex oraz 7,3% u pacjentek leczonych tamoksyfenem.

Nie ma danych potwierdzających, że częstość złamań i występowania osteoporozy obserwowana w przeprowadzonym badaniu wskazuje na ochronne działanie tamoksyfenu, swoiste działanie anastrozolu, czy też oba wymienione działania.

4.9 Przedawkowanie

Dane kliniczne dotyczące przypadkowego przedawkowania produktu Arimidex 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 wielkości jednorazowej dawki produktu Arimidex, 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: inhibitory enzymów, kod ATC: L02B G03

Mechanizm działania i aktywność farmakodynamiczna

Anastrozol jest silnym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest głównie produkowany w tkankach obwodowych na drodze przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron ulega następnie przekształceniu do estradiolu. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi poprawę wywołuje zmniejszenie stężenia estradiolu we krwi. Stosując bardzo czułe testy stwierdzono, że u kobiet po menopauzie stosowanie 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 i aldosteronu zarówno bez, jak i po stymulacji wydzielania przez ACTH. Dlatego w czasie leczenia anastrozolem nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów.

Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

Zaawansowany rak piersi

Leczenie zaawansowanego raka piersi u pacjentek po menopauzie jako leczenie pierwszego rzutu.
Dwa podobne, podwójnie zaślepione, kontrolowane badania kliniczne (badanie 1033IL/0030 i badanie 1033IL/0027) prowadzono w celu zbadania skuteczności produktu Arimidex 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 z 1 021 pacjentek zrandomizowano do grupy otrzymującej 1 mg produktu Arimidex 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 Arimidex miał znaczącą statystycznie przewagę nad tamoksyfenem w zakresie czasu do nawrotu guza (współczynnik ryzyka (HR) 142,95% przedział pewności (CI) [1,11, 1,82] mediana czasu do wznowy 11,1 i 5,6 miesięcy dla produktu Arimidex i dla tamoksyfenu odpowiednio, $p=0,006$), odsetek obiektywnych odpowiedzi guza był podobny dla produktu Arimidex i tamoksyfenu. Badanie 1033IL/0027 wykazało, że Arimidex i tamoksyfen wykazały 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.

Arimidex był badany w dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych (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 z 764 pacjentek zostały zrandomizowane do otrzymania pojedynczej dawki dobowej 1 mg lub 10 mg produktu Arimidex 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 produktem Arimidex nad leczeniem tamoksyfenem pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby. Jeszcze większą korzyść u chorych otrzymujących Arimidex w porównaniu z tamoksyfenem obserwowano dla tego parametru w prospektywnej ocenie populacji pacjentek z potwierdzoną obecnością receptorów dla hormonów płciowych. Arimidex był znamienne statystycznie lepszy niż tamoksyfen pod względem czasu do nawrotu. Przewaga ta była nawet większa niż dla parametru przeżycia wolnego od choroby zarówno w populacji wszystkich pacjentek zakwalifikowanych do badania (ang. *intention-to-treat*, ITT) jak i w populacji pacjentek z obecnością receptorów 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 ITT		Pacjentki z guzem z ekspresją receptorów dla hormonów płciowych	
	Arimidex (N=3 125)	tamoksyfen (N=3 116)	Arimidex (N=2 618)	tamoksyfen (N=2 598)
Przeżycie wolne od choroby ^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Współczynnik ryzyka	0,87		0,83	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,78 do 0,97		0,73 do 0,94	
Wartość p	0,0127		0,0049	
Przeżycie wolne od wznowy odległej ^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Współczynnik ryzyka	0,94		0,93	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,83 do 1,06		0,80 do 1,07	

Wartość p	0,2850		0,2838	
Czas do nawrotu ^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Współczynnik ryzyka	0,79		0,74	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,70 do 0,90		0,64 do 0,87	
Wartość p	0,0005		0,0002	
Czas do wznowy odległej ^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Współczynnik ryzyka	0,86		0,84	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,74 do 0,99		0,70 do 1,00	
Wartość p	0,0427		0,0559	
Pierwotny rak drugiej piersi	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Iloraz szans	0,59		0,47	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,39 do 0,89		0,30 do 0,76	
Wartość p	0,0131		0,0018	
Całkowite przeżycie ^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Współczynnik ryzyka	0,97		0,97	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,85 do 1,12		0,83 do 1,14	
Wartość p	0,7142		0,7339	

^a Przeżycie wolne od choroby – dotyczy wszystkich przypadków nawrotu choroby 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 (%), którzy zmarli.

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

Przy medianie okresu obserwacji 10 lat w wyniku długotrwałej obserwacji porównawczej skutków leczenia produktem Arimidex 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 (ABCSG 8) z udziałem 2579 pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego, i które zostały poddane zabiegowi chirurgicznemu z następczym napromienianiem lub bez napromieniania, oraz które nie otrzymywały chemioterapii, zmiana leczenia na Arimidex 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 incydentów (częstość)	
	Arimidex (N=1 297)	tamoksyfen (N=1 282)
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 nawrotu choroby	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 odległej	22 (1,7)	41 (3,2)
Współczynnik ryzyka	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)
Współczynnik ryzyka	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 preparatu Arimidex w tych trzech badaniach był zgodny z obserwowanym wcześniej, u pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego.

Wysycenie mineralne 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 estrogenowego w guzie, u których zaplanowano leczenie produktem Arimidex w dawce 1 mg na dobę zostały zakwalifikowane do grupy małego, umiarkowanego lub dużego ryzyka, zgodnie z występującym u nich ryzykiem złamań niskoenergetycznych. Pierwszorzędowym parametrem skuteczności była analiza gęstości masy

kostnej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, przeprowadzona metodą DEXA. Wszystkie pacjentki otrzymywały leczenie witaminą D i wapniem. Pacjentki w grupie małego ryzyka otrzymywały wyłącznie produkt Arimidex (N=42), pacjentki z grupy umiarkowanego ryzyka były randomizowane do leczenia produktem Arimidex i ryzedronianem w dawce 35 mg, raz na tydzień (N=77) lub produktem Arimidex i placebo (N=77), a pacjentki z grupy dużego ryzyka otrzymywały Arimidex i ryzedronian w dawce 35 mg, raz na tydzień (N=38). Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana gęstości kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, po 12 miesiącach w stosunku do wartości w chwili rozpoczęcia badania.

Główna analiza 12 miesięczna wykazała, że u pacjentek ze stwierdzonym wcześniej umiarkowanym do dużego ryzykiem złamańiskoenergetycznych, otrzymujących Arimidex 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, nieznamienne statystycznie zmniejszenie BMD obserwowano w grupie małego ryzyka otrzymującej tylko produkt Arimidex w dawce 1 mg na dobę. Wyniki te były jednakowe dla zmiany od początku badania BMD dla całego stawu biodrowego, 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 produktem Arimidex, w leczeniu możliwej demineralizacji kości.

Dzieci i młodzież

Arimidex 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 produktem Arimidex w jednej lub kilku podgrupach pacjentów pediatrycznych z niskim wzrostem, spowodowanym niedoborem hormonu wzrostu (ang. Growth Hormone Deficiency - GHD), testotoksykozą, ginekomastią i zespołem McCune-Albright (patrz punkt 4.2).

Niski wzrost spowodowany niedoborem hormonu wzrostu

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniu klinicznym oceniono 52 chłopców z GHD, w okresie pokwitania (w wieku 11-16 lat włącznie) leczonych przez 12 do 36 miesięcy produktem Arimidex, w dawce 1 mg/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 SDS (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, wielośrodkowym badaniu oceniono 14 pacjentów płci męskiej (w wieku 2-9 lat) z rodzinnym przedwczesnym dojrzewaniem męskim, nazywanym także testotoksykozą, leczonych jednocześnie produktem Arimidex i bikalutamidem. Celem pierwszorzędnym badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leczenia połączonego, w okresie 12 miesięcy. Trzynastu z 14 włączonych pacjentów ukończyło 12 miesięcy leczenia połączonego (jeden z pacjentów nie odbył obserwacji 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, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie z udziałem 82 chłopców w okresie dojrzewania (w wieku od 11 do 18 lat – łącznie) z ginekomastią trwającą dłużej niż 12 miesięcy, leczonych produktem Arimidex 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 produktem Arimidex i otrzymującą placebo.

Badanie 0001 to otwarte badanie nad farmakokinetyką produktu Arimidex w dawce 1 mg na dobę, podawanej wielokrotnie, przeprowadzone z udziałem 36 chłopców w wieku dojrzewania z ginekomastią trwającą krócej niż 12 miesięcy. Drugorzędowym punktem końcowym 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-Albright

Badanie 0046 to międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte, poznawcze badanie z udziałem 28 dziewcząt (w wieku od 2 do ≤ 10 lat) z zespołem McCune-Albright (ang. MAS). Pierwszorzędowym punktem końcowym było zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa anastrozolu w dawce 1 mg, na dobę u pacjentów z MAS. Skuteczność badanego leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentów spełniających wcześniej określone kryteria odnoszące się do krwawień z pochwy, 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

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 3 do 4 razy większa. Brak danych świadczących, że kinetyka anastrozolu zależy od wielkości dawki lub czasu podawania leku.

U kobiet po menopauzie farmakokinetyka anastrozolu nie zależy od wieku.

Anastrozol wiąże się z białkami osocza w 40%.

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

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Klirens (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym miał wartość w przybliżeniu o 30% mniejszą u ochotników ze stabilną marskością wątroby niż u grupy kontrolnej (badanie 103 3IL/0014). Jednak u

ochotników ze stabilną 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 (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym nie różnił się u ochotników z ciężką niewydolnością nerek (GFR<30ml/min) w badaniu 103 3IL/0018 z uwagi na fakt, 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 Arimidex powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci

U chłopców z ginekomastią w okresie pokwitania (10 do 17 lat), anastrozol był szybko wchłaniany, rozległe 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 rozległe dystrybuowany i wydalany powoli.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Na podstawie nieklinicznych danych z konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologii, toksyczności wielokrotnych dawek, genotoksyczności, możliwej rakotwórczości, negatywnego wpływu na rozrodczość wybranej populacji, nie wykazano szczególnego ryzyka dla ludzi.

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./dobę, a podawanego dootrzewnowo 50 mg/kg mc./dobę. W badaniach toksyczności ostrej na psach mediana doustnej śmiertelnej dawki wynosiła ponad 45 mg/kg mc./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 małych dawkach (1 mg/kg mc./dobę) i średnich (u psów 3 mg/kg mc./dobę, u szczurów 5 mg/kg mc./dobę) były związane z właściwościami farmakologicznymi anastrozolu lub indukowaniem enzymów. Po podaniu produktu w podanych wyżej dawkach nie obserwowano zmian zwyrodnieniowych i istotnej toksyczności.

Mutagenność

W badaniach mutagenności wykazano, że anastrozol nie działa mutagennie i 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 (±14,7) ng/ml i 165 (±90) ng/ml. Wskaźniki łączenia się w pary były niekorzystne w grupach obu dawek, podczas gdy zmniejszenie płodności było oczywiste 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 leczenia.

Doustne podawanie anastrozolu samicom szczurów w dawce do 1,0 mg/kg mc./dobę powodowało znaczącą nieplodność i zwiększoną utratę zarodków po dawce przynajmniej 0,02 mg/kg mc./dobę. Działanie to obserwowano po dawkach istotnych klinicznie. Nie można wykluczyć wpływu u ludzi. Działanie to było zależne od farmakologicznych właściwości leku i całkowicie ustępowało po 5 tygodniach od przzerwania stosowania leku.

Doustne podawanie anastrozolu ciężarnym szczurom w dawce do 1,0 mg/kg mc./dobę i królikom w dawce do 0,2 mg/kg mc./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.

Przeżycie u potomstwa szczurów, którym podawano anastrozol w dawce co najmniej 0,02 mg/kg mc./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./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 w 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 u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Poliwidon
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian
Hypromelozą
Makrogol 300
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

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

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

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

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
I OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arimidex i nazwy produktów związanych (Patrz Aneks I) 1 mg tabletki powlekane
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Anastrozol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jedna tabletki powlekana zawiera 1 mg anastrozolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy przeczytać ulotkę w celu uzyskania innych informacji.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Arimidex i nazwy produktów związanych (Patrz Aneks I) 1 mg tabletki powlekane

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

Anastrozol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Arimidex i nazwy produktów związanych (Patrz Aneks I) 1 mg tabletki powlekane

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]
Anastrozol

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Arimidex i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Arimidex
3. Jak stosować Arimidex
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Arimidex
6. Inne informacje

1. CO TO JEST ARIMIDEX I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Anastrozol, substancja czynna leku Arimidex, należy do grupy leków nazywanych inhibitorami aromatazy. Arimidex jest stosowany w leczeniu kobiet po menopauzie, chorych na raka piersi, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego.

Arimidex hamuje działanie aromatazy - enzymu biorącego udział w syntezie żeńskich hormonów płciowych, takich jak estrogeny. Następuje to w wyniku hamowania działania substancji (enzymu), nazywanego aromatazą.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ARIMIDEX

Kiedy nie stosować leku Arimidex

- jeśli u pacjentki stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na anastrozol lub którykolwiek z pozostałych składników leku Arimidex (patrz punkt 6, Inne informacje),
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią (patrz „Ciąża i karmienie piersią”).

Jeżeli któraś z wymienionych powyżej sytuacji dotyczy pacjentki, nie należy stosować leku Arimidex. W razie wątpliwości należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Arimidex

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli:

- jeśli pacjentka nadal miesiączkuje (nie wystąpiła jeszcze menopauza),
- jeśli pacjentka stosuje lek zawierający tamoksyfen lub leki zawierające estrogeny (patrz „Stosowanie leku Arimidex z innymi lekami”),
- u pacjentki występują jakiegokolwiek choroby kości (osteoporoza),
- jeśli u pacjentki występują choroby nerek lub wątroby,

W razie wątpliwości należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

W razie przyjęcia do szpitala należy poinformować personel o zażywaniu leku Arimidex.

Stosowanie leku Arimidex z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty, ponieważ Arimidex może wpływać na sposób działania niektórych leków, a także niektóre leki mogą wpływać na Arimidex.

Nie należy stosować leku Arimidex, jeśli pacjentka stosuje już jeden z wymienionych leków:

- niektóre leki stosowane do leczenia raka piersi (selektywne modulatory receptora estrogenowego), np. leki zawierające tamoksyfen, ponieważ Arimidex może przestać działać prawidłowo,
- leki zawierające estrogen, takie jak hormonalna terapia zastępcza (HTZ).

Jeśli powyższa sytuacja dotyczy pacjentki, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Należy powiedzieć lekarzowi jeśli:

- pacjentka stosuje jakikolwiek lek z grupy analogów LHRH, takie jak: gonadorelina, buserelina, leuprorelina, tryptorelina. Są to leki stosowane w leczeniu raka piersi, niektórych chorób kobiecych (ginekologicznych) i niepłodności.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku Arimidex podczas ciąży i w okresie karmienia piersią. Należy przerwać stosowanie leku Arimidex i skonsultować się z lekarzem w przypadku zajścia w ciążę.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby Arimidex zaburzał zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Niemniej jednak u osób zażywających lek Arimidex obserwowano przypadki osłabienia i senności. Jeśli powyższa sytuacja dotyczy pacjentki, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Arimidex

Lek zawiera cukier – laktozę. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. JAK STOSOWAĆ LEK ARIMIDEX

Lek Arimidex należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

- Zazwyczaj stosowana dawka leku Arimidex, to 1 tabletkę raz na dobę.
- Lek należy zażywać regularnie o tej samej porze.
- Tabletkę należy połknąć w całości i popić wodą.
- Arimidex można zażywać z pokarmem lub bez pokarmu.

Arimidex należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz. Stosowanie leku jest długotrwałe, może trwać nawet kilka lat.

Dzieci i młodzież

Arimidex nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Arimidex

W razie zażycia większej niż zalecana dawki leku należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza.

Pominięcie zastosowania leku Arimidex

W przypadku pominięcia dawki leku następną należy zażyć następnego dnia o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej (dwie dawki w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Arimidex

Nie należy przerywać stosowania leku Arimidex bez konsultacji z lekarzem.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Arimidex może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często (u więcej niż u 1 na 10 pacjentów):

- ból głowy
- uderzenia gorąca
- nudności
- wysypka
- bóle i sztywność stawów
- zapalenie stawów (artroza)
- osłabienie
- odwapnienie kości (osteoporoza)

Często (u mniej niż u 1 na 10 pacjentów):

- utrata apetytu
- zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy (wykażą to badania krwi)
- senność
- zespół cieśni nadgarstka (mrowienie, ból, chłód, osłabienie w części ręki)
- biegunka
- wymioty
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych wykazane w badaniach krwi
- ścięczenie i przerzedzenie włosów (utrata włosów)
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość) występujące na twarzy, ustach, języku
- bóle kości
- suchość pochwy
- krwawienia z pochwy (obserwowane głównie w pierwszych tygodniach leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, u których zmieniono dotychczasową terapię hormonalną na leczenie lekiem Arimidex. Jeśli krwawienie się przedłuża, należy skontaktować się z lekarzem.)

Niezbyt często (u mniej niż u 1 na 100 pacjentów):

- zmiany wyników badań krwi (zwiększenie aktywności gamma-GT i stężenia bilirubiny w surowicy),
- zapalenie wątroby
- rumień wielopostaciowy,
- trzaskający palec (utrudnione zginanie i prostowanie palców).

Rzadko (od 1 do 10 na 10 000 pacjentów):

- stany zapalne skóry, mogące obejmować czerwone plamy lub łuski
- wysypki skórne spowodowane nadwrażliwością (z powodu uczulenia lub reakcji anafilaktycznej)
- zapalenie małych naczyń krwionośnych powodujące purpurowe zabarwienie skóry. Bardzo rzadko mogą się pojawić bóle stawów, kości, nerek, znane jako plamica Henocha-Schönleina.

Bardzo rzadko (u mniej niż u 1 na 10 000 pacjentów)

- niezwykle ciężkie reakcje skórne z pęcherzami i łuskami na skórze, znane jako zespół Stevensa-Johnsona.
- reakcje alergiczne (nadwrażliwości) ze świądem gardła, które mogą powodować trudności w połykaniu i oddychaniu, znane jako obrzęk naczynioruchowy.

W razie wystąpienia wymienionych działań niepożądanych należy tak szybko, jak jest to możliwe, skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do najbliższego szpitala:

Działanie na kości

Lek Arimidex zmniejsza stężenie estrogenów we krwi i może powodować zmniejszenie wysycenia mineralnego kości. Dlatego u niektórych pacjentek może zwiększyć się ryzyko złamań kości. Niezbyt często obserwowano zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy oraz fosfatazy zasadowej (enzymów wątrobowych) w surowicy. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku Arimidex a tymi zmianami.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ARIMIDEX

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Lek mógłby im zaszkodzić.

Nie stosować leku Arimidex po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Arimidex

- Substancją czynną leku jest anastrozol. Jedna tabletkowa powlekana zawiera 1 mg anastrozolu.
- Inne substancje zawarte leku: laktoza jednowodna, poliwidon, karboksymetyloskrobia sodowa, magnezu stearynian, hypromeloza, makrogol 300, tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda Arimidex i co zawiera opakowanie

Białe, okrągłe, dwuwypukłe, oznakowane logo po jednej stronie i wielkością mocy po drugiej.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Podmiot odpowiedzialny

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Wytwórca

AstraZeneca UK Ltd, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom

Miejsca wytwarzania, gdzie następuje zwalnianie do obrotu

AstraZeneca UK Ltd
Silk Road Business Park
Macclesfield
Cheshire SK10 2NA
Wielka Brytania

AstraZeneca
Parc Industriel Pompelle
Chemin de Vrilly
Box 1050
51689 Reims Cedex
Francja

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
D-22880 Wedel
Niemcy

Brecon Pharmaceuticals Ltd
Forest Road
Hay-on-Wye
Herefordshire
HR3 5EH
Wielka Brytania

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej {Kraj członkowski, nazwa agencji}