

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Anastrozole Eugia, 1 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 91 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Anastrozole Eugia, 1 mg, tabletki powlekane:

Białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym „A1” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Rozmiar tabletki wynosi około 6,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Anastrozole Eugia jest wskazany w:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Ze względu na niewystarczające dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Anastrozole Eugia u dzieci i młodzieży (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

U pacjentek z łagodną niewydolnością wątroby nie jest wymagana zmiana dawki. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Anastrozole Eugia należy przyjmować doustnie.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Anastrozole Eugia jest przeciwwskazany:

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Anastrozole Eugia nie powinien być stosowany u pacjentek przed menopauzą. W przypadku wątpliwości dotyczących stanu hormonalnego pacjentek należy wykonać oznaczenie stężenia hormonów: hormonu luteinizującego [LH], hormonu folikulotropowego [FSH] i (lub) estradiolu w celu potwierdzenia menopauzy. Nie ma danych dotyczących jednoczesnego stosowania z analogami LHRH. Należy unikać jednoczesnego stosowania tamoksyfenu lub produktów zawierających estrogeny z produktem leczniczym Anastrozole Eugia, ponieważ zmniejsza to jego działanie farmakologiczne (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Wpływ na gęstość mineralną kości

Produkt leczniczy Anastrozole Eugia powoduje zmniejszenie stężenia estrogenów we krwi i może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej 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 składników mineralnych kości, spowodowaną stosowaniem produktu leczniczego Anastrozole Eugia u pacjentek po menopauzie (patrz punkt 4.8).

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Anastrozole Eugia nie był badany u pacjentek z rakiem piersi, z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentek z niewydolnością wątroby może się zwiększyć ekspozycja na anastrozol (patrz punkt 5.2); podczas stosowania produktu leczniczego Anastrozole Eugia u pacjentek z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2). Leczenie powinno być oparte na ocenie stosunku korzyści do ryzyka indywidualnie dla

każdej pacjentki.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Anastrozole Eugia 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).

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

Produkt leczniczy Anastrozole Eugia zawiera laktozę

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentek z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Anastrozole Eugia zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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 1 mg nie hamował znacząco metabolizmu antypiryny i R- i S-warfaryny co wskazuje, że jednoczesne podawanie produktu Anastrozole Eugia 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 pochodzących z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania nie stwierdzono występowania interakcji u pacjentek zażywających jednocześnie produkt leczniczy Anastrozole Eugia i inne, często stosowane produkty lecznicze. Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji z bisfosfonianami (patrz punkt 5.1).

Należy unikać jednoczesnego stosowania tamoksyfenu lub produktów zawierających estrogeny z produktem leczniczym Anastrozole Eugia, 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 leczniczego Anastrozole Eugia u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Anastrozole Eugia jest przeciwwskazany u kobiet w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Anastrozole Eugia nie wykazuje żadnego lub wykazuje jedynie nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Jednakże, u kobiet zażywających anastrozol odnotowano przypadki wystąpienia osłabienia i senności. Jeżeli takie objawy utrzymują się, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych, danych po wprowadzeniu do obrotu lub zgłoszeń spontanicznych. Wyszczególnione kategorie częstości występowania opracowano w oparciu o liczbę działań niepożądanych zaobserwowanych w dużym badaniu III fazy [ATAC], prowadzonym u 9 366 pacjentek po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi, leczonych uzupełniająco przez 5 lat (anastrozol, tamoksyfen w monoterapii lub stosowane jednocześnie, badanie ATAC).

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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy, uderzenia gorąca, nudności, wysypka, bóle i sztywność stawów, zapalenie stawów oraz osłabienie.

Tabela 1. Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości

Działania niepożądane według SOC i częstości		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Anoreksja Hipercholesterolemia
	Niezbyt często	Hiperkalcemia (ze zwiększeniem stężenia parathormonu lub bez)
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Senność Zespół cieśni nadgarstka* Zaburzenia czucia (w tym parestezja, utrata smaku i zaburzenia smaku)
	Częstość nieznana	Oslabienie pamieci

Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zespół suchego oka
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 asparaginianowej (AspAT) w surowicy
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (gamma-GT) oraz stężenia bilirubiny w surowicy Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
	Często	Przerzedzenie włosów (łysienie) Reakcje alergiczne
	Niezbyt często	Pokrzywka
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy Reakcja anafilaktoidalne Zapalenie naczyń skórnych (w tym przypadki plamicy Henocha-Schönleina)**
	Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona Obrzęk naczynioruchowy
	Częstość nieznana	Wysypka liszajowata
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle i sztywność stawów Zapalenie stawów Osteoporoza
	Często	Bóle kości Bóle mięśni
	Niezbyt często	Palec przeskakujący
	Częstość nieznana	Zapalenie ścięgna Zerwanie ścięgna
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Suchość pochwy Krwawienia z pochwy***
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Oslabienie

* Przypadki zespołu cieśni nadgarstka zgłaszane były w większej liczbie u pacjentek stosujących anastrozol w trakcie badań klinicznych niż u zażywających tamoksyfen. Jednak większość tych przypadków jest zgłaszana u pacjentek z predyspozycjami 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” ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) w oparciu o najmniej korzystną wartość estymacji punktowej.

*** Krwawienia z dróg rodnych były zgłaszane często, głównie w pierwszych tygodniach leczenia pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, u których zamieniono dotychczasową terapię hormonalną na leczenie anastrozolem. Jeśli krwawienie się przedłuży, należy rozważyć zmianę dalszego sposobu leczenia.

Zamieszczona poniżej tabela przedstawia częstość występowania predefiniowanych działań niepożądanych dla mediany okresu obserwacji równej 68 miesięcy po rozpoczęciu badania ATAC, które

niezależnie od przyczyn wystąpiły w czasie prowadzenia badania lub do 14 dni po zakończeniu podawania produktu leczniczego w tym badaniu.

Tabela 2. Określone działania niepożądane w badaniu ATAC

Działania niepożądane	Anastrozol (N = 3 092)	Tamoksyfen (N = 3 094)
Uderzenia gorąca	1104 (35,7%)	1,264 (40,9%)
Bóle i sztywność stawów	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Zaburzenia nastroju	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Zmęczenie/osłabienie	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Nudności i wymioty	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Złamania kości	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Złamania kręgosłupa, bliższej nasady kości udowej lub nadgarstka/złamania typu Collesa	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Złamania nadgarstka/złamania typu Collesa	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Złamania kręgosłupa	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Złamania bliższej nasady 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%)
Dusznica bolesna	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 żylnego choroby zakrzepowo-zatorowej	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Powikłania zakrzepowo-zatorowe dotyczące żył głębokich włącznie z zatorowością płucną	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Niedokrwienne incydenty mózgowo-naczyniowe	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Rak endometrium	4 (0,2%)	13 (0,6%)

W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 68 miesięcy, częstość złamań w grupie otrzymującej anastrozol wynosiła 22 na 1000 pacjentko-lat, a w grupie otrzymującej tamoksyfen - 15 na 1000 pacjentko-lat. Częstość złamań obserwowana w grupie zażywającej anastrozol była zbliżona do częstości obserwowanej w populacji pacjentek po menopauzie o podobnym rozkładzie grup wiekowych. Częstość występowania osteoporozy wynosiła 10,5% u pacjentek leczonych anastrozolem oraz 7,3% u pacjentek leczonych tamoksyfenem.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane kliniczne dotyczące przedawkowania anastrozolu są ograniczone. W badaniach na zwierzętach anastrozol wykazuje niewielką toksyczność po podaniu jednorazowym. W badaniach klinicznych stosowano różne dawki anastrozolu. 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 pojedynczej dawki anastrozolu, która może wywołać zagrożenie życia. Nie ma specyficznej odtrutki. 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, dializa może być skutecznym sposobem leczenia przedawkowania. Należy stosować ogólne leczenie objawowe, w tym często monitorować istotne parametry życiowe i dokładnie obserwować pacjentkę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów, kod ATC: L02B G03

Mechanizm działania i aktywność farmakodynamiczna

Produkt leczniczy Anastrozole Eugia jest silnie działającym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest głównie wytwarzany w tkankach obwodowych na drodze przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron ulega następnie przekształceniu do estradiolu. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi zmniejszenie stężenia estradiolu we krwi jest korzystne. Stosując bardzo czułe testy stwierdzono, że u kobiet po menopauzie stosowanie produktu leczniczego Anastrozole Eugia w dawce 1 mg na dobę powoduje zmniejszenie wytwarzania estradiolu o ponad 80%.

Produkt leczniczy Anastrozole Eugia nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej.

Produkt leczniczy Anastrozole Eugia 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 stosowania i skuteczność kliniczna

Zaawansowany rak piersi

Terapia pierwszej linii w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentek po menopauzie

Dwa podobne, podwójnie zaślepione, kontrolowane badania kliniczne (badanie 1033IL/0030 i badanie 1033IL/0027) prowadzono w celu zbadania skuteczności anastrozolu w porównaniu z tamoksyfem w leczeniu pierwszej linii raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u pacjentek po menopauzie z potwierdzoną lub niepotwierdzoną obecnością receptorów dla hormonów płciowych. Wszystkie z 1 021 pacjentek zrandomizowano do grupy otrzymującej 1 mg anastrozolu raz na dobę lub 20

mg tamoksyfenu raz na dobę. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w obu badaniach były: czas do nawrotu guza, odsetek obiektywnych odpowiedzi guza i bezpieczeństwo stosowania.

Pod względem pierwszorzędownych punktów końcowych w badaniu 1033IL/0030 wykazano, że anastrozol 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 anastrozolu i dla tamoksyfenu odpowiednio, $p = 0,006$), odsetek obiektywnych odpowiedzi guza był podobny dla anastrozolu i tamoksyfenu. Badanie 1033IL/0027 wykazało, że anastrozol i tamoksyfen wykazały podobny odsetek obiektywnych odpowiedzi guza i czasu do nawrotu guza. Wyniki drugorzędownych punktów końcowych potwierdziły wyniki pierwszorzędownych punktów końcowych. Nieliczne zgony podczas leczenia w obu grupach badanych, nie pozwalają wyciągnąć wniosków na temat różnic w przeżyciu całkowitym.

Terapia drugiej linii w leczeniu zaawansowanego raka piersi u pacjentek po menopauzie.

Anastrozol 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 anastrozolu lub octanu megestrolu w dawce 40 mg cztery razy na dobę. Pierwszorzędownymi zmiennymi skuteczności były czas do progresji 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 inwazyjnego raka piersi, u pacjentek z potwierdzoną obecnością receptorów dla hormonów płciowych

W dużym badaniu III fazy, prowadzonym z udziałem 9 366 kobiet po menopauzie z operacyjnym rakiem piersi leczonych przez 5 lat (patrz tabela poniżej) wykazano statystycznie znamioną przewagę anastrozolu nad tamoksyfenem dotyczącą czasu przeżycia wolnego od choroby. Jeszcze większą korzyść pod względem czasu przeżycia wolnego od choroby w grupie anastrozolu w porównaniu z leczeniem tamoksyfenem, obserwowano w prospektywnej ocenie populacji pacjentek z obecnością receptorów dla hormonów płciowych.

Tabela 3. Zestawienie punktów końcowych badania ATAC: analiza po zakończeniu 5-letniego leczenia

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii	Liczba zdarzeń (częstość)			
	Populacja wszystkich zakwalifikowanych do badania		Pacjentki z guzem z receptorami hormonalnymi	
	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 to 0,97		0,73 to 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 to 1,06		0,80 to 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 to 0,90		0,64 to 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 to 0,99		0,70 to 1,00	
Wartość p	0,0427		0,0559	
Rak pierwotny drugiej piersi	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Iloraz szans	0,59		0,47	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,39 to 0,89		0,30 to 0,76	
Wartość p	0,0131		0,0018	
Przeżycie całkowite^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 to 1,12		0,83 to 1,14	
Wartość p	0,7142		0,7339	

^a Przeżycie wolne od choroby - uwzględnia wszystkie przypadki nawrotu choroby w postaci wznowy miejscowej i regionalnej, nowego guza drugiej piersi, wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).

^b Przeżycie wolne od wznowy odległej - jest definiowane jako czas do pierwszego wystąpienia wznowy odległej lub zgonu (niezależnie od przyczyny).

^c Czas do wznowy choroby jest definiowany jako czas do pierwszego wystąpienia wznowy miejscowej lub regionalnej, nowego raka drugiej piersi, wznowy odległej lub zgonu w 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 pacjentek (wyrażona jako odsetek %), które zmarły.

Jednoczesne podawanie produktu zawierającego anastrozol i tamoksyfen nie wykazało zwiększenia skuteczności w porównaniu z leczeniem samym tamoksyfenem zarówno u wszystkich pacjentek jak i u pacjentek z obecnością receptora estrogenowego w tkance guza. Grupa leczona w ten sposób została wyłączona z badania.

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 10 lat w wyniku długotrwałej obserwacji porównawczej skutków leczenia anastrozolem i tamoksyfenem wykazano zgodność wyników z poprzednimi analizami.

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

W badaniu III fazy (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSCG] 8) prowadzonym u 2579 kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi z receptorem hormonalnym, które były poddane operacji z radioterapią lub bez radioterapii i bez chemioterapii, zmiana leczenia na anastrozol po 2 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem spowodowała statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od choroby, w porównaniu do grupy nadal leczonej tamoksyfenem, po obserwacji wynoszącej średnio 24 miesiące.

Tabela 4. Punkty końcowe badania ABCSG 8 i podsumowanie wyników

Punkty końcowe dotyczące skuteczności terapii	Liczba zdarzeń (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 to 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 to 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 to 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 to 1,13	
Wartość p	0,090	
Przeżycie całkowite	43 (3,3)	45 (3,5)
Współczynnik ryzyka	0,96	
Dwustronny 95% przedział ufności	0,63 to 1,46	
Wartość p	0,840	

Dwa kolejne, podobne badania (GABG/ARNO 95 i ITA), w jednym z nich pacjentki poddawano operacji i chemioterapii, jak również łączna analiza badań ABCSG 8 i GABG/ARNO 95, potwierdzają powyższe wyniki.

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

Gęstość mineralna kości (ang. Bone Mineral Density, BMD)

W badaniu klinicznym III/IV fazy (Badanie dotyczące zastosowania anastrozolu z bisfosfonianami – ryzedronianem [ang. *Study of anastrozole with the bisphosphonate risedronate*, SABRE]), 234 kobiety po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, z dodatnim testem na obecność receptorów hormonalnych, u których planowano leczenie anastrozolem w dawce 1 mg na dobę, przydzielono do grup niskiego, umiarkowanego i wysokiego ryzyka złamań z powodu kruchości kości. Pierwszorzędowym parametrem oceny skuteczności była analiza gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego metodą DEXA. Wszystkie pacjentki otrzymywały witaminę D i wapń. Pacjentki w grupie niskiego ryzyka otrzymywały tylko anastrozol (n = 42), pacjentki w grupie umiarkowanego ryzyka były randomizowane do ramienia otrzymującego anastrozol i ryzedronian w dawce 35 mg raz w tygodniu (n = 77) lub do ramienia otrzymującego anastrozol i placebo (n = 77), natomiast pacjentki w grupie wysokiego ryzyka otrzymywały anastrozol i ryzedronian w dawce 35 mg raz w tygodniu (n = 38). Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, po 12 miesiącach w stosunku do wartości w chwili rozpoczęcia badania.

Wykonana po 12 miesiącach główna analiza wykazała, że u pacjentek ze stwierdzonym wcześniej

umiarkowanym do wysokiego ryzykiem złamań z powodu kruchości kości, otrzymujących anastrozol w dawce 1 mg na dobę w połączeniu z ryzedronianem w dawce 35 mg raz w tygodniu, nie doszło do zmniejszenia gęstości mineralnej kości (ocenianej za pomocą gęstości mineralnej kości kręgosłupa lędźwiowego, metodą DEXA). Dodatkowo w grupie niskiego ryzyka, leczonej samym anastrozolem w dawce 1 mg na dobę, obserwowano statystycznie nieistotne zmniejszenie BMD. Podobne wyniki uzyskano w zakresie drugorzędowej zmiennej oceny skuteczności, tj. zmiany od wyjściowej BMD kości biodrowej do BMD po 12 miesiącach.

Badanie to dostarcza dowodów skłaniających do rozważenia zastosowania bisfosfonianów w leczeniu ewentualnej utraty masy kostnej u kobiet po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, które będą leczone anastrozolem.

Dzieci i młodzież

Anastrozol nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży. Nie ustalono skuteczności w badanej populacji dzieci (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 (patrz także punkt 5.3).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dostarczenia wyników badań z anastrozolem w jednej lub kilku podgrupach pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży 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, wieloośrodkowym badaniu klinicznym oceniono 52 chłopców z niedoborem hormonu wzrostu, w okresie dojrzewania (w wieku 11-16 lat, łącznie) leczonych przez 12 do 36 miesięcy anastrozolem, w dawce 1 mg na dobę lub otrzymujących placebo, jednocześnie z hormonem wzrostu. Tylko 14 pacjentów otrzymujących anastrozol ukończyło 36 miesięczny okres badania.

Nie zaobserwowano różnicy znamiennej statystycznie w porównaniu do placebo w odniesieniu do takich parametrów wzrostu, jak: przewidywany wzrost docelowy, wzrost, wzrost SDS (ang. *Standard Deviation Score*) i tempo wzrostu. Brak danych o końcowym wzroście. Chociaż liczba leczonych dzieci była zbyt mała, aby wyciągnąć wiarygodne wnioski o bezpieczeństwie stosowania, w grupie anastrozolu, w porównaniu do placebo, odsetek złamań był zwiększony i występowała tendencja do zmniejszenia gęstości mineralnej kości.

Testotoksykoza

W otwartym, nie-porównawczym, wieloośrodkowym badaniu oceniono 14 pacjentów płci męskiej (w wieku 2-9 lat) z rodzinnym przedwczesnym dojrzewaniem męskim, nazywanym także testotoksykozą, leczonych jednocześnie anastrozolem i bikalutamidem. Celem pierwszorzędowym badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leczenia skojarzonego, w okresie 12 miesięcy. Trzynastu na 14 włączonych pacjentów ukończyło 12 miesięcy leczenia skojarzonego (jeden z pacjentów nie zgłosił się na obserwację 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 było wieloośrodkowym badaniem z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 82 chłopców w okresie dojrzewania (w wieku 11-18 lat, łącznie) z ginekomastią

trwającą ponad 12 miesięcy, otrzymujących anastrozol w dawce 1 mg na dobę lub placebo, codziennie przez maksymalnie 6 miesięcy. Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem liczby pacjentów, u których po 6 miesiącach leczenia doszło do zmniejszenia całkowitej objętości gruczołu piersiowego o, co najmniej, 50%, między grupą otrzymującą anastrozol w dawce 1 mg a grupą placebo.

Badanie 0001 było prowadzonym metodą otwartej próby badaniem farmakokinetycznym z wielokrotnym podawaniem anastrozolu w dawce 1 mg na dobę, u 36 chłopców w okresie dojrzewania z ginekomastią trwającą krócej niż 12 miesięcy. Drugorzędowymi celami badania były: ocena odsetka pacjentów, u których między dniem 1. a okresem po zakończeniu 6 miesięcy leczenia doszło do, co najmniej, 50% zmniejszenia obliczonej objętości ginekomastii w obu sutkach łącznie, tolerancja oraz bezpieczeństwo pacjentów. U 56% (20/36) chłopców, którzy ukończyli 6 miesięcy zaobserwowano zmniejszenie łącznej objętości obu sutków o 50% lub więcej.

Badanie w zespole McCune-Albright

Badanie 0046 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby, eksploracyjnym badaniem anastrozolu u 28 dziewcząt (w wieku od 2 do ≤ 10 lat) z zespołem McCune'a i Albrighta. Pierwszorzędowym celem badania była ocena bezpieczeństwa i skuteczności anastrozolu w dawce 1 mg na dobę u pacjentek z zespołem McCune-Albright. Skuteczność badanego leczenia oceniano na podstawie odsetka pacjentek spełniających określone kryteria związane z krwawieniem z dróg rodnych, wiekiem kostnym i szybkością wzrostu.

W trakcie leczenia nie stwierdzono statystycznie istotnej zmiany częstości występowania krwawienia z dróg rodnych. Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w skali Tannera, średniej objętości jajników lub średniej objętości macicy. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zmiany wskaźnika zwiększenia wieku kostnego w trakcie leczenia w porównaniu z wartością wyjściową. Szybkość wzrostu (w cm na rok) istotnie zmniejszyła się ($p < 0,05$) w 12 miesiącu, w porównaniu okresu sprzed leczenia i miesiącem 0, a także kolejnymi 6 miesiącami badania (miesiąc 7 do miesiąca 12).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Anastrozol wchłania się szybko z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje zwykle w ciągu 2 godzin od zażycia (na czczo). Pokarm zmniejsza nieco szybkość wchłaniania, ale nie wpływa na stopień wchłaniania. Nie wydaje się, aby niewielkie zmiany szybkości wchłaniania miały znaczący klinicznie wpływ na stężenie produktu leczniczego Anastrozole Eugia w stanie stacjonarnym w przypadku podawania 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 właściwości farmakokinetyczne anastrozolu zależą od wielkości dawki lub czasu podawania.

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

Dystrybucja

Anastrozol wiąże się z białkami osocza w 40%.

Eliminacja

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 wydalone z moczem w postaci niezmiennionej w ciągu 72 godzin od przyjęcia dawki. Anastrozol ulega metabolizmowi na drodze N-dealkilacji, hydroksylacji i glukuronidacji. Metabolity są wydalone głównie z moczem. Triazol, który jest głównym metabolitem występującym w osoczu, nie hamuje aktywności aromatazy.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Klirens pozorny (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym miał wartość w przybliżeniu o 30% mniejszą u ochotników ze stabilną marskością wątroby niż w grupie kontrolnej (badanie 1033IL/0014). Jednak 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 porównywalne z obserwowanymi u pacjentów bez zaburzeń czynności wątroby.

Klirens pozorny (CL/F) anastrozolu po podaniu doustnym nie różnił się u ochotników z ciężką niewydolnością nerek (GFR < 30 ml/min) w badaniu 103 3IL/0018 z uwagi na fakt, że anastrozol jest eliminowany głównie na drodze metabolizmu. Stężenia anastrozolu w osoczu obserwowane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w długotrwałych badaniach skuteczności były podobne do obserwowanych u zdrowych ochotników. Anastrozol powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, szkodliwego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność po podaniu jednorazowym

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

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

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

Mutagenność

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

Wpływ na płodność

W badaniu nad wpływem na płodność, samcom szczura, odstawionym od karmienia przez samice, podawano doustnie, w wodzie do picia 50 lub 400 mg/l anastrozolu przez 10. tygodni. Średnie zmierzone

stężenie w osoczu wynosiło odpowiednio 44,4 ($\pm 14,7$) ng/ml i 165 (± 90) ng/ml. Wskaźniki łączenia się w pary były niekorzystne w grupach obu dawek, podczas gdy zmniejszenie płodności było wyraźne tylko w grupie otrzymującej dawkę 400 mg/l. Zmniejszenie było przemijające, a wszystkie parametry dotyczące łączenia się w pary i płodności były podobne jak wartości w grupie kontrolnej po 9. tygodniach od zakończenia leczenia.

Doustne podawanie anastrozolu samicom szczurów w dawce 1 mg/kg na dobę często prowadziło do niepłodności, a w dawce 0,2 mg/kg na dobę zwiększało odsetek utraty zarodka przed zagnieżdżeniem. Działanie to obserwowano po dawkach istotnych klinicznie. Nie można wykluczyć wpływu u ludzi. Działania te były związane z działaniem farmakologicznym związku i całkowicie ustępowały 5. tygodni po przerwaniu stosowania danego związku.

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

Przeżycie potomstwa szczurów, którym podawano anastrozol w dawce co najmniej 0,02 mg/kg mc. na dobę (począwszy od 17. dnia ciąży do 22. dnia po porodzie), było zagrożone w związku z działaniem farmakologicznym anastrozolu w trakcie porodu. W pierwszym pokoleniu potomstwa matek szczurów, którym podawano anastrozol, nie zaobserwowano działań niepożądanych w postaci zaburzeń zachowania lub zaburzenia zdolności rozrodczych.

Rakotwórczość

Wyniki dwuletnich badań rakotwórczości na szczurach wykazują zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby i polipów zrębu macicy u samic oraz gruczolaków tarczycy u samców tylko po zastosowaniu dużych dawek (25 mg/kg mc. na dobę). Zmiany te wystąpiły po dawkach 100-krotnie większych niż dawki lecznicze stosowane u ludzi i dlatego uważa się, że nie mają one znaczenia klinicznego u ludzi.

W dwuletnich badaniach rakotwórczości na myszach stwierdzono indukcję łagodnych nowotworów jajnika i zmianę w częstości występowania nowotworów tkanki limfatycznej (u samic rzadziej obserwowano 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 anastrozolu u ludzi.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon (K-30)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki (White colour):

Hypromeloza 2910 (6mPas)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Anastrozole Eugia, tabletki powlekane jest dostępny w blistrach z przezroczystej folii PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eugia Pharma (Malta) Ltd.
Vault 14, level 2
Valletta Waterfront
Floriana, FRN1914
Malta

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 26493

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021-07-02
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2025-07-14

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

2025-07-09