

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Anastrozol Teva 1 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține anastrozol 1 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 87 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate, rotunde, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu numărul „93” pe una din fețe și cu „A10” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Anastrozol Teva este indicat pentru:

- Tratamentul neoplasmului mamar în stadiu avansat cu receptori pentru estrogen prezenți, la femeile aflate în post-menopauză.
- Tratamentul adjuvant pentru neoplasmul mamar invaziv precoce, cu receptori pentru estrogen prezenți la femeile aflate în post-menopauză
- Tratamentul adjuvant pentru neoplasmul mamar invaziv precoce, cu receptori pentru estrogen prezenți, la femeile aflate în post-menopauză, cărora li s-a administrat timp de 2 până la 3 ani tratament adjuvant cu tamoxifen.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de anastrozol pentru adulți, inclusiv vârstnici este de un comprimat de 1 mg, o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Anastrozolul nu este recomandat pentru utilizarea la copii și adolescenți din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Insuficiență renală

Nu este recomandată modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă administrarea anastrozolului trebuie efectuată cu precauție. (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este recomandată modificarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Este recomandată precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Comprimatele filmate de Anastrozol Teva trebuie administrate oral.

4.3 Contraindicații

Anastrozol este contraindicat în cazul:

- gravide sau femei care alăptează.
- paciente cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Anastrozolul nu trebuie utilizat la femeile aflate în pre-menopauză. Diagnosticul de menopauză trebuie stabilit biochimic (hormon luteinizant [LH], hormon foliculostimulant [FSH] și/sau concentrațiile plasmatică ale estradiolului) la orice pacientă la care există incertitudini legate de statusul menopauzal. Nu există date care să susțină utilizarea anastrozolului cu analogi LHRH.

Administrarea concomitentă de terapii care conțin estrogen cu anastrozol trebuie evitată deoarece aceasta poate diminua acțiunea lor farmacologică. (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Efect asupra densității minerale osoase

Deoarece anastrozolul determină scăderea concentrației plasmatică de estrogeni, aceasta poate provoca scăderea densității minerale osoase, cu posibila creștere consecutivă a riscului de fracturi (vezi pct. 4.8).

La femeile cu osteoporoză sau care prezintă risc de osteoporoză trebuie evaluată densitatea minerală osoasă la începutul tratamentului și apoi la intervale regulate. Terapia sau profilaxia osteoporozei trebuie inițiată corespunzător și monitorizată cu atenție. Utilizarea de tratamente specifice, de exemplu, bifosfonați poate opri pierderile minerale osoase suplimentare cauzate de anastrozol la femeile aflate în postmenopauză și trebuie luată în considerare (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică

Anastrozolul nu a fost investigat la pacientele cu neoplasm mamar cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Expunerea la anastrozol poate fi crescută la subiecții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2); administrarea anastrozolului la pacientele cu insuficiență hepatică moderată și severă trebuie efectuată cu precauție (vezi pct.4.2). La aceste paciente tratamentul trebuie să se bazeze pe evaluarea raportului risc-beneficiu pentru fiecare caz în parte.

Insuficiență renală

Anastrozolul nu a fost investigat la pacientele cu neoplasm mamar cu insuficiență renală severă. Expunerea la anastrozol este crescută la subiecții cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min, vezi pct. 5.2); la pacientele cu insuficiență renală severă, administrarea anastrozolului trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Anastrozolul nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea tratamentului nu au fost stabilite la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.1).

Anastrozolul nu trebuie utilizat la băieții cu deficit de hormon de creștere în asociere la tratamentul cu hormon de creștere. În studiul clinic pivot, eficacitatea nu a fost demonstrată, iar siguranța nu a fost stabilită (vezi pct. 5.1). Întrucât anastrozolul reduce valorile concentrațiilor plasmatice de estradiol, anastrozolul nu trebuie să fie utilizat la fetele cu deficit de hormon de creștere, în asociere la tratamentul hormonal de creștere. Nu sunt disponibile date privind siguranța pe termen lung la copii și adolescenți.

Excipienți

Lactoză

Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază total sau sindrom de malabsorbție al glucozei-galactozei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anastrozolul inhibă CYP 1A2, 2C8/9 și 3A4 *in vitro*. Studiile clinice cu antipirină și walfarină au arătat că anastrozolul administrat la o doză de 1 mg nu inhibă semnificativ metabolizarea antipirinei și R- și S-warfarinei evidențiind faptul că este improbabil ca administrarea concomitentă de anastrozol cu alte medicamente să producă interacțiuni medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic mediate de către enzimele CYP.

Enzimele care mediază metabolizarea anastrozolului nu au fost identificate. Cimentidina, un inhibitor slab, nespecific al enzimelor CYP, nu influențează concentrațiile plasmatice ale anastrozolului. Efectul inhibitorilor puternici ai CYP este necunoscut.

O revizuire a bazei de date referitoare la studiile clinice nu a evidențiat dovezi de interacțiune clinică semnificativă la pacienții care au fost tratați cu anastrozol, cărora li s-au administrat, de asemenea, medicamente prescrise în mod curent. Nu au existat interacțiuni clinice semnificative cu bifosfonatii (vezi pct. 5.1).

Administrarea concomitentă de terapii care conțin estrogen cu anastrozol trebuie evitată deoarece aceasta poate diminua acțiunea lor farmacologică (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea anastrozolului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Anastrozolul este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu există date privind utilizarea anastrozolului în timpul alăptării. Anastrozolul este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Efectele anastrozolului asupra fertilității la om nu au fost studiate. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Anastrozolul nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, a fost raportată apariția asteniei și somnolenței în cazul utilizării anastrozolului și este necesară prudență în timpul conducerii vehiculelor și folosirii utilajelor atât timp cât persistă aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Tabelul următor prezintă reacțiile adverse din studiile clinice, studiile de după punerea pe piață sau raportările spontane. Dacă nu se specifică altfel, frecvența următoarelor categorii a fost calculată pe baza numărului de evenimente adverse raportate într-un studiu amplu de fază III, efectuat la 9366 femei aflate în postmenopauză, cu neoplasm mamar cărora li s-a administrat tratament adjuvant timp de cinci ani (Arimidex, Tamoxifen în monoterapie sau în asociere conform studiului ATAC).

Reacțiile adverse prezentate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență, pe aparate, sisteme și organe (ASO). Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost cefalee, bufeuri, greață, erupții cutanate tranzitorii, artralgie, rigiditate articulară, artrită și astenie.

Tabel 1 Reacțiile adverse în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvență

Reacțiile adverse în funcție de ASO și frecvență		
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Anorexie Hipercolesterolemie
	Mai puțin frecvente	Hipercalcemie (cu sau fără o creștere a valorilor hormonului paratiroidian)
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Somnolență Sindrom de tunel carpian* Tulburări senzoriale (inclusiv parestezii, pierderea gustului și alterarea gustului)
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Bufeuri
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Diaree Vărsături
Tulburări hepato-biliare	Frecvente	Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatiche ale fosfatazei alcaline, alanin aminotransferazei și aspartat aminotransferazei
	Mai puțin frecvente	Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatiche ale gamma-GT și bilirubinei Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Frecvente	Subțiere a părului (alopecie) Reacții alergice
	Mai puțin frecvente	Urticarie
	Rare	Eritem polimorf Reacții anafilactoide Vasculită cutanată (inclusiv rapoarte de purpură Henoch-Schönlein) **
	Foarte rare	Sindrom Stevens-Johnson** Angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie/ređoare articulară Artrită Osteoporoză
	Frecvente	Durere osoasă Mialgie

	Mai puțin frecvente	Tenosinovită digitală
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Frecvente	Uscăciune a mucoasei vaginale Sângerări vaginale ***
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Astenie

* Evenimentele de sindrom de tunel carpian au fost raportate în număr mai mare la pacientele la care s-a administrat tratament cu anastrozol în studii clinice, comparativ cu pacientele cărora li s-a administrat tratament cu tamoxifen. Totuși, majoritatea acestor evenimente a apărut la paciente care prezentau factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni

** Deoarece vasculita cutanată și purpura Henoch-Schönlein nu au fost observate în studiul ATAC, frecvența pentru aceste evenimente poate fi considerată ca 'rară' ($\geq 0,01\%$ și $< 0,1\%$) bazându-se pe cea mai ridicată valoare de estimată.

*** Sângerările vaginale au fost raportate frecvent, în special la pacientele cu neoplasm mamar în stadiu avansat în primele câteva săptămâni după trecerea de la terapia hormonală curentă la tratamentul cu anastrozol. Dacă sângerările persistă, trebuie luată în considerare evaluarea suplimentară.

Tabelul de mai jos prezintă frecvența evenimentelor adverse prespecificate din studiul ATAC după o perioadă medie de urmărire de 68 de luni, indiferent de legătura cauzală, raportate la paciente în timpul tratamentului din cadrul studiului și timp de până la 14 zile după întreruperea tratamentului din cadrul studiului.

Tabel 2 Evenimente adverse prespecificate din studiul ATAC

Evenimente adverse	Anastrozol (N=3092)	Tamoxifen (N=3094)
Bufeuri	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Artralгии/redoare a articulațiilor	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Tulburări ale stării de dispoziție	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Fatigabilitate/astenie	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Greață și vărsături	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fracturi	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fracturi vertebrale, de șold sau ale extremității distale a radiusului/Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fracturi ale extremității distale a radiusului /Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fracturi de coloană vertebrală	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Fracturi de șold	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataractă	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Sângerări vaginale	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Boală cardiovasculară ischemică	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina pectorală	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Infarct miocardic	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Tulburări coronariene	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Ischemie miocardică	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Secreții vaginale	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Orice eveniment tromboembolic venos	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Evenimente tromboembolice profunde, incluzând EP (embolie pulmonară)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Evenimente cerebrovasculare ischemice	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Cancer endometrial	4 (0,2%)	13 (0,6%)

După o monitorizare mediană de 68 de luni, au fost înregistrate frecvențe ale fracturilor de la 22 din 1000 de pacienți-ani în grupul de tratament cu anastrozol și de 15 din 1000 de pacienți-ani în grupul de tratament cu tamoxifen,.

Incidența osteoporozei a fost de 10,5% la pacientele tratate cu anastrozol și de 7,3% la pacientele tratate cu tamoxifen.

Nu s-a stabilit dacă frecvențele de fracturi și osteoporoză înregistrate în studiul ATAC la pacientele care au urmat tratamentul cu anastrozol reflectă un efect protector al tamoxifenului, un efect specific al anastrozolului sau ambele variante.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Experiența clinică în caz de supradozaj accidental este limitată. În studiile efectuate la animale, s-a demonstrat că anastrozolul prezintă toxicitate acută scăzută. Studiile clinice au fost efectuate cu diferite doze de anastrozol, de până la 60 mg în priză unică, la voluntari sănătoși de sex masculin și de până la 10 mg pe zi, la femei aflate în postmenopauză cu neoplasm mamar în stadiu avansat; aceste doze au fost bine tolerate. Nu s-a determinat doza unică de anastrozol care determină apariția unor simptome care pun viața în pericol. Nu există un antidot specific pentru cazurile de supradozaj și tratamentul trebuie să fie simptomatic.

În cadrul abordării terapeutice a tratamentului în caz de supradozaj, trebuie luată în considerare posibilitatea ca mai multe substanțe să fi fost administrate. Pot fi induse vărsăturile, dacă pacientul este conștient. Dializa poate fi utilă, deoarece anastrozolul nu se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică. Este indicat tratamentul general de susținere a funcțiilor vitale, incluzând monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea strictă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori enzimatici, codul ATC : L02BG03.

Mecanismul de acțiune și efectele farmacodinamice

Anastrozolul este un inhibitor nesteroidian de aromatază puternic și înalt selectiv. La femeile aflate în postmenopauză, estradiolul este produs, în principal prin transformarea androstendionului în estronă, prin acțiunea complexului enzimatic al aromatazei, la nivelul țesuturilor periferice. Ulterior, estrona este transformată în estradiol. S-a demonstrat că scăderea concentrației plasmatică de estradiol are efect benefic la femeile cu neoplasm mamar. La femeile aflate în postmenopauză, doza zilnică de 1 mg anastrozol, determină supresia estradiolului cu un procent mai mare de 80% demonstrată prin utilizarea unui test de înaltă sensibilitate.

Anastrozolul este lipsit de orice activitate progestogenică, androgenică sau estrogenică.

Dozele zilnice de anastrozol de până la 10 mg nu au niciun efect asupra secreției de cortizol sau aldosteron, determinată înainte de și după testul standard de stimulare cu hormon adrenocorticotropic (ACTH). Prin urmare, nu este necesară suplimentarea de corticoizi.

Eficacitatea clinică și siguranța

Neoplasm mamar în stadiu avansat

Terapia de primă linie la femeile aflate în postmenopauză cu neoplasm mamar în stadiu avansat

Două studii clinice controlate dublu-orb, cu profil asemănător (studiul 1033IL/0030 și studiul 1033IL/0027) au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea anastrozolului comparativ cu tamoxifenul ca terapie de primă linie pentru neoplasmul mamar localizat în stadiu avansat cu receptori hormonali pozitivi sau cu status necunoscut al receptorilor sau pentru neoplasmul mamar metastazat la femeile aflate în postmenopauză. Un total de 1021 de paciente au fost randomizate să utilizeze 1 mg anastrozol o dată pe zi sau 20 de mg tamoxifen o dată pe zi. Criteriile de evaluare principale pentru ambele studii au fost timpul până la progresia tumorală, rata de răspuns tumoral obiectiv și siguranța.

Pentru criteriile de evaluare principale, studiul 1033IL/0030 a demonstrat că anastrozolul are un avantaj statistic semnificativ comparativ cu de tamoxifenul pentru timpul până la progresia tumorală (rata riscului (hazard ratio HR) 1,42, intervalul de încredere (ÎI) 95% [1,11, 1,82], timpul mediu până la progresia tumorală 11,1 pentru anastrozol și 5,6 luni pentru tamoxifen, $p=0,006$; ratele de răspuns tumoral obiectiv au fost asemănătoare pentru anastrozol și tamoxifen. Studiul 1033IL/0027 a demonstrat că anastrozol și tamoxifen au rate de răspuns tumoral obiectiv și timp până la progresia tumorală asemănătoare. Rezultatele pentru criteriile de evaluare secundare au sprijinit rezultatele pentru criteriile de eficacitate principale. Au existat prea puține decese în grupurile de tratament din ambele studii pentru a trage concluzii despre diferențele în ceea ce privește supraviețuirea generală.

Terapia de a doua linie la femeile aflate în postmenopauză cu neoplasm mamar în stadiu avansat

Anastrozolul a fost studiat în două studii clinice controlate (studiul 0004 și studiul 0005) la femeile aflate în postmenopauză cu neoplasm mamar în stadiu avansat care au prezentat progresia bolii după terapia cu tamoxifen administrată fie pentru neoplasm mamar în stadiu avansat, fie pentru neoplasm mamar în stadiu incipient. Un total de 764 paciente au fost randomizate să utilizeze fie o doză unică de 1 mg sau 10 mg anastrozol, fie acetat de megestrol 40 mg de patru ori pe zi. Timpul până la progresie și ratele de răspuns obiectiv au fost criteriile principale de eficacitate. De asemenea, au fost calculate rata de boală stabilă prelungită (mai mult de 24 de săptămâni), rata de progresie și cea de supraviețuire. În ambele studii, nu au existat diferențe semnificative între brațele de tratament în ceea ce privește oricare dintre parametrii de eficacitate.

Tratamentul adjuvant pentru neoplasm mamar invaziv precoce la pacientele cu receptori hormonali pozitivi

Într-un studiu extins de fază III realizat la 9366 de femei aflate în postmenopauză cu neoplasm mamar operabil, tratate timp de 5 ani (vezi mai jos), s-a demonstrat că anastrozolul este statistic superior terapiei cu tamoxifen în ceea ce privește perioada de supraviețuire fără manifestări de boală. S-a observat o un beneficiu de mai mare amploare referitor la supraviețuirea fără manifestări de boală, în favoarea anastrozolului față de tamoxifen pentru populația definită prospectiv ca având receptori hormonali prezenți.

Tabel 3 Rezumatul criteriilor de evaluare ale studiului ATAC: analiza la încheierea tratamentului cu durata de 5 ani

Rezumatul criteriilor finale de evaluare în studiul ATAC: analiză după 5 ani de tratament				
Criterii de evaluare a eficacității	Număr de evenimente (frecvență)			
	Populație în intenție de tratament		Tumorile cu receptori hormonali pozitivi	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoxifen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoxifen (N=2598)
Supraviețuire fără manifestări de boală ^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Rata de risc	0,87		0,83	

Î 95% bilateral	0,78 până la 0,97		0,73 până la 0,94	
Valoarea p	0,0127		0,0049	
Supraviețuire fără manifestări de boală la distanță^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Rata de risc	0,94		0,93	
Î 95% bilateral	0,83 până la 1,06		0,80 până la 1,07	
Valoarea p	0,2850		0,2838	
Perioada de timp până la recurență^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Rata de risc	0,79		0,74	
Î 95% bilateral	0,70 până la 0,90		0,64 până la 0,87	
Valoarea p	0,0005		0,0002	
Perioada de timp până la recurența la distanță^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Rata de risc	0,86		0,84	
Î 95% bilateral	0,74 până la 0,99		0,70 până la 1,00	
Valoarea p	0,0427		0,0559	
Tumoră primară a sânului contralateral	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Rata de risc	0,59		0,47	
Î 95% bilateral	0,39 până la 0,89		0,30 până la 0,76	
Valoarea p	0,0131		0,0018	
Supraviețuire globală^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Rata de risc	0,97		0,97	
Î 95% bilateral	0,85 până la 1,12		0,83 până la 1,14	
Valoarea p	0,7142		0,7339	

a. Supraviețuirea fără manifestări de boală include toate evenimentele recurente și este definită ca prima apariție a recurenței loco-regionale, un cancer nou la sânul contralateral, recurență la distanță sau decesul (din orice cauză).

b. Supraviețuirea fără manifestări de boală la distanță este definită ca prima apariție a recurenței la distanță sau decesul (din orice cauză).

c. Perioada de timp până la recurență este definită ca prima apariție a recurenței loco-regionale, a unui cancer nou la sânul contralateral, a unei recurențe la distanță sau a decesului determinat de cancerul de sân.

d. Perioada de timp până la recurența la distanță este definită ca prima apariție a recurenței la distanță sau a decesului determinat de cancerul de sân.

e. Numărul (%) pacienților care au decedat.

La toți pacienții precum și în cadrul grupului de pacienți cu receptori hormonali pozitivi, în cazul administrării concomitente a anastrozolului și tamoxifenului, nu s-a demonstrat o eficacitate superioară celei înregistrate în cazul administrării monoterapiei cu tamoxifen. Acest braț de tratament a fost întrerupt din studiu.

În analiza actualizată după o perioadă de urmărire medie de 10 ani, comparația pe termen lung a efectelor tratamentului cu anastrozol față de tamoxifen s-a demonstrat a fi în concordanță cu analizele anterioare.

Tratamentul adjuvant al neoplasmului mamar invaziv precoce la pacientele cu receptori hormonali pozitivi care urmează tratament adjuvant cu tamoxifen

Într-un studiu de fază III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSG 8]) efectuat la 2579 de paciente aflate în postmenopauză cu cancer de sân hormon receptor pozitiv în stadii inițiale la care s-a practicat intervenție chirurgicală cu sau fără radioterapie și fără chimioterapie (vezi mai jos), trecerea la anastrozol după 2 ani de tratament adjuvant cu tamoxifen a avut rezultate superioare din punct de vedere statistic în ceea ce privește supraviețuirea fără semne de boală comparativ cu continuarea tratamentului cu tamoxifen, după o monitorizare mediană de 24 de luni.

Tabel 4 Criteriile de evaluare ale studiului ABCSG 8 și rezultate

Rezumatul rezultatelor și al criteriilor finale de evaluare din cadrul studiului ABCSG 8		
Criterii finale de evaluare a eficacității	Număr de evenimente (frecvență)	
	Anastrozol (N=1297)	Tamoxifen (N=1282)
Supraviețuire fără manifestări de boală	65 (5,0)	93 (7,3)
Rata de risc	0,67	
ÎI 95% bilateral	0,49 până la 0,92	
Valoarea p	0,014	
Perioada de timp până la apariția recurenței	36 (2,8)	66 (5,1)
Rata de risc	0,53	
ÎI 95% bilateral	0,35 până la 0,79	
Valoarea p	0,002	
Perioada de timp până la apariția recurenței la distanță	22 (1,7)	41 (3,2)
Rata de risc	0,52	
ÎI 95% bilateral	0,31 până la 0,88	
Valoarea p	0,015	
Cancer nou de sân contralateral	7 (0,5)	15 (1,2)
Rata de risc	0,46	
ÎI 95% bilateral	0,19 până la 1,13	
Valoarea p	0,090	
Supraviețuirea globală	43 (3,3)	45 (3,5)
Rata de risc	0,96	
ÎI 95% bilateral	0,63 până la 1,46	
Valoarea p	0,84	

Alte două studii similare (GABG/ARNO 95 și ITA), unul dintre ele cuprinzând paciente care au beneficiat de tratament chirurgical și chimioterapie, precum și o analiză combinată a studiilor ABCSG 8 și GABG/ARNO 95 au susținut aceste rezultate.

Profilul de siguranță al anastrozolului în aceste 3 studii a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut stabilit pentru femeile aflate în postmenopauză cu cancer de sân incipient cu receptori hormonal.

Densitate minerală osoasă (DMO)

În studiul SABRE (Study of Anastrozole with the Biphosphonate Risendronate) de fază III/IV, 234 femei aflate în post-menopauză cu neoplasm mamar în stadiu incipient și receptori hormonal pozitivi și, programate pentru tratament cu anastrozol 1 mg pe zi, au fost randomizate în funcție de riscul existent de fractură din cauza fragilității osoase în: risc mic, risc moderat și risc mare. Parametrul principal de eficacitate a fost evaluarea densității osoase la nivelul coloanei vertebrale utilizând scanarea DEXA. La toate pacientele s-a administrat tratament cu vitamina D și calciu. La pacientele cu risc mic s-a

administrat doar anastrozol (N=42), cele din grupul cu risc moderat au fost randomizate să utilizeze anastrozol și risedronat 35 mg o dată pe săptămână (N=77) sau anastrozol și placebo (N=77) iar pacientele din grupul cu risc mare au utilizat anastrozol și risedronat 35 mg o dată pe săptămână (N=38). Criteriul principal de evaluare a fost modificarea DMO la 12 luni comparativ cu valoarea de la înrolarea în studiu.

La pacientele care prezentau deja risc de fractură prin fragilitate moderat până la mare, analiza principală după 12 luni nu a evidențiat o scădere a densității masei osoase (evaluată ca densitate minerală osoasă, utilizând scanarea DEXA) prin utilizarea de anastrozol 1 mg pe zi în asociere cu risedronat 35 mg o dată pe săptămână. Suplimentar, scăderea densității minerale osoase nu a fost statistic semnificativă în grupul cu risc mic, la care s-a administrat în monoterapie anastrozol 1 mg pe zi. Aceste concluzii au fost reflectate în variabila secundară de eficacitate a modificării a DMO totale la nivelul șoldului la 12 luni comparativ cu valoarea înregistrată la înrolarea în studiu.

Acest studiu furnizează dovezi că utilizarea bifosfonaților poate fi luată în considerare în abordarea terapeutică a posibilei pierderi minerale osoase la femeile aflate în postmenopauză cu neoplasm mamar în stadiu incipient programate pentru tratamentul cu anastrozol.

Copii și adolescenți

Anastrozolul nu este indicat pentru utilizarea la copii și adolescenți. Eficacitatea nu a fost stabilită în cazul copiilor și adolescenților incluși în studii (vezi mai jos). Numărul copiilor tratați a fost prea mic pentru a emite o concluzie fermă privind siguranța tratamentului. Nu sunt disponibile date privind potențialele efecte pe termen lung ale tratamentului cu anastrozol la copii și adolescenți (vezi, de asemenea, pct. 5.3).

Agenția Europeană a Medicamentului a renunțat la obligativitatea de a prezenta rezultate ale studiilor cu anastrozol la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți cu statură mică, determinată de deficitul de hormon de creștere (DHC), testotoxicoză, ginecomastie și sindrom McCune-Albright (vezi pct 4.2).

Statură mică din cauza deficitului de hormon de creștere

Un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, a evaluat 52 de băieți aflați la pubertate (cu vârsta cuprinsă între 11-16 ani inclusiv) cu DHC la care s-au administrat pentru o perioadă de 12 până la 36 de luni anastrozol 1 mg pe zi sau placebo în asociere cu hormon de creștere. Numai 14 subiecți tratați cu anastrozol au terminat cele 36 de luni de tratament.

Nu s-a observat o diferență semnificativă statistic comparativ cu placebo în ceea ce privește parametrii de creștere privind înălțimea predictivă la adult, înălțime, scorul deviației standard pentru înălțime (SDS) sau viteza de creștere în înălțime. Nu sunt disponibile date finale privind înălțimea. Deși numărul copiilor tratați a fost prea mic pentru a emite concluzii ferme privind siguranța, s-a observat o creștere a frecvenței fracturilor și o tendință către reducerea densității minerale osoase în grupul tratat cu anastrozol, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo.

Testotoxicoză

Un studiu deschis, multicentric, fără comparator a evaluat 14 pacienți de sex masculin (cu vârsta cuprinsă 2-9 ani) cu pubertate precoce familială limitată la bărbați, denumită și testotoxicoză, tratați cu anastrozol asociat cu bicalutamidă. Criteriul principal a fost evaluarea eficacității și siguranței acestei asocieri de medicamente pe o perioadă de 12 luni. Treisprezece dintre cei 14 pacienți înrolați au terminat cele 12 luni de tratament asociat (un pacient nu a mai putut fi evaluat în perioada de urmărire). Nu s-a observat o diferență semnificativă în ceea ce privește rata de creștere după 12 luni de tratament, comparativ cu rata de creștere pe perioada de 6 luni care a precedat intrarea în studiu.

Ginecomastie

Studiul 0006 randomizat, dublu-orb, multi-centric, a evaluat 82 de băieți în perioada de pubertate (cu vârsta cuprinsă între 11-18 ani inclusiv) cu ginecomastie diagnosticată de mai mult de 12 luni, tratați cu anastrozol 1 mg pe zi sau la care s-a administrat placebo pe o perioadă de până la 6 luni. Între grupul

tratat cu anastrozol 1 mg și grupul la care s-a administrat placebo nu s-a observat nicio diferență între numărul pacienților care au prezentat o scădere $\geq 50\%$ a volumului total al sânului după 6 luni de tratament.

Studiul 0001 a fost un studiu de farmacocinetică deschis, cu doze repetate, în cadrul căruia la 36 băieți aflați la pubertate cu ginecomastie diagnosticată de mai puțin de 12 luni s-a administrat anastrozol în doze de 1 mg pe zi. Criteriul de evaluare secundar a fost acela de a determina proporția pacienților care au prezentat reducerea volumului ginecomastiei ambilor sânii cu cel puțin 50% între ziua 1 și după 6 luni de tratament, precum și tolerabilitatea pacientului și siguranța tratamentului. După 6 luni, a fost observată o scădere cu mai mult de 50% a volumului total al sânului la 56% (20/36) dintre băieți.

Sindromul McCune Albright (SMA)

Studiul 0046 a fost un studiu internațional, multi-centric, deschis, de tip explorator, efectuat la 28 fete (cu vârstă cuprinsă între $2 \leq 10$ ani) cu sindrom McCune-Albright (SMA) cărora li s-a administrat anastrozol. Criteriul principal de evaluare a fost acela de a monitoriza siguranța și eficacitatea tratamentului cu anastrozol 1 mg pe zi la pacienții cu sindrom McCune-Albright (SMA). Eficacitatea tratamentului s-a bazat pe proporția pacienților care au îndeplinit criteriile referitoare la sângerări vaginale, vârsta osoasă și rata de creștere.

Nu s-a observat o diferență semnificativă statistic între frecvența zilelor cu sângerări vaginale aflate la pacientele tratate. Nu a existat o diferență statistică între modificările stadiale Tanner, volumul mediu ovarian și volumul mediu uterin. Nu s-au observat diferențe semnificative statistic ale ratei de creștere osoasă în timpul tratamentului, comparativ cu valoarea inițială. Rata de creștere (cm/an) a fost semnificativ redusă ($p < 0,05$) din perioada de pre-tratament la luna 0 până la luna 12, și din perioada de pre-tratament până la următoarele 6 luni (luna 7 până la luna 12).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția anastrozolului este rapidă și concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse, în primele două ore după administrare (în condiții de repaus alimentar). Alimentele scad ușor viteza de absorbție, dar nu și gradul de absorbție. Nu se așteaptă ca o mică modificare a vitezei de absorbție să determine un efect semnificativ clinic asupra concentrației plasmatice la starea de echilibru în cursul administrării dozei zilnice de anastrozol comprimate. Aproximativ 90 până la 95% din concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale anastrozolului sunt atinse după 7 zile de administrare zilnică și acumularea este de 3 până la 4 ori. Nu există dovezi cu privire la dependența în funcție de timp sau de doză a parametrilor farmacocinetici ai anastrozolului.

Farmacocinetica anastrozolului este independentă de vârsta femeilor aflate la postmenopauză.

Distribuție

Anastrozolul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 40%.

Eliminare

Anastrozolul se elimină lent, având un timp de înjumătățire plasmatică de 40 până la 50 de ore. La femeile aflate în postmenopauză, anastrozolul este metabolizat în proporție mare, mai puțin de 10% din doză fiind excretată nemodificată în urină, în decurs de 72 de ore de la administrare. Metabolizarea anastrozolului se face prin N-dezalchilare, hidroxilare și glucuronoconjugare. Metaboliții sunt excretați, în principal, prin urină. Triazolul, principalul metabolit plasmatic al anastrozolului, nu inhibă aromataza.

Insuficiență renală sau hepatică

Clearance-ul aparent (Cl/F) al anastrozolului, după administrarea orală a fost cu aproximativ 30% mai mic la voluntarii cu ciroză hepatică stabilizată comparativ cu lotul de control (Studiul 1033IL/0014). Cu toate acestea, valorile concentrațiilor plasmatice ale anastrozolului înregistrate la voluntarii cu ciroză hepatică au fost cuprinse în intervalul de valori ale concentrațiilor observat la subiecții normali din alte studii clinice. Valorile concentrațiilor plasmatice ale anastrozolului observate în timpul studiilor de

eficacitate pe termen lung efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică au fost cuprinse în intervalul de valori ale concentrațiilor plasmatice observat la pacienții fără insuficiență hepatică.

Clearance-ul aparent (Cl/F) al anastrozolului nu a fost modificat la voluntarii cu insuficiență renală severă (RFG <30 ml/min) în studiul 1033IL/0018, ceea ce este în concordanță cu faptul că anastrozolul este eliminat în principal prin metabolizare. Valorile concentrațiilor plasmatice ale anastrozolului observate în timpul studiilor de eficacitate pe termen lung efectuate la pacienții cu insuficiență renală au fost cuprinse între limitele concentrațiilor plasmatice observate la pacienții fără insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală severă, administrarea anastrozolului trebuie efectuată cu precauție (vezi pct 4.2 și 4.4)

Copii și adolescenți

La băieți cu ginecomastie aflați la pubertate (10-17 ani), anastrozolul a fost absorbit rapid, larg distribuit și eliminat lent cu un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 2 zile. Clearance-ul anastrozolului a fost mai mic la fete (3-10 ani) comparativ cu băieții de vârstă mai mare iar expunerea a fost mai mare. La fete, anastrozolul a fost larg distribuit și eliminat lent..

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere pentru populația indicată.

Toxicitatea acută

În studiile la animale, toxicitatea a fost observată doar la doze mari. În studiile de toxicitate după doză unică efectuate la rozătoare, valoarea mediană a dozei letale de anastrozol a fost mai mare de 100 mg/kg și zi pe cale orală și mai mare de 50 mg/kg și zi pe cale intraperitoneală. Într-un studiu oral de toxicitate după doză unică a medicamentului, valoarea mediană a dozei letale a fost mai mare de 45 mg/kg și zi.

Toxicitatea cronică

În studiile la animale, toxicitatea a fost observată doar la doze mari. Studii de toxicitate după doze repetate au fost utilizate la șobolan și câine. Nu au fost stabilite valorile la care nu se observă reacții adverse pentru anastrozol, în studiile de toxicitate, dar efectele observate la dozele scăzute (1 mg/kg și zi) și dozele medii (câine 3 mg/kg și zi; șobolan 5 mg/kg și zi) au fost corelate fie cu proprietățile farmacologice, fie cu proprietățile de inducție enzimatică a anastrozolului și nu au fost însoțite de modificări toxice sau degenerative semnificative.

Mutagenitate

Studiile de toxicologie genetică au arătat că anastrozolul nu este mutagen sau clastogen.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Într-un studiu de fertilitate, șobolani masculi recent înțărcați au fost tratați cu doze de 50 sau 400 mg/l anastrozol administrate oral prin intermediul apei de băut, timp de 10 săptămâni. Concentrațiile plasmatice medii măsurate au fost de 44,4 (\pm 14,7) ng/ml, respectiv 165 (\pm 90) ng/ml. Indicatorii de împerechere au fost influențați în mod nociv în ambele grupuri de dozaj, în timp ce o reducere a fertilității a fost evidentă numai în cazul administrării dozei de 400 mg/l. Reducerea a fost tranzitorie, pentru că toți parametrii de împerechere și fertilitate au fost similari cu cei ai grupului de control după o perioadă de 9 săptămâni de refacere fără tratament.

Administrarea orală de anastrozol la femelele gestante de șobolan a determinat o incidență mare de infertilitate la 1 mg/kg și zi și a crescut pierderile pre-implantare la 0,02 mg/kg și zi. Aceste efecte au apărut la doze relevante din punct de vedere clinic. Un efect la om nu poate fi exclus. Aceste efecte au fost legate de proprietățile farmacologice ale substanței active și au dispărut complet după o perioadă de 5 săptămâni de la întreruperea substanței active.

Administrarea orală de anastrozol la femelele gestante de șobolan și iepure, în doze de până la 1,0, respectiv 0,2 mg/kg și zi, nu a determinat efecte teratogene. Aceste efecte care au fost observate (creșterea în

dimensiuni a placentei la șobolan și pierderea sarcinii la iepure) au fost legate de proprietățile farmacologice ale substanței active.

Supraviețuirea puilor de șobolani nou-născuți ale căror mame au fost expuse la anastrozol în doză de 0,02 mg/kg pe zi sau mai mare (din ziua a 17-a de sarcină până în ziua 22 post-partum) a fost compromisă. Aceste efecte au fost legate de proprietățile farmacologice ale substanței active asupra parturii. Nu au existat reacții adverse privind comportamentul sau capacitatea de reproducere a primei generații de pui care să fie atribuite tratamentului matern cu anastrozol.

Carcinogenitate

Un studiu cu durata de doi ani privind carcinogenitatea la șobolan a avut ca rezultat o creștere a incidenței neoplasmelor hepatice și a polipilor stromali uterini la femele și a adenomului tiroidian la masculi, numai în cazul unei doze mari (25 mg/kg și zi). Aceste modificări au apărut la o doză care reprezintă o expunere de 100 de ori mai mare decât expunerea obținută la om prin administrarea dozelor terapeutice și nu sunt considerate a fi relevante clinic pentru tratamentul pacienților cu anastrozol.

Un studiu cu durata de doi ani privind carcinogenitatea la șoarece a avut ca rezultat inducerea de tumori ovariene benigne și o modificare a incidenței neoplasmelor limforeticulare (mai puține sarcoame histiocitare la femele și mai multe decese datorate limfoamelor). Aceste modificări sunt considerate a fi efecte specifice ale inhibării aromatazei la șoarece și nu sunt relevante din punct de vedere clinic pentru tratamentul pacienților cu anastrozol.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu (E572)

Povidonă K-30

Amidonglicolat de sodiu tip A

Film

Hipromeloză 5cP (E464)

Macrogol 400 și macrogol 6000

Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PVdC/Al transparent.

Mărimi de ambalaj

1, 14, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 56, 60, 84, 90, 98, 100 și 300 comprimate filmate

Ambalaje de uz spitalicesc a 84 comprimate filmate.

Ambalaje cu blistere pentru eliberarea unei unități dozate pentru uz spitalicesc: 10 (10 x 1), 50 (50 x 1) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Bulevardul Ion Mihalache nr. 11-13
Biroul P30, Corp C1, parter
Sector 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3020/2010/01-16

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației-Decembrie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024