

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Anastrozol Terapie 1 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține anastrozol 1 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 65 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate rotunde, de culoare albă, cu un diametru de aproximativ 6,6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Anastrozol Terapie 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.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

La femeile aflate în post-menopauză cu neoplasm mamar invaziv precoce, cu receptori pentru estrogen prezenți, durata recomandată a tratamentului endocrin adjuvant este de 5 ani.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Anastrozol Terapia 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 de Anastrozol Terapia 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

Anastrozol Terapia trebuie administrat pe cale orală.

4.3 Contraindicații

Anastrozol Terapia este contraindicat la:

- Femeile gravide sau care alăptează.
- Pacientele cu hipersensibilitate cunoscută la anastrozol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

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

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

Efect asupra densității minerale osoase

Deoarece Anastrozol Terapia determină scăderea concentrației plasmatice 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, bisfosfonați poate opri pierderile minerale osoase suplimentare cauzate de Anastrozol Terapia la femeile aflate în postmenopauză și trebuie luată în considerare (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică

Anastrozol Terapia nu a fost investigat la paciențele 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 de Anastrozol Terapia la paciențele cu insuficiență hepatică moderată și severă trebuie efectuată cu precauție (vezi pct.4.2). La aceste paciențe, tratamentul trebuie să se bazeze pe evaluarea raportului risc-beneficiu pentru fiecare caz în parte.

Insuficiență renală

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

Copii și adolescenți

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

Anastrozol Terapia nu trebuie administrat la băieții cu deficit de hormon de creștere în asociere la tratamentul hormonal de creștere. În studiile clinice pivot, eficacitatea nu a fost demonstrată și siguranța nu a fost stabilită (vezi pct. 5.1). Întrucât anastrozolul reduce valorile concentrațiilor plasmaticice de estradiol, Anastrozol Terapia nu trebuie 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 copiii și adolescenți.

Hipersensibilitate la lactoză

Acest medicament conține lactoză. Paciențele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție al glucozei-galactozei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Anastrozolul inhibă CYP 1A2, 2C8/9 și 3A4, *in vitro*. Studiile clinice de interacțiune 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. Cimetidina, un inhibitor slab, nespecific al enzimelor CYP, nu influențează concentrațiile plasmaticice 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 bisfosfonatii (vezi pct. 5.1).

Administrarea concomitentă de tamoxifen sau de terapii care conțin estrogen cu anastrozol trebuie evitată deoarece aceasta poate diminua acțiunea lor farmacologică (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Nu există date privind utilizarea Anastrozol Terapiei la gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Anastrozol Terapiea este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptare

Nu există date privind utilizarea Anastrozol Terapiei în timpul alăptării. Anastrozol Terapiea este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitate

Efectele Anastrozol Terapiei 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

Anastrozol Terapiea nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, a fost raportată apariția asteniei și somnolenței în cazul utilizării Anastrozol Terapiei și este necesară precauție 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 de femei aflate în post-menopauză cu neoplasm mamar operabil cărora li s-a administrat tratament adjuvant timp de 5 ani (anastrozol, 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 hormonului paratiroidian)
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Somnolență Sindrom de tunel carpian* Tulburări senzoriale (inclusiv parestezii, ageuzie și disgeuzie)
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Bufeuri

Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Diaree Vărsături
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline, alaninaminotransferazei și aspartataminotransferazei
	Mai puțin frecvente	Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale gamma-GT și bilirubinei Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupții cutanate tranzitorii
	Frecvente	Subțiere a firului de păr (alopecie) Reacții alergice
	Mai puțin frecvente	Urticarie
	Rare	Eritem polimorf Reacție anafilactoidă Vasculită cutanată (incluzând unele raportări 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	Dureri osoase Mialgie
	Mai puțin frecvente	Tenosinovită digitală
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui	Frecvente	Uscăciunea 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 estimată.

*** Sângerările vaginale au fost raportate frecvent, în principal la pacientele cu neoplasm mamar în stadiu avansat în primele câteva săptămâni după trecerea de la terapia hormonală curentă la tratamentul cu Anastrozol Terapie. 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 articulație radio-carpiană/Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fracturi de articulație radio-carpiană/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%)
Angină 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%)
Scurgeri vaginale	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Orice eveniment tromboembolic venos	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Evenimente de tromboembolism venos profund, incluzând embolism pulmonar (EP)	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 la 22 din 1000 de pacienți-ani în grupul de tratament cu anastrozol și la 15 din 1000 de pacienți-ani în grupul de tratament cu tamoxifen. Frecvența observată a fracturilor sub tratament cu anastrozol este similară cu valorile raportate pentru grupul martor de femei de aceeași vârstă aflate în post-menopauză. 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 frecvența cu care apăreau fracturile și osteoporoza la pacientele sub tratament cu anastrozol, în cadrul studiului ATAC, 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Experiența clinică în caz de supradozaj accidental este limitată. În studiile la animale s-a demonstrat că anastrozolul prezintă toxicitate acută scăzută.

Studiile clinice au fost efectuate cu doze variabile de anastrozol, cu un maxim de 60 mg în doză unică administrată la voluntari sănătoși de sex masculin și de maxim 10 mg pe zi la femei aflate în post-menopauză cu neoplasm mamar în stadiu avansat; aceste doze au fost bine tolerate. Nu a fost stabilită doza unică de anastrozol care determină apariția unor simptome care pun viața în pericol. Nu există un antidot specific pentru supradozaj și tratamentul trebuie să fie simptomatic.

În abordarea terapeutică a supradozajului, trebuie luată în considerare posibilitatea să fi fost administrate mai multe substanțe. Pot fi induse vărsăturile, dacă pacientul este conștient. Dializa poate fi utilă, deoarece anastrozolul nu se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche.

Se recomandă inițierea măsurilor generale de susținere a funcțiilor vitale, care includ monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea strictă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori enzimatici, codul ATC : L02BG03

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Anastrozolul este un inhibitor nesteroidian de aromatază puternic și foarte selectiv. La femeile aflate în post-menopauză, estradiolul este produs în principal prin conversia androstendionului în estronă prin intermediul complexului enzimatic aromatază, la nivelul țesuturilor periferice. În continuare, estrona este convertită în estradiol. S-a demonstrat că scăderea concentrației plasmatiche de estradiol produce un efect benefic la femeile cu neoplasm mamar. La femeile aflate în post-menopauză, anastrozolul administrat în doză zilnică de 1 mg a determinat supresia estradiolului cu un procent mai mare de 80%, utilizându-se un test foarte sensibil.

Anastrozolul nu are activitate progestogenă, androgenică sau estrogenică.

Dozele zilnice de anastrozol de până la 10 mg nu au niciun efect asupra secreției de cortizol sau de aldosteron, măsurată înainte sau după testul standard de stimulare cu hormonul adenocorticotrop (ACTH). De aceea, nu este necesară suplimentarea cu corticosteroizi.

Eficacitatea clinică și siguranța

Neoplasm mamar în stadiu avansat

Terapie 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 tamoxifenul pentru timpul până la progresia tumorală, rata riscului (RR) 1,42, intervalul de încredere (ÎÎ) 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 anastrozolul și tamoxifenul 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.

Terapie 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.

Tratament 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 post-menopauză și diagnosticate 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 amplitudine mai mare a beneficiului 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 finale de evaluare ale studiului ATAC: analiza la încheierea tratamentului cu durata de 5 ani

Criterii finale de evaluare a eficacității	Număr de evenimente (frecvență)			
	Populație în intenție de tratament		Status tumoral-prezența receptorilor hormonali	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoxifen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoxifen (N=2598)

Supraviețuire fără semne de boală^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Rata de risc	0,87		0,83	
Intervalul de încredere 95 % bilateral	0,78 până la 0,97		0,73 până la 0,94	
Valoarea p	0,0127		0,0049	
Supraviețuire fără semne de boală la distanță^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Rata de risc	0,94		0,93	
Intervalul de încredere 95 % bilateral	0,83 până la 1,06		0,80 până la 1,07	
Valoarea p	0,285		0,2838	
Durata de timp până la apariția recurenței^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Rata de risc	0,79		0,74	
Intervalul de încredere 95 % bilateral	0,70 până la 0,90		0,64 până la 0,87	
Valoarea p	0,0005		0,0002	
Durata de timp până la apariția recurenței la distanță^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Rata de risc	0,86		0,84	
Intervalul de încredere 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)
Raportul riscurilor	0,59		0,47	
Intervalul de încredere 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	
Intervalul de încredere 95 % bilateral	0,85 până la 1,12		0,83 până la 1,14	
Valoarea p	0,7142		0,7339	

^a Supraviețuirea fără semne de boală include toate evenimentele recurente și este definită ca prima apariție a recurenței loco-regionale, un neoplasm mamar contralateral nou apărut, recurență la distanță sau decesul (indiferent de cauză).

^b Supraviețuirea fără semne de boală la distanță este definită ca prima apariție a unei recurențe la distanță sau a decesului (indiferent de cauză).

^c Durata de timp până la apariția recurenței este definită ca prima apariție a unei recurențe loco-regionale, a unui neoplasm mamar contralateral nou apărut, a unei recurențe la distanță sau a decesului determinat de neoplasmul mamar.

^d Durata de timp până la apariția recurenței la distanță este definită ca prima apariție a recurenței la distanță sau decesul determinat de neoplasmul mamar.

^e Numărul (%) pacienților care au decedat.

La toți pacienții precum și în cadrul grupului de pacienți cu receptori hormonalți 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.

Tratament adjuvant al neoplasmului mamar invaziv precoce la pacientele cu receptori hormonalți pozitivi care urmează tratament adjuvant cu tamoxifen

Într-un studiu de fază a III-a [Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG 8)] efectuat la 2579 de femei aflate în post-menopauză cu neoplasm mamar cu receptori hormonalți pozitivi 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 urmărire mediană de 24 de luni.

Tabel 4 Criterii de evaluare ale studiului ABCSCG 8 și rezultate

Criterii finale de evaluare a eficacității	Numărul de evenimente (frecvență)	
	Anastrozol (N=1297)	Tamoxifen (N=1282)
Supraviețuirea fără semne 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	
Durata 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	
Durata 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)
Raportul riscurilor	0,46	
ÎI 95% bilateral	1,19 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	0,840	

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 post-menopauză cu neoplasm mamar incipient cu receptori hormonalți pozitivi.

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 hormonalți 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 bisfosfonaților 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

Anastrozol 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 între 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 sâni 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 osoase 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

Absorbția

Absorbția anastrozolului este rapidă și concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse de obicei în următoarele două ore după administrare (în condiții de repaus alimentar). Alimentele determină o ușoară scădere a vitezei de absorbție, dar nu și a gradului de absorbție. Nu este de așteptat ca modificarea ușoară a vitezei de absorbție să conducă la un efect semnificativ clinic în ceea ce privește concentrațiile plasmatice la starea de echilibru în timpul administrării o dată pe zi a comprimatelor de anastrozol. Aproximativ 90-95% din concentrațiile plasmatice de anastrozol la starea de echilibru se obțin după 7 zile de administrare zilnică și acumularea este de 3 până la 4 ori. Nu există dovezi că parametrii farmacocinetici ai anastrozolului ar fi dependenți de timp sau de doză.

Farmacocinetica anastrozolului este independentă de vârstă la femeile aflate în post-menopauză.

Distribuție

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

Eliminare

Anastrozolul este eliminat lent, având un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 40-50 de ore. Anastrozolul este metabolizat în proporție mare la femeile aflate la post-menopauză, mai puțin de 10% din doză fiind excretată nemodificată în urină în următoarele 72 de ore de la administrare. Metabolizarea anastrozolului are loc prin N-dealchilare, hidroxilare și glucurononconjugare. Metaboliții sunt excretați în principal pe cale urinară. Triazolul, principalul metabolit prezent în plasmă, nu prezintă efectul de inhibare al aromatazei.

Insuficiență renală sau hepatică

Clearance-ul aparent (CL/F) al anastrozolului, după administrare 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.

Toxicitate acută

În studiile la animale, toxicitatea a fost observată doar la doze mari. În studiile de toxicitate acută efectuate la rozătoare, doza letală mediană de anastrozol a fost mai mare de 100 mg/kg și zi în cazul administrării pe cale orală și mai mare de 50 mg/kg și zi în cazul administrării pe cale intra-peritoneală. La câini, într-un studiu de toxicitate acută, doza letală mediană a fost mai mare de 45 mg/kg și zi în cazul administrării pe cale orală.

Toxicitate cronică

În studiile la animale, toxicitatea a fost observată doar la doze mari. Studiile de toxicitate după administrarea de doze repetate s-au efectuat la șobolani și câini. În studiile de toxicitate pentru anastrozol nu s-a putut stabili doza maximă fără reacții adverse, dar acele reacții adverse care au fost observate la doze mici (1 mg/kg/zi) și la doze medii (la câine 3 mg/kg/zi; la șobolan 5 mg/kg/zi) au avut legătură, fie cu proprietățile farmacologice, fie cu cele inductoare enzimactice ale anastrozolului și nu s-au însoțit de modificări toxice sau degenerative semnificative.

Mutagenicitate

Studiile de toxicologie genetică efectuate cu anastrozol evidențiază faptul că acesta nu este nici mutagen, nici 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 a anastrozolului la femelele de șobolan a dus la o creștere a incidenței infertilității în cazul administrării dozei de 1 mg/kg și zi iar nidarea a scăzut în cazul administrării dozei de 0,2 mg/kg și zi. Aceste efecte au apărut la doze clinic semnificative. Un efect la oameni nu poate fi exclus. Acest efect este în legătura cu farmacocinetica medicamentului și a fost complet reversibil după 5 săptămâni de la oprirea administrării acestuia.

Administrarea orală a anastrozolului la femelele de șobolan și iepure gestante nu au provocat efecte teratogene la doze de maxim 1,0 respectiv, 0,2 mg/kg și zi. Efectele observate (mărirea placentei la șobolan și avorturi la iepure) au avut legătură cu farmacologia substanței active.

Supraviețuirea puilor abia fătați la șobolani la care s-a administrat anastrozol în doze de 0,02 mg/kg și zi și mai mari (din ziua 17 de sarcină și până în ziua 22 postpartum) a fost compromisă. Aceste efecte au avut legătură cu efectele farmacologice ale substanței active asupra nașterii. Nu au existat reacții adverse în ceea ce privește comportamentul sau performanțele reproductive ale primei generații de descendenți care să poată fi atribuite tratamentului cu anastrozol la mamă.

Carcinogenitate

La șobolani, un studiu de oncogenicitate cu durată de doi ani, a dus la o creștere a incidenței neoplasmelor hepatice și a polipilor uterini stromali la femele și a adenoamelor tiroidiene la masculi doar la doze mari

(25 mg/kg/zi). Aceste modificări au apărut la o doză care reprezintă o expunere de 100 de ori mai mare decât cea înregistrată la om în cazul dozelor terapeutice și se consideră că nu prezintă semnificație clinică pentru tratamentul pacienților cu anastrozol.

La șoarece, un studiu de oncogenicitate cu durată de doi ani, a dus la apariția de tumori ovariene benigne și la modificarea incidenței neoplasmelor limfo-reticulare (mai puține sarcoame histiocitare la femele și mai multe decese ca urmare a limfoamelor). Aceste modificări se consideră că sunt efecte specifice ale inhibării aromatazei la șoarece și nu sunt semnificative clinic pentru tratamentul pacienților cu anastrozol.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Povidonă K-30
Celuloză microcristalină pH 102
Amidonglicolat de sodiu tip A
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu
Talc

Film:

Hipromeloză 5cP
Macrogol 400
Dioxid de titan
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/Al.

Mărimile de ambalaj: cutie cu 20, 28, 30, 50, 84, 98, 100 și 300 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

Terapia S.A.
Str. Fabricii Nr. 124, Cluj Napoca, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6222/2014/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației Martie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021