

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kyaresta 1 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține anastrozol 1 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 93,0 mg
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul cancerului mamar avansat la femei aflate în postmenopauză. Eficacitatea anastrozolului nu a fost încă demonstrată la paciente cu tumori fără receptori pentru estrogeni, cu excepția cazului în care acestea au prezentat un răspuns clinic anterior pozitiv la tamoxifen.

Tratamentul adjuvant la femeile aflate în postmenopauză, cu cancer mamar invaziv, precoce, care prezintă receptori hormonal.

Tratamentul adjuvant al cancerului mamar precoce la femei aflate în postmenopauză, care prezintă receptori hormonal și cărora li s-a administrat tratament adjuvant cu tamoxifen timp de 2 până la 3 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți, incluzând persoanele vârstnice:

Un comprimat filmat administrat zilnic.

Copii și adolescenți:

Kyaresta nu trebuie utilizat la copii și adolescenți datorită lipsei datelor de siguranță.

Insuficiență renală:

Nu se recomandă modificarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiență hepatică:

Nu se recomandă modificarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Pentru tratamentul adjuvant al cancerului mamar precoce, durata recomandată a tratamentului este de 5 ani.

4.3 Contraindicații

Kyaresta este contraindicat la:

- femeile aflate în premenopauză;
- femeile gravide sau care alăptează;
- pacientele cu afectare renală severă (clearance-ul creatininei sub 20 ml/min);
- pacientele cu afectare hepatică moderată sau severă;
- pacientele cu hipersensibilitate la anastrozol sau la oricare dintre excipienți.

Regimurile terapeutice care conțin estrogeni nu trebuie administrate concomitent cu Kyaresta, deoarece îi anulează acțiunea sa farmacologică.

Tratamentul concomitent cu tamoxifen (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Kyaresta nu este recomandat pentru utilizarea la copii, deoarece siguranța și eficacitatea tratamentului nu au fost stabilite la acest grup de pacienți (vezi pct. 5.1).

Kyaresta nu trebuie administrat suplimentar tratamentului hormonal de creștere, la băieții cu deficit de hormon 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 de estradiol, Kyaresta nu trebuie utilizat, suplimentar tratamentului hormonal de creștere, la fetele cu deficit de hormon de creștere. Nu sunt disponibile date privind siguranța pe termen lung la copii și adolescenți.

Diagnosticul de menopauză trebuie stabilit biochimic la orice pacientă la care există incertitudini legate de statusul hormonal.

Nu există date care să susțină utilizarea în siguranță a Kyaresta la paciente cu afectare hepatică moderată sau severă sau la paciente cu afectare severă a funcției renale (clearance-ul creatininei mai mic de 20 ml/min).

La femeile cu osteoporoză sau care prezintă risc de osteoporoză trebuie evaluată densitatea minerală osoasă prin densitometrie osoasă, de exemplu, examen DEXA, la începutul tratamentului și apoi la intervale regulate. Dacă este cazul, va fi inițiată terapia sau profilaxia pentru osteoporoză și pacienta va fi monitorizată cu atenție.

Nu există date disponibile referitoare la utilizarea de anastrozol concomitent cu analogi de LHRH. Această combinație terapeutică nu trebuie utilizată în afara studiilor clinice.

Deoarece Kyaresta determină scăderea concentrației plasmatice de estrogeni, poate provoca scăderea densității minerale osoase, cu posibila creșterii consecutive a riscului de fracturi. Această posibilă creștere a riscului va fi rezolvată în concordanță cu ghidurile de tratament pentru femeile post-menopauză cu afectare osoasă. Nu sunt disponibile la momentul actual date adecvate referitoare la efectul bifosfonaților asupra scăderii densității minerale osoase determinate de anastrozol sau referitoare la eficacitatea utilizării acestora în scop profilactic.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile de interacțiune clinică cu antipirina și cimetidina evidențiază faptul că este improbabil ca administrarea concomitentă de Kyaresta și de alte medicamente să producă interacțiuni medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic mediate de către citocromul P450.

O analiză a bazei de date privind siguranța în studiile clinice nu a evidențiat nicio dovadă de interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic la pacientele tratate cu Kyaresta care primeau, de asemenea și alte medicamente prescrise în mod curent.

Medicamentele care conțin estrogeni nu trebuie administrate concomitent cu anastrozolul deoarece îi anulează acțiunea farmacologică.

Tamofixenul nu trebuie administrat concomitent cu Kyaresta, deoarece acest lucru poate duce la scăderea acțiunii sale farmacologice (vezi pct. 4.3).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Anastrozolul este contraindicat la femeile gravide sau care alăptează.

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

Este puțin probabil ca Kyaresta să aibă influență asupra capacității pacienților de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în timpul utilizării anastrozolului s-au raportat astenie și somnolență și se impun precauții în timpul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, dacă asemenea simptome persistă.

4.8 Reacții adverse

Frecvența următoarelor categorii a fost calculată din numărul de evenimente adverse raportate într-un studiu de fază III, efectuat pe 9366 femei post-menopauză cu cancer de sân operabil, tratate timp de 5 ani și nu s-a ținut cont de frecvența în grupul comparativ de tratament sau dacă investigatorul a considerat că sunt în relație cu medicația de studiu.

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Tulburări vasculare Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Tulburări ale sistemului nervos Tulburări gastro-intestinale Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Bufeuri, în majoritatea cazurilor de intensitate ușoară sau moderată Astenie, în special ușoară sau moderată Dureri articulare sau redoare, în special ușoare sau moderate Cefalee, în special ușoară sau moderată Greață, în special ușoară sau moderată Erupții cutanate tranzitorii, în special ușoare sau moderate
Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Tulburări metabolice și de nutriție Tulburări ale aparatului genital și sânelui Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Anorexie, în special ușoară sau moderată Hipercolesterolemie, în special ușoară sau moderată Uscăciunea mucoasei vaginale, în majoritatea cazurilor de intensitate ușoară sau moderată Sângerări vaginale, în special ușoare sau moderate Subțierea firului de păr (alopecie), în majoritatea cazurilor de intensitate ușoară sau moderată Reacții alergice

	Tulburări gastro-intestinale	Diaree, în majoritatea cazurilor de intensitate ușoară sau moderată Vărsături, în majoritatea cazurilor de intensitate ușoară sau moderată
	Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență, în majoritatea cazurilor de intensitate ușoară sau moderată Sindrom de tunel carpian
	Tulburări hepatobiliare	Creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline, alaninaminotransferazei și aspartataminotransferazei
Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Tulburări hepatobiliare	Creșterea valorilor gamma-GT și a bilirubinei Hepatită
	Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie
	Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Tenosinovită digitală
Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem polimorf Reacții anafilactice
Foarte rare (<1/10000)	Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Sindrom Stevens-Johnson Edem angioneurotic

* Sângerările vaginale au fost raportate frecvent, în principal la pacientele cu cancer de sân avansat în primele câteva săptămâni după trecerea de la terapia hormonală curentă la tratamentul cu Arimidex. Dacă sângerările persistă, trebuie luată în considerare evaluarea suplimentară.

Deoarece Kyaresta determină scăderea concentrațiilor sanguine de estrogeni, poate determina o scădere a densității minerale osoase, determinând la unii pacienți creșterea riscului de fracturi (vezi pct. 4.4).

Creșterea concentrațiilor de gama-GT și de fosfatază alcalină au fost raportate mai puțin frecvent (≥1/1000 și <1/100). Nu s-a stabilit o legătură cauzală cu aceste modificări.

Tabelul de mai jos prezintă frecvența evenimentelor adverse prestabilite din studiul ATAC, indiferent de legătura cauzală, raportate la pacienți în timpul tratamentului studiului și timp de până la 14 zile după întreruperea tratamentului studiului.

Reacții adverse	Anastrozol (N=3092)	Tamoxifen (N=3094)
Bufeuri	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Artralgii/redoare	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Tulburări ale afectivității	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 de radius distal/Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fracturi de radius distal/Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fracturi vertebrale	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Fracturi de șold	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataractă	182 (5,9%)	213 (6,9%)

Reacții adverse	Anastrozol (N=3092)	Tamoxifen (N=3094)
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%)
Boală coronariană	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, inclusiv edem pulmonar	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Evenimente cerebrovasculare ischemice	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Cancer endometrial	4 (0,2%)	13 (0,6%)

*Diferența observată a fost asociată cu un subgrup de paciente cu boală coronariană preexistentă. Au fost înregistrate rate de fracturi de 22 la 1000 de pacienți-ani și de 15 la 1000 de pacienți-ani în lotul cu anastrozol, respectiv cel cu tamoxifen, după o monitorizare mediană de 68 de luni. Rata de fracturi în cazul anastrozol se încadrează în intervalul raportat în cazul grupurilor de femei aflate în post-menopauză de control, de aceeași vârstă. Nu s-a stabilit dacă ratele 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. Incidența osteoporozei a fost de 10,5% la pacientele tratate cu anastrozol și de 7,3% la pacientele tratate cu tamoxifen.

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

4.9 Supradozaj

Există o experiență clinică limitată privind supradozajul accidental. În studiile la animale, anastrozolul a demonstrat toxicitate acută mică.

În studiile clinice cu dozaje diferite de anastrozol, s-au administrat doze unice de până la 60 mg la voluntari sănătoși de sex masculin și de până la 10 mg zilnic la femeile aflate la postmenopauză, cu cancer mamar avansat; aceste dozaje au fost bine tolerate. Nu s-a stabilit doza unică de anastrozol care să pună în pericol viața pacientului. Nu există antidot specific și, prin urmare, tratamentul trebuie să fie simptomatic.

În tratamentul supradozajului trebuie să se ia în considerare posibilitatea ca pacienta să fi luat mai multe medicamente diferite. Dacă pacienta este conștientă, trebuie administrat cărbune activat. Dializa poate fi utilă deoarece anastrozolul nu se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche. În plus, este indicat tratament general de susținere, incluzând monitorizarea frecventă a semnelor vitale și observarea atentă a pacientei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști hormonal și substanțe înrudite, inhibitori enzimatici, codul ATC: L02BG03

Anastrozolul este un inhibitor puternic, cu selectivitate mare, nesteroidian, al aromatazei. La femeile aflate la postmenopauză, estradiolul este produs în principal prin conversia androstendionului în estronă prin intermediul complexului enzimatic al aromatazei, în țesuturile periferice. În continuare, estrona este transformată în estradiol. S-a demonstrat că scăderea valorilor circulante de estradiol determină un efect benefic la femei cu cancer mamar. Utilizând o metodă de testare cu sensibilitate mare, s-a demonstrat că anastrozolul, administrat în doză zilnică de 1 mg la femeile aflate la postmenopauză, reduce concentrația de estradiol cu mai mult de 80%.

Anastrozolul nu are efect progesteronic, androgenic sau estrogenic.

Dozele zilnice de anastrozol de până la 10 mg nu au efect asupra producerii de cortizol sau aldosteron, măsurată înainte și după un test de provocare cu ACTH. Prin urmare nu este necesară administrarea suplimentară de corticosteroizi.

Tratamentul adjuvant primar al cancerului mamar precoce

Într-un studiu clinic mare de fază III care a inclus 9366 femei aflate la postmenopauză cu cancer mamar operabil, tratate timp de 5 ani, anastrozolul s-a dovedit superior tamoxifenului, din punct de vedere statistic, în ceea ce privește perioada de supraviețuire fără manifestări de boală. La populația cu receptori hormonal prezenți, definită prospectiv, s-a observat un beneficiu mai mare în ceea ce privește perioada de supraviețuire fără manifestări de boală în favoarea anastrozolului în comparație cu tamoxifenul. Din punct de vedere statistic, anastrozolul a fost superior tamoxifenului în ceea ce privește perioada până la apariția recurenței. Diferența a fost și mai mare decât în cazul supraviețuirii fără manifestări de boală atât pentru populația în intenție de tratament (ITT), cât și pentru populația cu receptori hormonal prezenți. Din punct de vedere statistic, anastrozolul a fost superior tamoxifenului în ceea ce privește perioada de timp până la dezvoltarea metastazelor la distanță. Incidența apariției tumorii controlaterale a fost redusă din punct de vedere statistic în cazul anastrozolului în comparație cu tamoxifenul. După 5 ani de terapie, anastrozolul este cel puțin la fel de eficace ca și tamoxifenul în ceea ce privește supraviețuirea globală. Cu toate acestea, datorită mortalității mici, este necesară urmărirea suplimentară pentru a determina cu acuratețe mai mare supraviețuirea pe termen lung a anastrozolului în comparație cu tamoxifenul. Prin perioada de urmărire mediană de 68 luni, pacientele nu au fost urmărite suficient timp după 5 ani de tratament pentru a permite comparația efectelor după tratamentul pe termen lung cu anastrozol în comparație cu tamoxifenul.

Vezi tabelul de mai jos.

Rezumatul criteriilor finale de evaluare în studiul ATAC: analiză după finalizarea a 5 ani de tratament

Criteriile finale de evaluare a eficacității	Număr de evenimente (frecvență)			
	Populația în intenție de tratament (ITT)		Status tumoral receptori hormonal prezenți	
	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 riscului	0,87		0,83	
Intervalul de încredere Î 95% limite	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 riscului	0,94		0,93	
Intervalul de încredere ÎI 95% limite	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 riscului	0,79		0,74	
Intervalul de încredere ÎI 95% limite	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 riscului	0,86		0,84	
Intervalul de încredere ÎI 95% limite	0,74 până la 0,99		0,70 până la 1,00	
valoarea p	0,0427		0,0559	
Apariția unei tumori primare la sânul contralateral	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Risc relativ	0,59		0,47	
Intervalul de încredere ÎI 95% limite	0,39 până la 0,89		0,30 până la 0,76	
valoarea p	0,0131		0,0018	
Supraviețuirea globală^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Rata riscului	0,97		0,97	
Intervalul de încredere ÎI 95% limite	0,85 până la 1,12		0,83 până la 1,14	
valoarea p	0,7142		0,7339	

^a Supraviețuirea în absența manifestărilor de boală include toate recăderile și este definită prin timpul până la prima recurență locală, prima apariție a cancerului mamar contralateral sau apariția metastazelor la distanță sau până la deces (din orice motiv).

^b Supraviețuirea fără manifestări de boală la distanță este definită prin timpul până la prima apariție a metastazelor la distanță sau până la deces (din orice motiv).

^c Perioada de timp până la recurență este definită prin timpul până la prima recurență locală, prima apariție a cancerului mamar controlateral sau apariția metastazelor la distanță sau până la deces din cauza cancerului mamar.

^d Perioada de timp până la recurența la distanță este definită prin timpul până la prima apariție a metastazelor la distanță sau până la deces din cauza cancerului mamar.

^e Numărul (%) de paciente care au decedat.

Ca în cazul oricăror decizii terapeutice, medicii curanți trebuie să evalueze beneficiile și riscurile relative ale tratamentului împreună cu femeile bolnave de cancer mamar.

Când anastrozol și tamoxifen au fost administrate în asociere, eficacitatea și siguranța au fost similare cu administrarea tamoxifenului în monoterapie, indiferent de starea receptorilor hormonal. Nu se cunoaște mecanismul exact al acestui fenomen. Nu se presupune că ar fi responsabilă o scădere a efectului supresiv al estradiolului, provocată de către anastrozol.

Tratamentul adjuvant al cancerului mamar precoce pentru paciente cărora li s-a administrat tratament adjuvant cu tamoxifen

Într-un studiu clinic de fază III (ABCSG 8) efectuat la 2579 femei aflate la postmenopauză, cu cancer mamar precoce și receptori hormonal prezenți, care au suferit intervenție chirurgicală cu sau fără radioterapie ulterioară (dar nu chimioterapie), s-a investigat trecerea de la tratamentul cu tamoxifen la

anastrozol. În acest studiu, cu o perioadă mediană de urmărire de 24 luni, s-a demonstrat că trecerea la anastrozol după 2 ani de tratament adjuvant cu tamoxifen a fost superioară din punct de vedere statistic în comparație cu rămânerea la tratamentul cu tamoxifen.

Timpul până la recurența bolii, recurență locală sau metastaze la distanță, și apariția oricărei metastaze la distanță a confirmat un avantaj statistic pentru anastrozol, în conformitate cu rezultatele privind perioada de supraviețuire fără manifestări de boală.

Incidența tumorii primare la sânul contralateral a fost foarte mică în ambele grupuri de tratament ale studiului, cu un avantaj numeric, totuși, pentru anastrozol. Supraviețuirea globală a fost egală în ambele grupe de tratament ale studiului.

Vezi tabelul de mai jos.

Rezumatul criteriilor finale de evaluare și rezultatelor studiului ABCSG

Criteriile 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 riscului	0,67	
Intervalul de încredere ÎI 95% limite	0,49 până la 0,92	
valoarea p	0,014	
Perioada de timp până la recurență^c	36 (2,8)	66 (5,1)
Rata riscului	0,53	
Intervalul de încredere ÎI 95% limite	0,35 până la 0,79	
valoarea p	0,002	
Perioada de timp până la recurența locală sau la distanță	29 (2,2)	51 (4,0)
Rata riscului	0,55	
Intervalul de încredere ÎI 95% limite	0,35 până la 0,87	
valoarea p	0,011	
Perioada de timp până la recurența la distanță	22 (1,7)	41 (3,2)
Rata riscului	0,52	
Intervalul de încredere ÎI 95% limite	0,31 până la 0,88	
valoarea p	0,015	
Apariția unei tumori primare la sânul contralateral	7 (0,5)	15 (1,2)
Risc relativ	0,46	
Intervalul de încredere ÎI 95% limite	0,19 până la 1,13	
valoarea p	0,090	
Supraviețuirea globală^e	43(3,3)	45 (3,5)
Rata riscului	0,96	
Intervalul de încredere ÎI 95% limite	0,63 până la 1,46	
valoarea p	0,840	

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală, absorbția anastrozolului este rapidă și concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în mod obișnuit într-un interval de două ore de la administrarea dozei (în condiții de repaus alimentar). Anastrozolul este eliminat lent, având un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 40 până la 50 ore. Aportul alimentar scade ușor viteza absorbției, dar nu are efect asupra mărimii absorbției. Nu se prevede ca o ușoară întârziere a absorbției să determine un efect semnificativ asupra concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru pe parcursul tratamentului cu o singură doză zilnică de anastrozol. Aproximativ 90- 95% din concentrațiile plasmatice ale anastrozolului la starea de echilibru sunt atinse după 7 zile. Nu există dovezi privind dependența în funcție de timp sau de doză a parametrilor farmacocinetici ai anastrozolului.

La femeile aflate la postmenopauză, farmacocinetica anastrozolului este independentă de vârstă.

Farmacocinetica nu a fost studiată la copii și adolescenți.

Numai 40% din anastrozol este legat de proteinele plasmatice.

Anastrozolul este metabolizat extensiv la femeile aflate la postmenopauză, mai puțin de 10% din doză fiind eliminată în urină sub formă nemodificată, într-un interval de 72 ore. Metabolizarea anastrozolului are loc prin N-dezalchilare, hidroxilare și glucuroconjugare. Metaboliții sunt excretați în principal prin urină. Triazolul, metabolitul plasmatic principal, nu inhibă aromataza.

Clearance-ul anastrozolului după administrare orală la voluntari cu ciroză hepatică stabilă sau insuficiență renală s-a încadrat în intervalul observat la voluntari sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile la animale, toxicitatea legată de acțiunea farmacodinamică a fost observată numai la doze mari.

Administrarea orală a anastrozolului la femele de șobolan a determinat o incidență mare a infertilității la doze de 1 mg/kg și zi și o creștere a pierderilor de sarcină preimplantare, la doze de 0,02 mg/kg și zi. Aceste efecte au apărut la doze relevante din punct de vedere clinic. Efectul la om nu poate fi exclus. Aceste efecte au fost corelate cu efectele farmacologice ale medicamentului și au fost complet reversibile după 5 săptămâni de la întreruperea administrării medicamentului.

Administrarea orală a anastrozolului la femele de șobolan și iepure în perioada de gestație nu a provocat efecte teratogene la doze de până la 1,0 respectiv 0,2 mg/kg și zi. Acele efecte observate (creșterea în dimensiuni a placentei la șobolan și avort la iepure) au fost legate de efectele farmacologice ale compusului.

Supraviețuirea puilor nou-născuți din femele de șobolan cărora li s-a administrat anastrozol în doze de 0,02 mg/kg și zi și mai mari a fost compromisă. Aceste efecte au fost legate de efectele farmacologice ale substanței asupra nașterii.

Studiile de toxicologie genetică efectuate cu anastrozol nu au arătat efecte mutagene sau clastogene.

La șobolan și șoarece s-au efectuat studii de carcinogenitate.

La șobolan, s-au observat creșteri ale incidenței neoplasmelor hepatice și polipilor stromali uterini la femele și adenoamelor tiroidiene la masculi, la o doză care realizată o expunere de 100 ori mai mare decât cea realizată la pentru doze terapeutice la om. Aceste modificări nu sunt considerate semnificative clinic.

La șoarece, s-au observat apariția tumorilor 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 efectele inhibării aromatazei, specifice la șoarece și nu au relevanță clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Povidonă (K30)

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Stearat de magneziu (E 572)

Film:

Hipromeloză (E 464)

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 300

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

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 14 comprimate filmate

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice produs neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

NEOLA PHARMA S.R.L.

Strada Biharia, nr. 67-77

Clădirea Corp F, Etaj 2, Camerele 26, 27

Sector 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12683/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației - Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .