

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Egistrozol 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 93 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, marcate cu „ANA” și cu „1” pe o față

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Egistrozol 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 timp de 2 până la 3 ani tratament adjuvant cu tamoxifen.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Egistrozol 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 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 Egistrozol 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

Egistrozol trebuie administrat oral.

4.3. Contraindicații

Egistrozol este contraindicat la:

- Gravide sau femei care alăptează.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Egistrozol 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 Egistrozol cu analogi LHRH.

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

Efect asupra densității minerale osoase

Deoarece Egistrozol 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, bifosonați poate opri pierderile minerale osoase suplimentare cauzate de Egistrozol la femeile aflate în postmenopauză și trebuie luată în considerare (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică

Egistrozol 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 Egistrozol 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

Anastrozol 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 Egistrozol trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Egistrozol 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).

Egistrozol 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 plasmatice de estradiol, Egistrozol 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 copii și adolescenți.

Lactoză

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

Conținut în sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu per fiecare 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 warfarină 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 Egistrozol 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 biofosfonații (vezi pct. 5.1).

Administrarea concomitentă de tamoxifen sau terapii care conțin estrogen cu Egistrozol 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 gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Egistrozol este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptare

Nu există date privind utilizarea anastrozolului în timpul alăptării. Egistrozol 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

Egistrozol 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

anastrozolului 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 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 $\leq 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$), și foarte rare ($\leq 1/10000$). 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 creșterea valorilor hormonului paratiroidian)
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Somnolență Sindrom de canal carpian* Tulburări senzoriale (incluzând parestezie, pierderea sau modificarea gustului)
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Bufeuri
Tulburări gastro-intestinale	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 Henocho-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 sânelui	Frecvente	Uscăciunea mucoasei vaginale Sângerări vaginale***
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Astenie

* Evenimentele de sindrom de canal 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. În cazul în care sângerările persistă, trebuie luată în considerare evaluarea suplimentară.

Tabelul de mai jos prezintă frecvența evenimentelor adverse specificate anterior în studiul ATAC după o perioadă medie de urmărire de 68 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 specificate anterior în studiul ATAC

Reacția adversă	Anastrozol (n=3092)	Tamoxifen (n=3094)
Bufeuri	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Durere/rigiditate articulară	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Tulburări ale dispoziției	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Fatigabilitate/astenie	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Greăță și vărsături	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fracturi	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fracturi la nivelul coloanei vertebrale, șoldului sau încheieturii mâinii/fractură Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fractură la nivelul încheieturii mâinii/fracturi Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fracturi ale coloanei	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Fracturi ale șoldului	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataractă	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Sângerări vaginale	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Afecțiuni ischemice cardiace	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angină pectorală	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Infarct miocardic	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Tulburări arteriale 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 venoase profunde incluzând EP (embolism pulmonar)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Evenimente ischemice cerebrovasculare	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Neoplasm endometrial	4 (0,2%)	13 (0,6%)

După o monitorizare mediană de 68 luni, au fost înregistrate frecvențe ale fracturilor de la 22 per 1000 pacienți-ani în grupul de tratament cu anastrozol și de 15 per 1000 pacienți-ani în grupul de tratament cu tamoxifen. Frecvența fracturilor în cazul administrării anastrozol se încadrează în intervalul raportat la grupul de control care a inclus femei aflate în post-menopauză, de aceeași vârstă. 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 incidența fracturilor și osteoporozei observată în cadrul studiului ATAC la pacientele tratate cu anastrozol reprezintă un efect protector al tamoxifenului, un efect specific anastrozolului, sau amândouă.

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 direct 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 privind supradozajul accidental este limitată.

În studiile la animale anastrozolul a demonstrat o toxicitate acută mică.

Studiile clinice au fost efectuate cu diferite doze de anastrozol, de până la 60 mg, administrate în doză unică la voluntari sănătoși de sex masculin și de până la 10 mg administrate zilnic la femei aflate în post-menopauză cu cancer de sân avansat; aceste doze au fost bine tolerate. Nu a fost stabilită doza unică de anastrozol care determină apariția simptomelor care pot pune viața în pericol.

Nu există un antidot specific pentru cazurile de supradozaj și tratamentul trebuie să fie simptomatic.

În abordarea terapeutică a unui caz de supradozaj, trebuie luată în considerare posibilitatea ca mai multe medicamente să fi fost administrate concomitent. În cazul în care pacientul este conștient, pot fi induse vărsăturile. Dializa poate fi utilă, deoarece anastrozolul nu se leagă de proteinele plasmatică în proporție mare.

Este indicat tratamentul de susținere general, incluzând monitorizarea frecventă a semnelor vitale și urmărirea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști hormonal și substanțe înrudite, inhibitori de aromatază, codul ATC:L02BG03.

Mecanismul de acțiune și efectele farmacodinamice

Anastrozolul este un inhibitor nesteroidian potent și înalt selectiv al aromatazei. La femeile aflate în post-menopauză, estradiolul este produs în principal prin transformarea androstendionei în estronă prin intermediul complexului enzimatic al aromatazei, la nivelul țesuturilor periferice. Ulterior, estrona este transformată în estradiol. S-a demonstrat că reducerea concentrației de estradiol din circulație produce un efect benefic la femeile cu neoplasm de sân. La femeile aflate în post-menopauză, anastrozolul administrat în doză de 1 mg pe zi a determinat supresia estradiolului cu peste 80%, utilizându-se un test foarte sensibil.

Anastrozolul nu are nicio activitate progestativă, androgenică sau estrogenică.

Dozele zilnice de anastrozol de până la 10 mg nu au niciun efect asupra secreției de cortizol sau aldosteron, măsurată înainte sau după testul standard de stimulare cu ACTH. Prin urmare, nu este necesară suplimentarea cu corticosteroizi.

Eficacitatea clinică și siguranța

Neoplasm mamar în stadiu avansat

Terapia de primă linie la femeile aflate în postmenopauză cu neoplasm mamar în stadiu avansat
Doua 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 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 (riscul relativ (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 amplu de faza a III-a, efectuat la 9366 de femei aflate în post-menopauză cu neoplasm mamar operabil, tratate timp de 5 ani (vezi mai jos), s-a demonstrat că anastrozolul este superior tamoxifenului din punct de vedere statistic în ceea ce privește supraviețuirea fără semne de boală. Un beneficiu mai mare s-a înregistrat în ceea ce privește supraviețuirea fără semne de boală în cazul

anastrozolului comparativ cu tamoxifenul pentru grupul cu receptori hormonali pozitivi, definit prospectiv.

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

Criterii finale de evaluare a eficacității	Număr de evenimente (frecvența)			
	Populația la care se intenționează tratamentul		Statusul tumorii în ceea ce privește 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)
Risc relativ	0,87		0,83	
Cele două limite ale intervalului de încredere 95%	0,78 până la 0,97		0,73 până la 0,94	
Valoarea p	0,0127		0,0049	
Supraviețuirea fără semne de boală ^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Risc relativ	0,94		0,93	
Cele două limite ale intervalului de încredere 95%	0,83 până la 1,06		0,80 până la 1,07	
Valoarea p	0,2850		0,2838	
Timpul până la recurența bolii ^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Risc relativ	0,79		0,74	
Cele două limite ale intervalului de încredere 95%	0,7 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	
Cele două limite ale intervalului de încredere 95%	0,74 până la 0,99		0,70 până la 1,00	
Valoarea p	0,0427		0,0559	
Neoplasm mamar primar contralateral	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odds ratio	0,59		0,47	
Cele două limite ale intervalului de încredere 95%	0,39 până la 0,89		0,30 până la 0,76	
Valoarea p	0,0131		0,0018	
Supraviețuirea generală	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Risc relativ	0,97		0,97	
Cele două limite ale intervalului de încredere 95%	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 cazurile de recurență și este definită ca prima manifestare a unei recurențe loco-regionale, neoplasm mamar colateral nou, recurența distantă sau deces (din orice cauză).

^b Supraviețuire fără semne de boală la distanță este definită ca prima manifestare a unei recurențe la distanță sau deces (din orice cauză).

^c Timpul până la recurența bolii este definit ca prima manifestare a recurenței locale, neoplasmului mamar primar colateral, recurenței distante sau deces determinat de neoplasmul mamar.

^d Timpul până la recurență este definit ca prima apariție a recurenței la distanță sau deces determinat de neoplasmul mamar.

^e Numărul (%) de pacienți 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 în neoplasmul mamar invaziv precoce la pacientele cu receptori hormonali pozitivi care urmează tratament adjuvant cu tamoxifen

În cadrul unui studiu clinic de fază III [Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG 8)] efectuat la 2579 femei aflate în postmenopauză cu neoplasm mamar cu receptori hormonali prezenți în stadii inițiale la care s-a practicat intervenție chirurgicală cu sau fără radioterapie și fără chimioterapie (vezi mai jos), trecerea la tratamentul cu 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 pacientele care au continuat tratamentul cu tamoxifen, după o perioadă mediană de urmărire de 24 de luni.

Tabel 4 Criteriile 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)
Risc relativ	0,67	
Cele două limite ale intervalului de încredere 95%	0,49 până la 0,92	
Valoarea p	0,014	
Durata de timp până la apariția recurenței	36 (2,8)	66 (5,1)
Risc relativ	0,53	
Cele două limite ale intervalului de încredere 95%	0,35 până la 0,79	
Valoarea p	0,002	
Perioada de timp până la recurența la distanță	22 (1,7)	41 (3,2)

Risc relativ	0,52	
Cele două limite ale intervalului de încredere 95%	0,31 până la 0,88	
Valoarea p	0,015	
Neoplasm mamar nou contralateral	7 (0,5)	15 (1,2)
Odds ratio	0,46	
Cele două limite ale intervalului de încredere 95%	0,19 până la 1,13	
Valoarea p	0,090	
Supraviețuirea globală	43 (3,3)	45 (3,5)
Risc relativ	0,96	
Cele două limite ale intervalului de încredere 95%	0,63 până la 1,46	
Valoarea p	0,840	

Rezultatele prezentate mai sus sunt susținute de două studii similare (GABG/ARNO 95 și ITA), în cadrul unuia dintre studii paciențele fiind tratate chirurgical și chimioterapic, ca și de analiza combinată a studiilor ABCSG 8 și GABG/ARNO 95.

Profilul de siguranță al anastrozolului în cadrul celor 3 studii a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut stabilit pentru femeile aflate în postmenopauză cu neoplasm mamar incipient cu receptori hormonalni prezenți.

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 hormonalni 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 paciențele s-a administrat tratament cu vitamina D și calciu. La paciențele 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 paciențele 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 paciențele 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 prezintă 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

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), testotxicoză, 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 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.

Testotxicoză

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 testotxicoză, 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 săni 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

Profilul farmacocinetic al anastrozolului este independent de vârstă la femeile în post-menopauză.

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 scad ușor viteza dar nu și gradul absorbției. Nu se așteaptă ca modificarea minoră a vitezei de absorbție să determine un efect semnificativ clinic asupra concentrației plasmatice la starea de echilibru, în timpul administrării zilnice a comprimatelor de Egistrozol. Aproximativ 90% până la 95% din valoarea concentrației plasmatice a anastrozolului la starea de echilibru este atinsă după 7 zile de administrare 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.

Distribuție

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

Metabolizare

Anastrozolul este metabolizat extensiv 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-dezalchilare, hidroxilare și glucuroconjugare. Metaboliții sunt excretați în principal pe cale urinară. Triazolul, principalul metabolit plasmatic, nu inhibă aromataza.

Eliminare

Anastrozolul este eliminat lent cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 40-50 ore.

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 Egistrozol 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 desfășurate la animale, toxicitatea a fost observată numai 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.

Toxicitatea cronică

În studiile la animale, toxicitatea a fost observată doar la doze mari. Studiile cu privire la toxicitate după administrarea de doze repetate s-au efectuat la șobolani și câini. În studiile cu privire la 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 și zi) și la doze medii (la câine 3 mg/kg și zi; la șobolan 5 mg/kg și zi) au avut legătură, fie cu proprietățile farmacologice, fie cu cele inductoare enzimatică ale anastrozolului și nu s-au însoțit de modificări toxice sau degenerative semnificative.

Mutagenicitate

Studiile de toxicologie genetică cu anastrozol au arătat că acesta nu este nici mutagen, nici clastogen.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Într-un studiu cu privire la 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 doze, 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 parametri 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, a polipilor stromali uterini la femele și a adenomelor tiroidiene la masculi, numai la doze mari (25 mg/kg și zi). Aceste modificări au apărut la o doză care reprezintă o expunere de 100 mai mare decât cea obținută prin administrarea dozelor terapeutice la om și se consideră că nu prezintă semnificație clinică pentru tratamentul pacienților cu anastrozol.

Un studiu de carcinogenitate, cu durată de doi ani, desfășurat la șoarece, a determinat inducerea tumorilor ovariene benigne și modificarea incidenței neoplasmelor limforeticulare (mai puține sarcoame histiocitare la femele și mai multe decese datorate limfoamelor). Se consideră că aceste

modificări 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

Povidonă K31 (E 1201)

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Stearat de magneziu (E 572)

Film

Hipromeloză (E 464)

Macrogol 400

Dioxid de titan (E 171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din PVC-PE-PVDC/Al cu 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 sau 300 comprimate filmate și cutie cu blistere din PVC-PE-PVDC/Al pentru uz spitalicesc cu 28, 50, 84, 98, 300 sau 500 comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINATORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EGIS Pharmaceuticals PLC

Keresztúri út 30-38, H-1106 Budapesta,

Ungaria

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5345/2013/01-19

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024