

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Anastelb 1 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține anastrozol 1 mg.

Excipient (ți) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 92,75 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare albă, marcate pe o față cu A1.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Anastelb 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 incipient 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 Anastelb 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

Anastelb 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 anastrozol 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 trebuie administrat pe cale orală.

4.3 Contraindicații

Anastrozolul este contraindicat la:

- Femeile gravide sau care alăptează
- Hipersensibilitate la la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

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

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

Efect asupra densității minerale osoase

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

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

Insuficiență hepatică

Anastrozol 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 de anastrozol la pacientele cu insuficiență hepatică moderată și severă trebuie efectuată cu precauție (vezi pct.4.2). La aceste paciente, tratamentul trebuie să se bazeze pe evaluarea raportului risc-beneficiu pentru fiecare caz în parte.

Insuficiență renală

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

Copii și adolescenți

Anastelb 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)

Anastrozol 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, anastrozol 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

Excipienți

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

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

Administrarea concomitentă de tamoxifen sau 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

Sarcina

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

Alăptarea

Nu există date privind utilizarea anastrozolului în timpul alăptării. Anastrozol 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

Anastrozol 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 asociată 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 de femei aflate în post-menopauză cu neoplasm mamar operabil cărora li s-a administrat tratament adjuvant timp de 5 ani (Anastelb, 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 senzitive (inclusiv parestezii, pierderea și tulburări ale gustului)
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Bufeuri
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Diaree Vărsături
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatică ale fosfatazei alcaline și aspartataminotranferazei
	Mai puțin frecvente	Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatică 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/redoare articulară Artrită Osteoporoză
	Frecvente	Dureri osoase Mialgie
	Mai puțin frecvente	Tenosinovită digitală
Tulburări ale aparatului genital și sânului	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 Arimidex în studii clinice, comparativ cu pacientele cărora li s-a administrat tratament cu tamoxifen. Totuși, majoritatea acestor evenimente a apărut la paciente care prezentau factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni.

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

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

Tabelul de mai jos prezintă frecvența evenimentelor adverse prespecificate, în cadrul studiului ATAC, după o perioadă medie de urmărire de 68 de luni, indiferent de cauzalitate, raportate la pacientele cărora li se administra tratamentul din cadrul studiului și până la 14 zile după încetarea tratamentului din cadrul studiului.

Tabel 2. Evenimente adverse prespecificate în cadrul studiului ATAC

Evenimente adverse	Anastrozol (N = 3092)	Tamoxifen (N = 3094)
Bufeuri	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Durere/redoare articulară	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Tulburări de dispoziție	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Fatigabilitate/astenie	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Greată și vărsături	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fracturi	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fracturi de coloană vertebrală, șold, 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 cardiacă 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 tromboembolice venoase profunde, inclusiv embolie pulmonară	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Evenimente cerebrovasculare ischemice	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Cancer endometrial	4 (0,2%)	13 (0,6%)

După o monitorizare mediană de 68 de luni, au fost înregistrate frecvențe ale fracturilor 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

Simptome

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

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

Abordare terapeutică

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

Mecanismul de acțiune și efectele farmacodinamice

Anastrozolul este un inhibitor puternic și înalt selectiv, nesteroidian, de aromatază. 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. Ulterior, estrona este transformată în estradiol. S-a demonstrat că scăderea concentrației plasmatiche de estradiol produce un efect benefic la femeile cu cancer de sân. La femeile aflate în post-menopauză, doza zilnică de 1 mg

anastrozol, determină inhibarea sintezei estradiolului peste 80% demonstrată prin utilizarea unui test de înaltă sensibilitate.

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

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

Eficacitate clinică și siguranță

Neoplasm mamar în stadiu avansat

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

Doa 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 cancerul de sân localizat în stadiu avansat cu receptori hormonali pozitivi sau cu status necunoscut al receptorilor sau pentru cancerul de sân 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 anastrozolu are un avantaj statistic semnificativ comparativ cu de tamoxifenul pentru timpul până la progresia tumorală, rata riscului (RR) 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 anastrozolu 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

Anastrozolu a fost studiat în două studii clinice controlate (Studiul 0004 și Studiul 0005) la femeile aflate în postmenopauză cu cancer de sân în stadiu avansat, care au prezentat progresia bolii după terapia cu tamoxifen administrată fie pentru cancer de sân în stadiu avansat, fie pentru cancer de sân 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 cancerului de sân 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 cancer de sân operabil, tratate timp de 5 ani (vezi mai jos), s-a demonstrat că anastrozolu 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 în studiul ATAC: analiză după 5 ani de tratament

Criterii finale de evaluare a eficacității	Număr de evenimente (frecvență)	
	Populație în intenție de tratament	Status tumoral-prezența

			receptorilor hormonal	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoxifen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoxifen (N=2598)
Supraviețuire fără manifestări de boală ^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Rata de risc	0,87		0,83	
Intervalul de încredere 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 de risc	0,94		0,93	
Intervalul de încredere 95 % limite	0,83 până la 1,06		0,80 până la 1,07	
Valoarea p	0,285		0,2838	
Perioada de timp până la recurență ^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Risc relativ	0,79		0,74	
Intervalul de încredere 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 de risc	0,86		0,84	
Intervalul de încredere 95 % limite	0,74 până la 0,99		0,70 până la 1,00	
Valoarea p	0,0427		0,0559	
Tumoră primară a sânului contralateral	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Rata de risc	0,59		0,47	
Intervalul de încredere 95 % limite	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 % limite	0,85 până la 1,12		0,83 până la 1,14	
Valoarea p	0,7142		0,7339	

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

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

^c Perioada de timp până la recurență este definită ca prima apariție a unei recurențe loco-regionale, a unui cancer nou la sânul contralateral, a unei recurențe la distanță sau a decesului datorat carcinomului mamar.

^d Perioada de timp până la recurența la distanță este definită ca prima apariție a recurenței la distanță sau deces determinat de carcinomul mamar.

^e Numărul (%) pacientelor care au decedat.

La toți pacienții precum și în cadrul grupului de pacienți cu receptori hormonali pozitivi, în cazul administrării concomitente 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 hormonali 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 cancer de sân hormon receptor pozitiv în stadii inițiale, la care s-a practicat intervenție chirurgicală cu sau fără radioterapie și fără chimioterapie (vezi mai jos), trecerea la anastrozol după 2 ani de tratament adjuvant cu tamoxifen a avut rezultate superioare din punct de vedere statistic în ceea ce privește supraviețuirea fără semne de boală comparativ cu continuarea tratamentului cu tamoxifen, după o urmărire mediană de 24 de luni.

Tabel 4 Criteriile de evaluare ale studiului ABCSCG 8 și rezultate

Criterii finale de evaluare a eficacității	Număr de evenimente (frecvență)	
	Anastrozol (N=1297)	Tamoxifen (N=1282)
Supraviețuire fără manifestări de boală	65 (5,0)	93 (7,3)
Rata de risc	0,67	
Intervalul de încredere 95 % bilateral	0,49 până la 0,92	
Valoarea p	0,014	
Perioada de timp până la recurență	36 (2,8)	66 (5,1)
Rata de risc	0,53	
Intervalul de încredere 95 % bilateral	0,35 până la 0,79	
Valoarea p	0,002	
Perioada de timp până la recurența la distanță	22 (1,7)	41(3,2)
Rata de risc	0,52	
Intervalul de încredere 95 % bilateral	0,31 până la 0,88	
Valoarea p	0,015	
Carcinom mamar nou apărut la sânul contralateral	7 (0,5)	15 (1,2)
Rata de risc	0,46	
Intervalul de încredere 95 % bilateral	0,19 până la 1,13	
Valoarea p	0,090	
Supraviețuire globală	43(3,3)	45 (3,5)
Rata de risc	0,96	
Intervalul de încredere 95 % bilateral	0,63 până la 1,46	
Valoarea p	0,84	

Alte două studii similare (GABG/ARNO 95 și ITA), unul dintre ele cuprinzând paciente care au beneficiat de tratament chirurgical și chimioterapie, precum și o analiză combinată a studiilor ABCSCG 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 cancer de sân incipient cu receptori hormonali.

Densitate minerală osoasă (DMO)

În studiul SABRE (Stydy of Anastrozole with the Biphosphonate Risendronate) de fază III/IV, 234 femei aflate în post-menopauză cu cancer de sân în stadiu incipient și receptori hormonal pozitivi și, programate pentru tratament cu anastrozol 1 mg pe zi, au fost randomizate în funcție de riscul existent de fractură din cauza fragilității osoase în: risc mic, risc moderat și risc mare. Parametrul principal de eficacitate a fost evaluarea densității osoase la nivelul coloanei vertebrale utilizând scanarea DEXA. La toate pacientele s-a administrat tratament cu vitamina D și calciu. La pacientele cu risc mic s-a administrat doar anastrozol (N=42), cele din grupul cu risc moderat au fost randomizate să utilizeze anastrozol și risedronat 35 mg o dată pe săptămână (N=77) sau anastrozol și placebo (N=77) iar pacientele din grupul cu risc mare au utilizat anastrozol și risedronat 35 mg o dată pe săptămână (N=38). Criteriul principal de evaluare a fost modificarea DMO la 12 luni comparativ cu valoarea de la înrolarea în studiu.

La pacientele care prezentau deja risc de fractură prin fragilitate moderat până la mare, analiza principală după 12 luni nu a evidențiat o scădere a densității masei osoase (evaluată ca densitate minerală osoasă, utilizând scanarea DEXA) prin utilizarea de anastrozol 1 mg pe zi în asociere cu risedronat 35 mg o dată pe săptămână.

Suplimentar, scăderea densității minerale osoase nu a fost statistic semnificativă în grupul cu risc mic, la care s-a administrat în monoterapie Arimidex 1 mg pe zi. Aceste concluzii au fost reflectate în variabila secundară de eficacitate a modificării a DMO totale la nivelul șoldului la 12 luni comparativ cu valoarea înregistrată la înrolarea în studiu.

Acest studiu furnizează dovezi că utilizarea bifosfonaților poate fi luată în considerare în abordarea terapeutică a posibilei pierderi minerale osoase la femeile aflate în postmenopauză cu cancer de sân 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-studii

Studiul clinic 0006 randomizat, dublu-orb, multicentric, 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 osoasă în timpul tratamentului, comparativ cu valoarea inițială. Rata de creștere (cm/an) a fost semnificativ redusă ($p < 0,05$) din perioada de pre-tratament la luna 0 până la luna 12, și din perioada de pre-tratament până la următoarele 6 luni (luna 7 până la luna 12).

Proprietăți farmacocinetice

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

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

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

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

La femeile aflate în post-menopauză, anastrozolul este metabolizat în proporție mare, mai puțin de 10% din doză fiind excretată nemodificată în urină, în decurs de 72 de ore de la administrare. Metabolizarea anastrozolului se face prin N-dezalchilare, hidroxilare și glucuronoconjugare. Metaboliții sunt excretați, în principal, prin urină. Triazolul, principalul metabolit plasmatic al anastrozolului, nu inhibă aromataza.

Insuficiență renală sau hepatică

Clearance-ul aparent (CL/F) al anastrozolului, după 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 băieții 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/zi, în cazul administrării pe cale orală și mai mare de 50 mg/kg/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/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 enzimatică 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 (± 14,7) ng/ml, respectiv 165 (±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/zi iar nidarea a scăzut în cazul administrării dozei de 0,2 mg/kg/zi. Aceste efecte au aparut la doze clinic semnificative. Un efect la oameni nu poate fi exclus. Aceste efecte au avut legătura cu farmacocinetica medicamentului și au fost complet reversibile 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 născuți la șobolanii la care s-a administrat anastrozol în doze de 0,02 mg/kg/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
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Povidonă K-25
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză
Macrogol 6000
Ulei hidrogenat din semințe de bumbac
Amidon de porumb pregelatinizat
Dioxid de titan

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

Blister din PVC/Al.

Mărimea ambalajului: cutii cu 28, 30, 50, 90, 98 și 100 de 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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
D-61118 Bad Vilbel
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10058/2017/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2021