

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Anastrozol AmaroX 1 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține anastrozol 1 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză (monohidrat) 75.52 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat, rotund, biconvex (6,0 mm lungime și 6,0 mm lățime), de culoare albă, marcat cu „1” pe o parte și cu „H” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Anastrozol AmaroX este indicat pentru:

- Tratamentul neoplasmului mamar în stadiu avansat, 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.
- 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 administrareDoze

Doza recomandată de Anastrozol AmaroX 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 paciențiCopii și adolescenți

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Mod de administrare

Anastrozol AmaroX trebuie administrat oral.

4.3 Contraindicații

Este contraindicată utilizarea anastrozol la:

- Gravide sau femei care alăptează.
- Paciente cu hipersensibilitate cunoscută la anastrozol sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

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

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

Efect asupra densității minerale osoase

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

La femeile cu osteoporoză sau care prezintă risc de osteoporoză, trebuie evaluată densitatea minerală osoasă la începutul tratamentului și apoi la intervale regulate. Terapia sau profilaxia osteoporozei trebuie inițiată corespunzător și monitorizată cu atenție. Utilizarea de tratamente specifice, de exemplu 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 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

Anastrozol 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

Copii și adolescenți

Anastrozol 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.

Utilizarea la sportivi

Pacienții trebuie avertizați că acest medicament conține anastrozol, care poate determina un rezultat pozitiv la testele antidoping.

Hipersensibilitate la lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacientele 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.

Anastrozol AmaroX conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu per comprimat, 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 anastrozol cu alte medicamente să producă interacțiuni medicamentoase mediate de către enzimele CYP semnificative din punct de vedere clinic.

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

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

Efectele anastrozol 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. Totuși, a fost raportată apariția asteniei și somnolenței în cazul utilizării anastrozol 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, raportările de după punerea pe piață sau raportările spontane. Dacă nu se specifică altfel, frecvența următoarelor categorii a fost calculată pe baza numărului de evenimente adverse raportate într-un studiu amplu de fază III, efectuat la 9366 de femei aflate în post-menopauză cu neoplasm mamar operabil cărora li s-a administrat tratament adjuvant timp de 5 ani (anastrozol în monoterapie, 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 ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$) și foarte rare ($< 1/10\,000$). Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost cefalee, bufeuri, greață, erupții cutanate tranzitorii, artralgie, rigiditate articulară, artrită și astenie.

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

Reacțiile adverse în funcție de ASO și frecvență		
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Anorexie Hipercolesterolemie
	Mai puțin frecvente	Hipercalcemie (cu sau fără o creștere a valorilor hormonului paratiroidian)
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Somnolență Sindrom de tunel carpian* Tulburări senzoriale (inclusiv parestezii, pierderea gustului și modificarea gustului)
	Necunoscută:	Tulburări de memorie
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Bufeuri
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Diaree Vărsături
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline, alaninaminotransferazei și aspartataminotransferazei
	Mai puțin frecvente	Creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice ale gamma-GT și bilirubinei Hepatită
	Foarte frecvente	Erupții cutanate tranzitorii

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	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
	Necunoscută:	Erupție lichenoidă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie/redoare articulară Artrită Osteoporoză
	Frecvente	Dureri osoase Mialgie
	Mai puțin frecvente	Tenosinovită digitală
	Necunoscută:	Tendinită Ruptură de tendon
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Uscăciune a mucoasei vaginale Sângerări vaginale***
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Astenie
Tulburări oculare	Necunoscută:	Xeroftalmie

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

** Deoarece vasculita cutanată și purpura Henoch-Schönlein nu au fost observate în studiul ATAC, frecvența pentru aceste evenimente poate fi considerată ca ‘rară’ ($\geq 0,01\%$ și $< 0,1\%$) bazându-se pe cea mai mare incidență 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. Dacă sângerările persistă, trebuie luată în considerare evaluarea suplimentară.

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

Tabel 2 Evenimente adverse prespecificate din studiul ATAC

Evenimente adverse	Anastrozol (N=3092)	Tamoxifen (N=3094)
Bufeuri	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Artralgie/redoare a articulațiilor	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Tulburări ale stării de dispoziție	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Fatigabilitate/astenie	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Greață și vărsături	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fracturi	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fracturi vertebrale, de șold sau ale extremității distale a radiusului /Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fracturi ale extremității distale a radiusului /Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fracturi vertebrale	43 (1,4%)	22 (0,7%)

Fracturi de șold	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataractă	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Sângerări vaginale	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Boală cardiovasculară ischemică	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angină pectorală	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Infarct miocardic	37 (1,2%)	34 (1,1%)
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, incluzând embolism pulmonar (EP)	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Evenimente cerebrovasculare ischemice	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Cancer endometrial	4 (0,2%)	13 (0,6%)

După o monitorizare mediană de 68 de luni, au fost înregistrate frecvențe ale fracturilor de 22 per 1000 de pacienți-ani în grupul de tratament cu anastrozol și de 15 per 1000 de 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 frecvențele de fracturi și osteoporoză înregistrate în studiul ATAC la pacientele care au urmat tratamentul cu anastrozol reflectă un efect protector al tamoxifenului, un efect specific al anastrozol sau ambele variante.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agencia 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 s-a demonstrat faptul că anastrozolul prezintă toxicitate acută scăzută. Studiile clinice au fost efectuate cu diferite doze de anastrozol, maxim 60 mg în doză unică, la voluntari sănătoși de sex masculin și maxim 10 mg pe zi, la femei aflate în post-menopauză cu neoplasm mamar în stadiu avansat; aceste doze au fost bine tolerate. Nu s-a determinat doza unică de anastrozol care duce la simptome care pun viața în pericol. Nu există un antidot specific pentru cazurile de supradozaj, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic.

În cadrul tratamentului unui caz de supradozaj trebuie avută în vedere posibilitatea ca mai multe substanțe să fi fost administrate. Pot fi induse vărsăturile, dacă pacientul este conștient. Dializa poate fi utilă, deoarece anastrozol nu se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic. Este indicat tratamentul general de susținere a funcțiilor vitale, 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 enzimatici, codul ATC: L02BG03.

Mecanismul de acțiune și efectele farmacodinamice

Anastrozol este un inhibitor nesteroidian de aromatază puternic și foarte selectiv. La femeile aflate în post-menopauză, estradiolul este produs în principal prin conversia androstendionului în estronă prin intermediul complexului enzimatic aromatază, la nivelul țesuturilor periferice. În continuare, estrona este convertită în estradiol. S-a demonstrat că scăderea concentrației plasmatice de estradiol produce un efect benefic la femeile cu neoplasm mamar.

La femeile aflate în post-menopauză, Anastrozol administrat în doză zilnică de 1 mg a determinat supresia estradiolului cu un procent mai mare de 80%, utilizându-se un test foarte sensibil.

Anastrozol nu are activitate progestogenă, androgenică sau estrogenică.

Dozele zilnice de Anastrozol de până la 10 mg nu au niciun efect asupra secreției de cortizol sau de aldosteron, măsurată înainte sau după testul standard de stimulare cu ACTH. De aceea, 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

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

Pentru criteriile de evaluare principale, studiul 1033IL/0030 a demonstrat că anastrozol are un avantaj statistic semnificativ comparativ cu tamoxifenul pentru timpul până la progresia tumorală (risc relativ 1,42, intervalul de încredere (ÎÎ) 95% [1,11, 1,82], timpul mediu până la progresia tumorală 11,1 luni 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

anastrozol 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 hormonal 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 anastrozol 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 anastrozol, comparativ cu tamoxifenul, pentru grupul cu receptori hormonal pozitivi, definit prospectiv.

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

Criterii de evaluare referitoare la eficacitate	Numărul de evenimente (frecvența)			
	Populație în intenție de tratament		Tumori cu receptori hormonal pozitivi	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoxifen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoxifen (N=2598)
Supraviețuirea fără semne de boală ^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Risc relative	0,87		0,83	
Î 95% bilateral	0,78 până la 0,97		0,73 până la 0,94	
Valoarea p	0,0127		0,0049	
Supraviețuirea fără semne de boală la distanță ^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Risc relative	0,94		0,93	
Î 95% bilateral	0,83 până la 1,06		0,80 până la 1,07	
Valoarea p	0,2850		0,2838	
Durata de timp până la apariția recurenței^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Risc relative	0,79		0,74	
Î 95% bilateral	0,70 până la 0,90		0,64 până la 0,87	
Valoarea p	0,0005		0,0002	
Durata de timp până la apariția recurenței la distanță ^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Risc relativ	0,86		0,84	
Î 95% bilateral	0,74 până la 0,99		0,70 până la 1,00	
Valoarea p	0,0427		0,0559	
Neoplasm mamar primar contralateral	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odds ratio (raportul riscurilor)	0,59		0,47	
Î 95% bilateral	0,39 până la 0,89		0,30 până la 0,76	
Valoarea p	0,0131		0,0018	
Supraviețuirea globală ^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Risc relative	0,97		0,97	
Î 95% bilateral	0,85 până la 1,12		0,83 până la 1,14	
Valoarea p	0,7142		0,7339	

^aSupraviețuirea fără semne de boală include toate evenimentele recurente și se definește ca prima apariție a unei recurențe loco-regionale, un neoplasm mamar controlateral nou apărut, recurență la distanță sau deces (indiferent de cauză).

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

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

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

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

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

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

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

Într-un studiu de fază a III-a [Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG 8)] efectuat la 2579 de femei aflate în post-menopauză cu neoplasm mamar cu receptori hormonali pozitivi în stadii inițiale la care s-a practicat intervenție chirurgicală cu sau fără radioterapie și fără chimioterapie (vezi mai jos), trecerea la terapia 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 continuarea tratamentului cu tamoxifen, după o urmărire mediană de 24 de luni.

Tabel 4 Criteriile de evaluare ale studiului ABCSG 8 și rezultate

Criterii de evaluare referitoare la eficacitate	Numărul de evenimente (frecvența)	
	Anastrozol (N=1297)	Tamoxifen (N=1282)
Supraviețuirea fără semne de boală	65 (5,0)	93 (7,3)
Risc relative	0,67	
ÎI 95% bilateral	0,49 până la 0,92	
Valoarea p	0,014	
Durata de timp până la apariția oricărei recidive	36 (2,8)	66 (5,1)
Risc relative	0,53	
ÎI 95% bilateral	0,35 până la 0,79	
Valoarea p	0,002	
Durata de timp până la apariția recidivei la distanță	22 (1,7)	41 (3,2)
Risc relative	0,52	
ÎI 95% bilateral	0,31 până la 0,88	
Valoarea p	0,015	
Cancer nou de sân contralateral	7 (0,5)	15 (1,2)
Odds ratio (raportul riscurilor)	0,46	
ÎI 95% bilateral	0,19 până la 1,13	
Valoarea p	0,090	
Supraviețuirea globală	43(3,3)	45 (3,5)
Risc relative	0,96	
ÎI 95% bilateral	0,63 până la 1,46	
Valoarea p	0,840	

Alte două studii asemănătoare (GABG/ARNO 95 și ITA), într-unul dintre acestea paciențele beneficiind de intervenție chirurgicală și chimioterapie, precum și o analiză combinată a ABCSG 8 și GABG/ARNO 95 au susținut aceste rezultate.

Profilul de siguranță al anastrozol în aceste 3 studii a fost concordant cu profilul de siguranță cunoscut, stabilit la femeile aflate în post-menopauză cu neoplasm mamar cu receptori hormonal pozitivi.

Densitate minerală osoasă (DMO)

În studiul SABRE (Study of Anastrozole with the Biphosphonate Risendronate) de fază III/IV, 234 femei aflate în post-menopauză cu neoplasm mamar în stadiu incipient și receptori 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 grupe cu 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 furnizează dovezi că utilizarea bifosfonaților poate fi luată în considerare în abordarea terapeutică a posibilei pierderi minerale osoase la femeile aflate în postmenopauză cu neoplasm mamar în stadiu incipient, programate pentru tratamentul cu anastrozol.

Copii și adolescenți

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 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 vârstă cuprinsă între 11-16 ani inclusiv) cu DHC, la care s-au administrat pentru o perioadă de 12 până la 36 de luni anastrozol 1 mg pe zi sau placebo, în asociere cu hormon de creștere. Numai 14 subiecți tratați cu anastrozol au terminat cele 36 de luni de tratament.

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

Testotoxicoză

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

Ginecomastie

Studiul 0006 randomizat, dublu-orb, multi-centric, a evaluat 82 de băieți în perioada de pubertate (cu vârsta cuprinsă între 11-18 ani inclusiv) cu ginecomastie diagnosticată de mai mult de 12 luni, tratați cu anastrozol 1 mg pe zi sau la care s-a administrat placebo, pe o perioadă de până la 6 luni. Între grupul tratat cu anastrozol 1 mg și grupul la care s-a administrat placebo nu s-a observat nicio diferență între numărul pacienților care au prezentat o scădere $\geq 50\%$ a volumului total al sânului după 6 luni de tratament.

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

Sindromul McCune Albright (SMA)

Studiul 0046 a fost un studiu internațional, multi-centric, deschis, de tip explorator, efectuat la 28 fete (cu vârstă cuprinsă între $2 \leq 10$ ani) cu sindrom McCune-Albright (SMA) cărora li s-a administrat anastrozol. Criteriul principal de evaluare a fost acela de a monitoriza siguranța și eficacitatea tratamentului cu anastrozol 1 mg pe zi la pacienții cu sindrom McCune-Albright (SMA). Eficacitatea tratamentului s-a bazat pe proporția pacienților care au îndeplinit criteriile referitoare la sângerări vaginale, vârsta osoasă și rata de creștere. Nu s-a observat o diferență semnificativă statistic între frecvența zilelor cu sângerări vaginale aflate la pacientele tratate. Nu a existat o diferență statistică între modificările stadiale Tanner, volumul mediu ovarian și volumul mediu uterin. Nu s-au observat diferențe semnificative statistic ale ratei de creștere osoase în timpul tratamentului, comparativ cu valoarea inițială. Rata de creștere (cm/an) a fost semnificativ redusă ($p < 0,05$) din perioada de pre-tratament, la luna 0 până la luna 12, și din perioada de pre-tratament până la următoarele 6 luni (luna 7 până la luna 12).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția anastrozolului este rapidă, iar concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse de obicei în următoarele două ore după administrare (în condiții de repaus alimentar). Anastrozolul se elimină lent, având timp de înjumătățire plasmatică de 40-50 de ore. Alimentele determină o ușoară scădere a ratei de absorbție, dar nu și a gradului de absorbție. Nu este de așteptat ca modificarea ușoară a vitezei de absorbție să ducă la un efect semnificativ clinic în ceea ce privește concentrațiile plasmatice la starea de echilibru în timpul administrării o dată pe zi a comprimatelor de anastrozol. Aproximativ 90-95%

din concentrațiile plasmatice de anastrozol la starea de echilibru se obțin după administrarea zilnică a 7 doze. Nu există dovezi că parametrii farmacocinetici ai anastrozolului ar fi dependenți de timp sau de doză.

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

Distribuție

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

Eliminare

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

Insuficiență renală sau hepatică

Clearance-ul aparent (Cl/F) al anastrozolului, după administrare orală a fost cu aproximativ 30% mai mic la voluntarii cu ciroză hepatică stabilizată, comparativ cu lotul de control (Studiul 1033IL/0014). Cu toate acestea, valorile concentrațiilor plasmatice ale anastrozolului înregistrate la voluntarii cu ciroză hepatică au fost cuprinse în intervalul de valori ale concentrațiilor plasmatice 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 anastrozol 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 niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere pentru populația indicată.

Toxicitate acută

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

Toxicitate cronică

În studiile la animale, toxicitatea a fost observată doar la doze mari. Studiile de toxicitate după administrarea de doze repetate s-au efectuat la șobolani și câini. În studiile de toxicitate, pentru anastrozol nu s-a putut stabili doza maximă fără reacții adverse, dar acele reacții adverse care au fost observate la doze mici (1 mg/kg 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 enzimactice ale anastrozolului și nu s-au însoțit de modificări toxice sau degenerative semnificative.

Mutagenitate

Studiile de toxicologie genetică efectuate cu anastrozol evidențiază faptul că acesta nu este nici mutagen, nici clastogen.

Toxicitatea 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 plasmatiche 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 parametrii de împerechere și fertilitate au fost similari cu cei ai grupului de control, după o perioadă de 9 săptămâni de refacere fără tratament.

Administrarea orală a anastrozolului la femelele de șobolan a dus la o creștere a incidenței infertilității în cazul administrării dozei de 1 mg/kg și zi iar nidarea a scăzut în cazul administrării dozei de 0,2 mg/kg și zi. Aceste efecte au apărut la doze clinic semnificative.

Un efect la oameni nu poate fi exclus. Acest efect este în legătură 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 a provocat efecte teratogene la doze de maxim 1,0 mg/kg și zi, 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 evidențiat 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 și 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 utilizării dozelor terapeutice și se consideră că nu prezintă semnificație clinică pentru tratamentul pacienților cu anastrozol.

La șoareci, un studiu de oncogenitate cu durată de doi ani, a evidențiat apariția de tumori ovariene benigne și 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 șoareci și nu sunt semnificative clinic pentru tratamentul pacienților cu anastrozol.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat

Povidonă

Amidonglicolat de sodiu (Tip A)

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E 464)

Macrogol

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din PVC/Al cu 28 comprimate filmate.

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

Amarox Pharma B.V.

Rouboslaan 32, 2252TR

Voorschoten

Țările de jos

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16690/2026/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2026