



REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1.DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Anastrozol Atb 1 mg comprimate filmate

2.COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține anastrozol 1 mg.

Excipienți: lactoză monohidrat 16 mg și lactoză anhidră 16 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3.FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate biconvexe, de culoare albă.

4.DATE CLINICE

4.1.Indicații terapeutice

-Tratamentul cancerului mamar în stadiu avansat la femeile aflate în postmenopauză. Eficacitatea nu a fost demonstrată la paciențele cu tumori fără receptori pentru estrogeni (ER-negativ) cu excepția cazului în care a existat un răspuns anterior clinic pozitiv la tamoxifen.

-Tratament adjuvant la femeile aflate în postmenopauză cu cancer mamar invaziv și cu receptori pozitivi pentru estrogeni (ER-pozitiv);

-Tratamentul adjuvant al cancerului de sân în stadiu incipient la femeile aflate la postmenopauză cu ER-pozitiv care au primit 2-3 ani tratament adjuvant cu tamoxifen.

4.2.Doze și mod de administrare

Adulți și vârstnici: 1 mg Anastrozol Atb (un comprimat filmat) administrat pe cale orală, o dată pe zi.

Copii: nu este recomandată utilizarea de Anastrozol Atb la copii, deoarece nu există date suficiente privind eficacitatea și siguranța acestui medicament la această categorie de vârstă.

Insuficiență renală: nu este recomandată modificarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Însuficiență hepatică: nu este recomandată modificarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

În cazul afecțiunilor în stadiu incipient, durata recomandată a tratamentului este de 5 ani.

4.3.Contraindicații

-Femei aflate în premenopauză;



- Femei gravide sau care alăptează;
- Pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 20 ml/min);
- Pacienți cu afecțiuni hepatice moderate sau severe;
- Pacienți cu hipersensibilitate cunoscută la anastrozol sau la oricare dintre excipienți.

Medicamentele care conțin estrogeni nu se vor administra concomitent cu anastrozol. Anastrozol Atb nu se va administra concomitent cu tamoxifen. (vezi cap. 4.5.).

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Anastrozol Atb nu este indicat la copii, deoarece siguranța și eficacitatea sa la acest grup de pacienți nu a fost stabilită (vezi pct. 5.1.).

Anastrozol Atb nu trebuie administrat, suplimentar tratamentului hormonal de creștere, la băieții cu deficit de hormon de creștere. În studiul clinic pivot, nu a fost demonstrată eficacitatea și siguranța acestui medicament în aceste condiții (vezi pct. 5.1). Deoarece anastrozol reduce valorile de estradiol, Anastrozol Atb nu trebuie utilizat, suplimentar tratamentului hormonal de creștere, la fetele cu deficit de hormon de creștere. Nu sunt disponibile date privind siguranța pe termen lung la copii și adolescenți.

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

Nu există date privind utilizarea în siguranță a Anastrozol Atb la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, sau la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 20 ml/min).

Înainte de a li se administra tratamentul cu Anastrozol Atb femeilor cu osteoporoză sau care au risc de osteoporoză, acestea vor trebui să-și determine în prealabil densitatea osoasă (cu ajutorul scanării DEXA=dual energy X-ray absorptiometry). Acest lucru va trebui realizat și periodic după administrarea de Anastrozol Atb. Se va iniția tratamentul sau profilaxia osteoporozei, monitorizând atent densitatea osoasă.

Nu există date disponibile în ceea ce privește utilizarea de Anastrozol Atb împreună cu analogii hormonilor eliberatori de hormoni luteinizanți (analogi LHRH). Această combinație nu se va utiliza în afara studiilor clinice.

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

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

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile clinice de interacțiune cu antipirină (fenazonă) și cimetidină au demonstrat că este puțin probabil ca administrarea de Anastrozol Atb în asociere cu alte medicamente să determine interacțiuni medicamentoase semnificative clinic prin intermediul influențării activității citocromului P450.

O analiză retrospectivă a datelor obținute în cadrul studiilor clinice de siguranță nu a evidențiat interacțiuni semnificative clinic la pacienții tratați cu anastrozol și care primeau, de asemenea, alte medicamente prescrise în mod obișnuit.

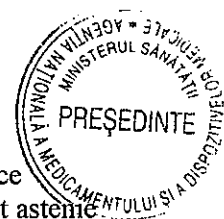
Nu au fost identificate interacțiuni semnificative clinic între anastrozol și bifosfonați.

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

Tamoxifenul nu se va administra împreună cu anastrozolul, deoarece îi diminuează acțiunea farmacologică. (vezi pct. 4.3.)

4.6. Sarcina și alăptarea

Anastrozol Atb este contraindicat în timpul sarcinii sau a alăptării.



4.7.Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

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

4.8.Reacții adverse

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

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

	Tulburări hepatobiliare	Creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline, alaninaminotransferazei și aspartataminotransferazei
Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Tulburări hepatobiliare Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Creșterea valorilor gamma-GT și a bilirubinei Hepatită Urticarie Tenosinovită digitală
Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem polimorf Reacții anafilactice
Foarte rare (<1/10000)	Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Sindrom Stevens-Johnson Edem angioneurotic

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

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

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

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

Reacții adverse	Anastrozol (N=3092)	Tamoxifen (N=3094)
Bufeuri	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Artralгии/redoare	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Tulburări ale afectivității	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Fatigabilitate/astenie	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Greață și vărsături	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fracturi	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fracturi vertebrale, de șold sau de radius distal/Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fracturi de radius distal/Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fracturi vertebrale	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Fracturi de șold	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataractă	182 (5,9%)	213 (6,9%)
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%)
Surgeri vaginale	109 (3,5%)	408 (13,2%)

Reacții adverse	Anastrozol (N=3092)	Tamoxifen (N=3094)
Orice eveniment tromboembolic venos	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Evenimente de tromboembolism venos profund, inclusiv edem pulmonar	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Evenimente cerebrovasculare ischemice	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Cancer endometrial	4 (0,2%)	13 (0,6%)

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

4.9. Supradozaj

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

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

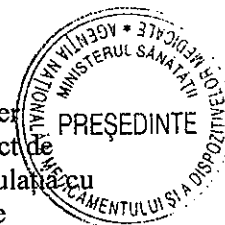
5.1. Proprietăți farmacodinamice

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

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

Anastrozolul nu are efect progesteric, androgenic sau estrogenic.

Doze zilnice de anastrozol de până la 10 mg nu au efect asupra secreției cortizolului sau aldosteronului, determinate înainte sau după efectuarea testului standard de provocare cu ACTH. De aceea, nu este necesară corticoterapia suplimentară.



Tratamentul adjuvant primar al cancerului mamar precoce

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

Vezi tabelul de mai jos

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

Criteriile finale de evaluare a eficacității	Număr de evenimente (frecvență)			
	Populația în intenție de tratament (ITT)		Status tumoral receptori hormonali prezenți	
	Anastrozol (N=3125)	Tamoxifen (N=3116)	Anastrozol (N=2618)	Tamoxifen (N=2598)
Supraviețuire fără manifestări de boală^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Rata riscului	0,87		0,83	
Intervalul de încredere ÎI 95% limite	0,78 până la 0,97		0,73 până la 0,94	
valoarea p	0,0127		0,0049	
Supraviețuire fără manifestări de boală la distanță^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Rata riscului	0,94		0,93	
Intervalul de încredere ÎI 95% limite	0,83 până la 1,06		0,80 până la 1,07	
valoarea p	0,2850		0,2838	
Perioada de timp până la recurență^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Rata riscului	0,79		0,74	
Intervalul de încredere ÎI 95% limite	0,70 până la 0,90		0,64 până la 0,87	
valoarea p	0,0005		0,0002	
Perioada de timp până la recurența la distanță^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Rata riscului	0,86		0,84	
Intervalul de încredere ÎI 95% limite	0,74 până la 0,99		0,70 până la 1,00	
valoarea p	0,0427		0,0559	
Apariția unei tumori primare la sânul contralateral	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)



Risc relativ	0,59	0,47
Intervalul de încredere Î 95% limite	0,39 până la 0,89	0,30 până la 0,76
valoarea p	0,0131	0,0018
Supraviețuirea globală ^e	411 (13,2) 420 (13,5)	296 (11,3) 301 (11,6)
Rata riscului	0,97	0,97
Intervalul de încredere Î 95% limite	0,85 până la 1,12	0,83 până la 1,14
valoarea p	0,7142	0,7339

- ^a Supraviețuirea în absența manifestărilor de boală include toate recăderile și este definită prin timpul până la prima recurență locală, prima apariție a cancerului mamar contralateral sau apariția metastazelor la distanță sau până la deces (din orice motiv).
- ^b Supraviețuirea fără manifestări de boală la distanță este definită prin timpul până la prima apariție a metastazelor la distanță sau până la deces (din orice motiv).
- ^c Perioada de timp până la recurență este definită prin timpul până la prima recurență locală, prima apariție a cancerului mamar controlateral sau apariția metastazelor la distanță sau până la deces din cauza cancerului mamar.
- ^d Perioada de timp până la recurența la distanță este definită prin timpul până la prima apariție a metastazelor la distanță sau până la deces din cauza cancerului mamar.
- ^e Numărul (%) de paciente care au decedat.

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

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

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

Într-un studiu clinic de fază III (ABCSG 8) efectuat la 2579 femei aflate la postmenopauză, cu cancer mamar precoce și receptori hormonal prezenți, care au suferit intervenție chirurgicală cu sau fără radioterapie ulterioară (dar nu chimioterapie), s-a investigat trecerea de la tratamentul cu tamoxifen la anastrozol. În acest studiu, cu o perioadă mediană de urmărire de 24 luni, s-a demonstrat că trecerea la anastrozol după 2 ani de tratament adjuvant cu tamoxifen a fost superioară din punct de vedere statistic în comparație cu rămânerea la tratamentul cu tamoxifen.

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

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

Vezi tabelul de mai jos.

Rezumatul criteriilor finale de evaluare și rezultatelor studiului ABCSG

Criteriile finale de evaluare a eficacității	Număr de evenimente (frecvență)	
	Anastrozol (N=1297)	Tamoxifen (N=1282)
Supraviețuire fără manifestări de boală	65 (5,0)	93 (7,3)
Rata riscului	0,67	
Intervalul de încredere Î 95%	0,49 până la 0,92	

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

5.2. Proprietăți farmacocinetice

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

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

Farmacocinetica nu a fost studiată la copii și adolescenți.

Numai 40% din anastrozol este legat de proteinele plasmatice.

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

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



5.3.Date preclinice de siguranță

Toxicitate după doză unică:

În urma studiilor de toxicitate acută realizate pe rozătoare s-a observat că doza letală medie de anastrozol administrat oral a fost peste 100 mg/kg/zi, mai mare decât doza administrată intraperitoneal, de 50 mg/kg/zi. În urma unui studiu de toxicitate acută realizat pe câini s-a observat că doza letală medie a depășit 45 mg/kg/zi.

Toxicitate după doză repetată:

S-au utilizat șobolani și câini pentru studii privind toxicitatea în urma administrării de doze multiple de anastrozol. Nu s-a stabilit vreun nivel de anastrozol la care să nu existe efecte în ceea ce privește studiile de toxicitate, iar acele efecte care au fost observate la doze mici (1 mg/kg/zi) și moderate (la câini 3 mg/kg/zi, iar la șobolani 5 mg/kg/zi) au fost asociate fie cu proprietățile farmacologice, fie cu cele inductoare enzimatic ale anastrozolului și au fost însoțite de modificări semnificative toxice sau degenerative.

Mutagenitate:

Studiile privind toxicitatea anastrozolului au demonstrat că acest medicament nu este nici mutagen, nici clastogen.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere:

Administrarea orală a anastrozolului la femelele de șobolani a determinat creșterea incidenței nefertilității la doze de 1 mg/kg/zi și creșterea numărului de pierderi de sarcină în perioada pre-nidare la doze de 0,02 mg/kg/zi. Aceste efecte apar la dozele relevante clinic. Nu pot fi excluse efectele care pot apărea la bărbați. Acestea sunt în legătură cu farmacologia medicamentului și sunt complet reversibile după 5 săptămâni de la întreruperea administrării.

Administrarea orală de anastrozol la femelele de șobolan și de iepure gestante nu determină efecte teratogenice la doze de până la 1 mg/kg/zi, respectiv 0,2 mg/kg/zi. Efectele observate (creștere placentară la șobolani și pierderea sarcinii la iepuri) au legătură cu efectele farmacologice ale medicamentului. Supraviețuirea puilor de șobolani a căror părinți au primit anastrozol în doze de 0,02 mg/kg/zi și peste (din ziua 17 de sarcină până în ziua 22 post-partum) a fost compromisă. Aceste efecte au legătură cu influența anastrozolului asupra nașterii.

Nu au fost observate efecte adverse asupra comportamentului sau a performanțelor reproductive la prima generație de urmași a căror mame au primit tratament cu anastrozol.

Carcinogenicitate:

Un studiu realizat pe șobolani timp de doi ani a determinat creșterea incidenței neoplasmelor hepatice și a polipilor uterini stromali la femele și a adenoamelor tiroidiene la masculi în urma administrării de anastrozol în doze de 25 mg/kg/zi. Aceste modificări au apărut în urma administrării unor doze care reprezintă o expunere de 100 de ori mai mare decât cea întâlnită la oameni în urma administrării unor doze terapeutice. De aceea acest lucru nu este considerat relevant clinic în cazul pacienților care urmează un tratament cu anastrozol.

În urma unui studiu de doi ani realizat pe șoareci s-a observat inducerea unor tumori benigne ovariene și modificarea incidenței neoplasmelor limforeticulare (mai puține sarcoame histocitare la femele și mai multe decese datorate limfoamelor). Aceste efecte au fost considerate ca fiind specifice șoarecilor și fără relevanță clinică asupra pacienților tratați cu anastrozol.

6.PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1.Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Lactoză anhidră

Amidonglicolat de sodiu
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal
Stearat de magneziu

Film:

Hipromeloză 15 cp (E 464)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol



6.2. Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3. Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.
Cutie cu 6 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.
Cutie cu 9 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

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

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice S.A.
Str. Valea Lupului nr. 1 707410 Iași,
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2919/2010/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-Noiembrie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2010

Modificare a anexei 2 la autorizația de punere pe piață

Produs

ANASTROZOL ATB 1 mg comprimate filmate

Deținătorul autorizației de punere pe piață

ANTIBIOTICE S.A., România

Modificare aprobată pentru anexa 2 la autorizația de punere pe piață nr.
2919/2010/01-03:

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Data

17 SEP. 2012